

CT022018033

20/09/2018

Direction NEURO

Équipe Produits Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Aldine FABREGUETTES

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022018033

Séance du 20 septembre 2018

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent/excuse
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basile CHRÉTIEN	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE-SAM LAI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marylène GUERLAIS	Invité CEIP-A	<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"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022018033

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

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

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

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

Aldine FABREGUETTES	Chef d'Équipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luciano AMATO	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Émilie MONZON	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Équipe SYNAPS (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et Médicament de l'addiction à l'alcool)

Catherine DEGUINES	Chef d'Équipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lucie SAGOT	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel DOYEN	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Sylvain GUEHO	Chef d'Équipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augusto FERNANDEZ	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêts

Aucune situation de conflit d'intérêts majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP-A du 20 septembre 2018.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Étude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPT	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (à partir du 1 ^{er} octobre 2012)
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS	Direction Générale de la Santé
DivAS	Divers Autres Signaux
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble, réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre
EMA	European Medicines Agency (agence européenne du médicament)
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
NotS	Notification Spontanée (système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé)
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA)
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP-A de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées.
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Étude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP-A de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD.
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP-A 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.
RREVA	Réseau REgional de Vigilance et d'Appui
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques Et Substances (outil de veille sanitaire de l'OFDT)
TREND	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues (dispositif national de l'OFDT qui collecte des informations)

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction Adoption du compte rendu de la séance précédente Retour d'informations	Pour information
2.	Dossiers Produits — Substances (National)	
2.1	Présentation des résultats de l'enquête d'addictovigilance concernant les spécialités renfermant de la venlafaxine	Pour avis
2.2	Présentation des résultats de l'enquête poppers	Pour avis
2.3	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du tramadol	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Présentation des résultats de l'enquête annuelle OSIAP 2017	Pour information

Déroulement de la séance

1.	Introduction Adoption du compte-rendu de la séance précédente Retour d'informations
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO) Équipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Introduction

Adoption du comité technique des CEIP-A du 17 mai 2018 :

Après avoir été mis à disposition à tous les CEIP-A le 7 septembre 2018 sur la plateforme Agora et envoyé par mail pour relecture et validation, **le compte-rendu du comité technique des CEIP-A du 17 mai 2018 est adopté sous réserve d'une mention précisant que l'ANSM adressera une saisine nationale à l'ANSES sur le protoxyde d'azote, le procès-verbal du 17 mai 2018 est adopté.**

Rectificatif post-réunion : une note sera adressée à la DGCCRF avec l'ANSES, la MILDECA et la DGS en copie.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.1.	Présentation des résultats de l'enquête d'addictovigilance concernant les spécialités renfermant de la venlafaxine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Caen

1. Introduction

Le rapporteur explique qu'après la présentation de plusieurs cas marquants d'abus de spécialités renfermant de la venlafaxine, il a été décidé d'ouvrir une enquête officielle d'addictovigilance. Il rappelle que la venlafaxine est l'antidépresseur le plus utilisé en France.

D'après une étude récente basée sur les données de l'Assurance Maladie, 0,8 % des patients recevant de la venlafaxine auraient des antécédents d'abus de substances.

La venlafaxine est un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine et l'O-déméthylvenlafaxine (ODV), son principal métabolite, est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Elle présente un groupement phényléthylamine commun avec les amphétamines et notamment la MDMA. Ce groupement est également retrouvé dans les catécholamines, les cathinones de synthèse. La littérature montre également que la constante d'inhibition de la recapture de la dopamine de la venlafaxine dans les synaptosomes de cerveaux de rats est du même ordre de grandeur que celle observée pour la MDMA dans des cellules intestinales transfectées avec des transporteurs de la dopamine chez l'humain ou le rat¹.

2. Résultats

Les données de l'enquête d'addictovigilance sur la venlafaxine qui porte sur la période depuis sa commercialisation (1999) jusqu'au 31 décembre 2017 rapportent 66 cas d'abus, de mésusage et de dépendance à la venlafaxine, dont 37 transmis par les CEIP-A. Six étaient des cas graves, dont trois décès, très probablement en association avec d'autres substances. Deux cas d'administration nasale et un cas d'administration intraveineuse ont été observés, les autres cas correspondant à des administrations *per os* ou inconnues.

Les patients recherchaient un effet stimulant dans 4 cas, une stimulation sexuelle dans 12 cas et un effet anxiolytique dans 1 cas. Les patients utilisateurs étaient souvent d'anciens usagers de substances à propriétés amphétaminiques. 606 syndromes de sevrages, dont 95 graves, ont été observés.

112 ordonnances suspectes ont été remontées dans l'enquête annuelle OSIAP entre 2011 et 2016 (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), soit 0,6 % à 1,4 % des cas, les spécialités à 75 mg étant davantage demandées que celles à 37,5 mg.

Les enquêtes annuelles DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) entre 2010 et 2016 et DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) entre 2010 et 2016 ont rapporté des décès liés à un surdosage à la venlafaxine mais systématiquement associés à la consommation d'autres substances. Les concentrations retrouvées dans les analyses s'avéraient inférieures à celles des séries de cas décrites dans la littérature.

¹ Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. BMC Pharmacol. 3 mars 2006;6:6.

1 005 fiches ont été enregistrées dans l'enquête annuelle OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) entre 1990 et 2017. 400 patients déclaraient rechercher un effet positif, 78 déclaraient une dépendance à la venlafaxine et 23 déclaraient être des abuseurs. 13 consommateurs obtenaient la venlafaxine illégalement, dont 2 par *deal*.

Le rapporteur présente ensuite des exemples de cas déclarés aux CEIP-A, en précisant que le dosage des produits consommés était rarement précisé.

La littérature décrit plusieurs cas d'abus, notamment chez des patients consommateurs de dérivés amphétaminiques et recherchant des effets psychostimulants.

Des dizaines de sujets de mésusage sont également publiés sur des forums d'utilisateurs. Les patients recherchent majoritairement un effet *boost*, mais quelques-uns décrivent aussi des cas d'hallucinations à forte dose.

Un rapport SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) de l'OFDT rapporte en outre que des comprimés d'Effexor sont parfois vendus comme de l'ecstasy.

Enfin, un site de vente en ligne propose de la « venlafaxine » sans ordonnance.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Le rapporteur conclut donc que la venlafaxine est utilisée chez ces consommateurs dans un but psychostimulant, à des doses très largement supérieures à la posologie maximale, même si le dosage des comprimés consommés est rarement connu. Les patients présentent la plupart du temps des antécédents d'usages de substances, notamment psychoactives. Les conséquences de ces consommations à forte dose sont connues et cohérentes avec les mentions figurant dans la rubrique surdosage du RCP. En effet, de nombreux cas de syndromes de sevrage peuvent survenir, lors d'un arrêt brutal, mais également d'une posologie diminuée progressivement ou du passage d'un générique à un autre.

Ce profil de consommation peut s'expliquer par la structure chimique de la venlafaxine et son action sur les neurotransmetteurs. Une population non toxicomane importante présente en outre des syndromes de sevrage, dont un tiers après une diminution progressive des doses.

Il est proposé :

- de poursuivre le suivi sur ce médicament ;
- de faire apparaître dans le RCP le risque de dépendance, d'abus et de mésusage ;
- de détailler le terme « troubles sensoriels », les patients en sevrage décrivant souvent des hallucinations, des acouphènes et des sensations de décharges électriques ;
- d'envoyer une lettre d'information aux professionnels de santé pour les informer du risque de mésusage à but psychostimulant et leur rappeler la nécessité de déclarer ces cas en addictovigilance.

Discussion du Comité technique

Un membre du comité technique s'enquiert de la date de publication du rapport SINTES mentionnant la vente d'Effexor sous forme d'ecstasy.

Le rapporteur répond qu'il date de 2000. Il ne dispose pas d'informations suggérant que ce phénomène se poursuit. Le rapport citait à la fois un effet logo et un effet psychoactif.

Un membre du comité technique souhaite s'assurer que les syndromes de sevrage ne pourraient pas, en réalité, correspondre à un effet de rebond pour les patients traités par le produit.

Le rapporteur assure que les cas décrits correspondaient bien à des syndromes de sevrage, avec des symptômes physiques parfois très importants : sueurs, sensation de « chocs électriques », acouphènes, etc.

Le président du comité technique suppose que les syndromes de sevrage concernent avant tout des patients non abuseurs ou dépendants. Les symptômes décrits ne correspondent pas, par ailleurs, à un

syndrome dépressif qui pourrait apparaître sous forme de rebond.

Un membre du comité technique rappelle d'ailleurs que la venlafaxine a une demi-vie très courte et que les personnes peuvent ainsi faire l'expérience des signes de privation physique indépendamment de tout abus, dès que les dosages diminuent.

Le président du Comité technique juge que l'effet de la venlafaxine sur la dopamine au niveau des synapses constitue un motif d'inquiétude. Il lui semblerait d'ailleurs utile d'effectuer des comparaisons neurobiologiques entre la venlafaxine et d'autres antidépresseurs, pour savoir si le phénomène d'abus est spécifique à la venlafaxine ou s'il est commun à tous les antidépresseurs.

Un membre de l'ANSM demande si le nombre de cas annuels a évolué depuis la délivrance de l'AMM en 1998.

Le rapporteur répond par la négative : les cas restent stables depuis 20 ans.

La venlafaxine étant un médicament de première intention, La vice-présidente du Comité technique remarque qu'il importerait de savoir comment elle se positionne dans le traitement de personnes ayant un historique de troubles de l'usage et si elle comporte un risque plus important d'être détournée que d'autres antidépresseurs. Une comparaison avec les autres antidépresseurs suivis dans OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) pourrait donc être effectuée, la venlafaxine n'entraînant visiblement des abus que chez les anciens utilisateurs de produits psychostimulants.

Le président du comité technique jugerait également utile de comparer la pharmacocinétique de la venlafaxine et celle des autres antidépresseurs. Il s'enquiert d'une différence entre la venlafaxine à libération prolongée (LP) et celle à libération immédiate, que les abuseurs devraient logiquement préférer.

Le rapporteur ne dispose généralement pas de l'information sur la forme utilisée. Il a cependant le sentiment que la forme LP est plus répandue, les utilisateurs ouvrant souvent les gélules pour ingérer ou « préparer » les billes qu'elles contiennent.

Le rapporteur souligne d'ailleurs que de nombreux cas ne sont parvenus que très tardivement au CEIP-A.

Un membre du comité technique souhaite connaître les substances associées à la venlafaxine dans les décès rapportés par l'enquête DRAMES entre 2010 et 2016.

Le rapporteur répond que ces substances étaient très variables et que la venlafaxine ne ressortait généralement pas comme le produit dominant.

Conclusion du Comité technique

Le rapporteur de l'enquête devra ajouter dans son rapport que l'évolution du nombre de cas est stable depuis 20 ans.

Une comparaison avec les autres antidépresseurs mentionnés dans OPPIDUM sera effectuée, par le CEIP-A rapporteur, pour déceler un éventuel signal spécifique à la venlafaxine. Cette comparaison conditionnera les suites à donner au signal perçu.

Il conviendra également de clarifier l'existence d'un éventuel biais de recrutement des usagers ayant des antécédents de dépendance à d'autres substances et de préciser le profil des utilisateurs (éventuelles consommations associées, usagers injecteurs, etc.).

S'agissant des syndromes de sevrage, une évaluation précise du nombre total de symptômes physiques (hallucinations, décharges électriques, etc.) devra être effectuée afin de mieux cerner le risque.

Notes post-réunion :

- *Le rapport devra être complété et relu par le relecteur d'ici décembre 2018. Ces nouvelles données seront présentées lors d'un prochain comité technique des CEIP-A ;*
- *Février 2019 : le rapporteur n'est pas en mesure de comparer la venlafaxine avec les autres antidépresseurs de l'enquête Oppidum, ces données n'étant pas accessibles à ce stade ;*
- *Le CEIP-A de Marseille propose de faire pour janvier 2020 une analyse spécifique sur les antidépresseurs à partir des données Oppidum.*

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.2	Présentation des résultats de l'enquête poppers
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Lille

1. Introduction

Les poppers contiennent des nitrites d'alkyle aliphatiques, des solvants et des huiles essentielles. Ils se présentent dans de petits flacons, avec parfois sur l'emballage thermoformé, des informations, sur la nocivité du produit en cas d'ingestion ou d'inhalation rapprochée et l'interdiction de la vente aux mineurs.

Un certain nombre de mesures d'interdiction concernant les poppers ont été prises par les autorités sanitaires depuis 1990 au vu des complications liées à l'usage des poppers. Cependant, le Conseil d'Etat a jugé ces mesures disproportionnées et les a annulées. Ainsi, les poppers sont en vente libre depuis 2013, et leur vente n'est plus seulement confinée aux lieux spécialisés.

La mise à jour de l'enquête d'addictovigilance porte sur la période 01/12/2015-31/12/2017.

2. Résultats

Chez l'Animal, le produit devant être inhalé, son potentiel d'abus et de dépendance est difficile à évaluer. Une étude a cependant démontré chez la souris un test de préférence de place positif avec différents nitrites et une augmentation de la dopamine au niveau des synaptosomes du striatum (Sy, 2016). Des données précliniques ont montré une modulation du système mésocorticolimbique chez le rat, avec une augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal, pouvant entraîner une sensibilisation des encéphales en cours de développement des jeunes sujets, à la consommation de produits (Beckley, 2013).

Les données de consommation en France proviennent de l'étude ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de la journée d'Appel et de Préparation A la Défense). En 2017, 8,8 % des adolescents de 17 ans déclarent avoir consommé des poppers au moins 1 fois dans leur vie contre 5,4 % en 2014.

L'OFDT signale une augmentation de la visibilité du produit, dans différents milieux, gay, festif, commercial ou étudiant. De nouveaux modes de consommation dangereux sont signalés avec un risque de toxicité accrue en cas d'ingestion des poppers.

Les données du réseau d'addictovigilance rapportent sur la dernière période d'étude (01/12/2015-31/12/2017), 199 notifications spontanées (NOTS) impliquant des poppers, dont 4 cas pédiatriques. Une augmentation du nombre de NOTS est observée depuis 2015 (55 cas en 2011, 36 en 2012, 44 en 2013, 39 en 2014, 73 en 2015, 83 en 2016 et 87 en 2017) et l'utilisation des poppers touche toutes les classes d'âge, de 14 à 78 ans, avec une moyenne d'âge de 32 ans.

Sur les 199 cas rapportés, 154 présentent des complications (38 usages accidentels, 26 effets indésirables, 53 intoxications avec méthémoglobulinémie et 37 intoxications sans méthémoglobulinémie) et 4 sont des expositions accidentelles pédiatriques par voie orale. Dans les 41 autres cas, les symptômes présentés étaient imputables à d'autres substances que les poppers.

Sur les 38 cas accidentels (ingestions accidentelles ou usage volontaire avec administration par une voie non désirée), la voie d'administration est orale (34,2 %), nasale (21 %), inhalée (3 cas) et combinée (26,3 % dont 1/3 par voie oculaire). Dans 31 cas, les effets indésirables présentés sont à type d'irritation locale relative à la voie d'administration, pouvant nécessiter un traitement. Dans 4 cas la symptomatologie est grave, à type d'intoxication ayant nécessité une hospitalisation, dont 3 cas avec méthémoglobulinémie. Ces derniers cas sont survenus en contexte festif alcoolisé et souvent par ingestion accidentelle des poppers.

Sur les 26 cas d'effets indésirables, 5 sont graves (hospitalisation). L'un d'entre eux concerne un homme de plus de 50 ans ayant présenté un AVC ischémique dans les suites d'une consommation de poppers, ce qui souligne le sur-risque représenté par les facteurs de risque cardiovasculaire, présents chez les personnes les plus âgées. Une crise convulsive, une pneumopathie avec embolie pulmonaire et anémie, une anémie hémolytique ainsi qu'une épistaxis grave ont également été observées.

Concernant les cas d'intoxication avec méthémoglobulinémie, tous les cas étaient graves, ayant nécessité une hospitalisation pour administration de traitements ou d'antidote. Elles sont rapportées chez des sujets âgés de 18 à 78 ans. Les consommations étaient réalisées dans un cadre festif, sexuel ou de troubles de l'usage de substances. Dans 2 cas, la consommation est accidentelle, dont un cas en milieu alcoolisé. Les taux de méthémoglobulinémies allaient de 7 à 79 % avec un taux moyen de 31%. Dans un cas une personne a présenté une défaillance multiviscérale ainsi que des lésions cérébrales anoxiques importantes. La méthémoglobulinémie était supérieure à 30 % dans 10 cas, dont un cas de méthémoglobulinémie non mesurable.

Parmi les 37 intoxications sans méthémoglobulinémie, 26 hospitalisations sont rapportées dont 10 pour lesquelles les poppers est le seul produit consommé. Les signes étaient neurologiques, cardiologiques, digestifs ou respiratoires avec notamment une crise d'asthme aiguë grave. Concernant la toxicité visuelle, 6 hommes ont présenté des troubles de l'acuité visuelle avec des atteintes maculaires et rétinienne parfois graves ou des séquelles, dans le cadre d'une consommation volontaire parfois juste occasionnelle. Dans 4 cas l'intoxication concernait de jeunes enfants, âgés de 24 mois à 3 ans, qui ont réussi à attraper le flacon de poppers de leurs parents. Après la prise en charge, l'évolution était favorable.

Dans toutes les tranches d'âge, les usages compliqués représentent plus de 50 % des cas. Les intoxications avec méthémoglobulinémie touchent toutes les classes d'âge quelle que soit l'expérience des usagers et notamment les personnes de 30 à 49 ans. Les accidents d'usage concernent essentiellement les usagers âgés de 20 à 29 ans.

Aucun décès impliquant une responsabilité directe des poppers n'est rapporté en 2016 dans DRAMES. Cependant, un décès par mort subite, chez une personne d'une cinquantaine d'années au cours de pratiques sexuelles est rapporté. Les analyses ont montré des taux très élevés de 3-MMC et une méthémoglobulinémie à 39 %. Même si la responsabilité de la 3-MMC a été retenue dans le décès, la méthémoglobulinémie et l'hypoxie qui lui est associée ont pu favoriser les effets toxiques de la cathinone. De manière générale, les décès liés aux poppers sont probablement sous-diagnostiqués. Pour rappel, six décès avaient été rapportés entre 2011 et 2015.

Les données de l'enquête OPPIDUM retrouvent des troubles de l'usage ou une pharmacodépendance chez 5 usagers.

Les données des centres Antipoison montrent également une augmentation nette dans le temps des cas d'exposition aux poppers, y compris des cas graves, entre 2011 et 2017 avec 873 cas dont des cas d'exposition pédiatriques. Sur cette période 11 décès étaient répertoriés mais l'évolution clinique n'étant pas toujours connue (45 %), ce chiffre pourrait être plus important.

L'enquête réalisée par le CEIP-A de Nantes sur l'analyse des méthémoglobinémies de patients hospitalisés, recueillies dans les laboratoires des hôpitaux entre 2012 et 2017 rapporte sur 9 CEIP-A, 34² nouveaux cas de consommation de poppers, avec des taux de méthémoglobinémie s'échelonnant entre 5,4 % à 87,8 %. 89 % des consommateurs étaient des hommes, âgés en moyenne de 35 ans, avec des consommations associées. L'antidote a ainsi été utilisé dans 68 % des cas et les patients ont dû être transférés en réanimation dans un tiers des cas. 9 personnes avaient volontairement consommé les poppers par voie orale. Elles affichaient une méthémoglobinémie plus élevée et des consommations associées plus fréquentes.

S'agissant de l'efficacité de la méthémoglobinémie élevée comme mode de recueil, le seuil de 5 % s'avère trop bas. Un taux situé entre 15 et 20 % constituerait en effet un niveau pertinent, qui aurait permis de recenser la grande majorité des cas recueillis dans l'enquête.

Enfin, une tendance à l'augmentation du nombre de patients présentant des méthémoglobinémies supérieures à 25 % se dessine, ainsi qu'une proportion plus élevée de patients ayant consommé des poppers.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

L'usage des poppers a nettement augmenté depuis l'interdiction par le Conseil d'état en 2013 à la faveur de leur grande facilité d'accès et de leur image « non nocive » puisque leur vente n'est plus interdite. 8,8 % des jeunes de 17 ans ont ainsi expérimenté les poppers, dont l'usage module le circuit de la récompense et pourrait ainsi favoriser l'addiction. L'usage dans le cadre du Chemsex progresse également.

Entre les deux enquêtes, portant respectivement sur les périodes 2011/2015 et 2016/2017, le nombre total de cas notifiés est passé de 42 à 95 cas par an, le nombre de cas graves étant passé de 13,6 à 37,9 cas par an. Cette hausse concerne toutes les classes d'âge.

Les usages compliqués augmentent, chez les utilisateurs naïfs comme chez les plus expérimentés, lors des usages volontaires ou accidentels. Plus de 50 % des usages sont compliqués avec de nombreuses hospitalisations.

Plusieurs mesures sont proposées par le rapporteur afin d'identifier la ou les plus pertinentes :

- inscrire les poppers sur la liste des produits stupéfiants ou des substances vénéneuses ;
- créer un statut juridique particulier pour ces produits notoirement connus pour leur mésusage ;
- réserver la vente des poppers aux *sex shops* et les interdire aux mineurs ;
- diffuser une information auprès du grand public sur les risques encourus ;
- réaliser une enquête auprès de la population pratiquant le chemsex afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des poppers et de la sensibiliser aux risques associés ;
- diffuser une information auprès des ophtalmologues et des associations prenant en charge les usagers ;
- poursuivre la surveillance des cas.

² au 29 mars 2019, ce sont 35 nouveaux cas qui ont été rapportés par 10 CEIP-A

Discussion du Comité technique

L'usage des poppers concerne un nombre de personnes élevé et croissant, notamment parmi les adolescents. Cependant peu d'études portent sur les effets de cette consommation et sur le potentiel d'abus et de dépendance du produit.

S'agissant des troubles visuels, le rapporteur propose de se rapprocher des ophtalmologues de sa région pour savoir s'ils sont informés des effets visuels des poppers et s'ils ont la possibilité de réaliser des tomographies de cohérence optique, voire des électrorétinogrammes.

Conclusion du Comité technique

Le Comité s'accorde sur la poursuite de l'étude des taux de méthémoglobine auprès des CHU, en retenant un seuil de 15 ou 20 %.

Il propose une inscription du produit sur la liste des substances vénéneuses, à condition de disposer d'informations supplémentaires pour étayer cette demande.

Il considère nécessaire de diffuser rapidement une information sur les risques associés à la consommation de poppers.

Ce sujet sera présenté à la Commission des stupéfiants et des psychotropes du 11 octobre 2018.

Notes post-réunion :

- *La CSP du 11 octobre 2018 a considéré que l'usage des poppers présente un risque pour la santé et qu'il est nécessaire que des mesures de restriction de leur accès soient mises en place ainsi qu'une communication sur les risques inhérents à leur usage.*

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.3	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du tramadol
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Toulouse

1. Résultats

Un suivi national d'addictovigilance a été ouvert pour le tramadol ; il s'agit de la huitième période d'enquête, portant sur l'année 2017. Le rapporteur précise que malgré une stabilisation des ventes depuis 2013, le nombre de notifications spontanées continue à augmenter. Toutes substances confondues, la proportion de ces notifications s'établit entre 2 et 3 % depuis plusieurs années. Elles concernent avant tout le tramadol seul, non associé au paracétamol. L'âge médian des notifications s'établit à 34 ans et des tendances d'usages problématiques sont observées dans différents groupes de patients : (i) Détournement d'usage du tramadol dans le cadre de polytoxicomanie (co-usage de substances psychoactives non médicamenteuses et/ou de médicaments), (ii) Détournement d'usage du tramadol sans association à d'autres substances psychoactives non médicamenteuses ou médicamenteuses, (iii) Cas d'abus chez des sujets algiques.

L'augmentation du nombre de cas marquants recensés chez les adolescents qui avait été observée en 2016 n'a pas été confirmée en 2017 (3 cas en 2017 en comparaison à 9 cas en 2016). Les cas rapportés par les laboratoires restent très peu nombreux, avec 14 cas analysés en 2017.

Selon les enquêtes annuelles réalisées par les centres d'addictovigilance, l'enquête OSIAP 2017 (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) place le tramadol en deuxième place des substances citées, derrière le zolpidem. Le tramadol poursuit ainsi sa progression concernant cet indicateur de détournement.

Le tramadol augmente également de façon régulière dans l'enquête OPPIDUM 2017 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). La part du tramadol dans le nombre total de fiches produits est de 0,3 % et il se classe à la troisième place parmi les antalgiques opioïdes, derrière la morphine et la codéine.

Le tramadol reste le premier antalgique opioïde impliqué dans l'enquête DTA 2016 (Décès Toxiques par Antalgiques), avec 37 décès directement liés à la substance, dont 3 décès pour lesquels le tramadol était la seule substance impliquée.

Dans l'enquête DRAMES 2016 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), 7 décès directs impliquant le tramadol ont été recensés en 2016 (*versus* 5 en 2015). Le tramadol était impliqué de manière prédominante dans 1 décès. Le tramadol se trouve en troisième position parmi les antalgiques opioïdes, derrière la morphine et la codéine.

Le nombre de cas d'abus de tramadol est en constante augmentation et probablement sous-estimé du fait des fausses ordonnances.

Un signal d'alerte est également soulevé concernant l'usage détourné du tramadol en combinaison avec d'autres substances psychoactives. 50 cas de ce type ont ainsi été répertoriés en 2017. Le tramadol est utilisé avec des substances psychoactives non médicamenteuses variées, avec des substances médicamenteuses consommées à visée récréative, ou encore avec un mélange de substances médicamenteuses et non médicamenteuses. L'année 2017 s'est en outre caractérisée par l'émergence d'une catégorie de sujets abusant du tramadol sans autre substance psychoactive (20 cas).

En 2017, l'abus de tramadol concernait 59 % des notifications spontanées (NotS) avec 13 cas de crises convulsives (6 crises convulsives avaient été notifiées en 2016). Par ailleurs ont été déclarées 5 intoxications médicamenteuses à visée suicidaire et 3 autres potentiellement à visée suicidaire. Parmi ces 8 cas, 3 décès ont été enregistrés (dont 2 ont été comptabilisés dans l'enquête DTA). Aucun décès de mineur n'a été répertorié. Parmi les indicateurs d'usages détournés du tramadol, on retrouve un cas d'usage par voie intraveineuse et deux cas par voie nasale.

L'enquête OPPIDUM 2017 montre une augmentation des souffrances à l'arrêt et des obtentions illégales des médicaments à base de tramadol. Deux cas de prise de tramadol par voie nasale ont été observés.

Les raisons de l'usage détourné incluent la recherche d'effets récréatifs, hypnotiques, une amélioration des performances professionnelles, une automédication à visée antidépressive ou anxiolytique, ou encore une lutte contre le manque ou les symptômes du sevrage. S'y ajoutent les comportements « polytoxicomanes » et quelques conduites dopantes en milieu sportif.

Le rapporteur souligne également que le nombre de déclarations indiquant des problématiques de sevrage au tramadol a augmenté. Par ailleurs, les dépendances primaires au tramadol proviennent de prescriptions inadaptées, notamment pour traiter la douleur migraineuse, en substitution aux opioïdes, pour la recherche d'effets psychoactifs sans mention de persistance de la douleur et/ou sur des durées de traitement trop longues.

L'obtention illégale de tramadol représente une proportion non négligeable, ce qui suggère une sous-estimation de l'abus. Les déclarations de nomadismes médical et pharmaceutique et de falsification d'ordonnances sont nombreuses. Deux cas d'obtention sur Internet ont été signalés, des vols de médicaments également.

2. Conclusion et propositions du rapporteur

Dans la littérature internationale, on note que l'Afrique connaît en 2018 une crise sanitaire liée à la consommation de tramadol.

Aux États-Unis, le tramadol a été classé en tant que *Schedule IV controlled Substance* depuis août 2014. Au Royaume-Uni, il est classé au tableau 3 des substances contrôlées depuis juin 2014, en raison des décès liés à son usage récréatif.

Au vu des données rapportées en France, la question d'un classement ou d'une modification de sa réglementation se pose donc.

En 2017, l'agence européenne du médicament (EMA) a demandé à l'ANSM de transmettre à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) les cas de mésusage de tramadol dans un contexte de polyconsommation de substances psychoactives. La France a transmis les données portant sur la période 2012-2015 et signalé une augmentation des déclarations depuis 2012. Cette tendance s'étant depuis accentuée, le rapporteur suggère de transmettre les données plus récentes à l'EMA. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a par ailleurs rédigé, en novembre 2017, un rapport sur

les usages récréatifs du tramadol, en s'appuyant sur les données françaises du réseau d'addictovigilance.

Les propositions du rapporteur sont identiques à celles qui avaient été formulées en 2016. Elles visent à ne pas banaliser la prescription du tramadol :

- informer les professionnels de santé du risque d'abus (crises convulsives et décès), avec un risque de dépendance dès une semaine de traitement ;
- communiquer sur les raisons d'usage détourné, en insistant sur les signes de sevrage à l'origine des prises persistantes notamment à visée anxiolytique, antidépressive ou hypnotique. Le rapporteur précise que l'usage du tramadol en compétition sportive fait partie du programme de surveillance de l'Agence Mondiale Antidopage et que l'Union Cycliste Internationale souhaite interdire le tramadol en compétition ;
- rappeler que le tramadol n'est pas recommandé dans le traitement de la douleur migraineuse et qu'il est inutile de le prescrire conjointement à un opioïde fort ou un médicament de substitution aux opioïdes.

Discussion du Comité technique

Le président du comité technique souligne la nécessité de distinguer la dépendance secondaire des patients précédemment « *addicts* » à plusieurs substances, médicamenteuses ou non, de la dépendance primaire qui concerne une population extrêmement large exposée au tramadol et qui le consomme dans son indication, comme antalgique. Parmi les symptômes ressentis, il convient par ailleurs de différencier les effets opioïdes des effets psychoactifs de type antidépresseurs.

Un membre du comité technique a reçu des informations de médecins indiquant que le tramadol était largement détourné de son usage par des soignants, avec une hausse des falsifications d'ordonnances, ce qui pose la question de la pertinence d'une inscription du tramadol sur ordonnance sécurisée.

Le rapporteur relève que, plus largement, la question du classement sur la liste des stupéfiants se pose.

Un membre de l'ANSM confirme que cette substance pourrait répondre à la définition d'un stupéfiant. La question se pose de savoir s'il est préférable de le classer sur la liste des stupéfiants ou d'observer une première étape en imposant sa prescription sur ordonnance sécurisée, pour limiter les détournements.

Le président du comité technique souligne que le fait de graduer la réponse présenterait l'avantage d'éviter les reports vers la morphine ou le fentanyl.

Nathalie RICHARD précise que, si cette décision était prise, les professionnels de santé seraient consultés en amont.

Un membre du comité technique observe que si le tramadol était classé sur la liste des stupéfiants, la question de l'izalgi (poudre d'opium/paracétamol) et de la codéine se poserait.

Un membre de l'ANSM précise que la poudre d'opium et la codéine sont accessibles sur prescription, mais sans ordonnance sécurisée.

Un membre de l'ANSM remarque d'ailleurs que si tous les antalgiques de palier II étaient prescrits sur ordonnance sécurisée, le caractère discriminatoire de cette mesure disparaîtrait. L'appliquer au tramadol présenterait l'avantage d'attirer l'attention des prescripteurs sur un état des lieux de plus en plus

préoccupant, sans pour autant s'orienter immédiatement vers un classement sur la liste des stupéfiants qui pourrait restreindre l'accès au traitement.

Nathalie RICHARD souligne en revanche que l'Ordre des médecins pourrait regretter la diversification accrue des modes de prescription et le manque de lisibilité pour les professionnels de santé. Si cette mesure était proposée, une concertation serait en tous cas organisée.

Un membre du comité technique insiste sur l'importance, dans la stratégie de prise en charge de la douleur, de ne pas faire l'impasse du palier II et donc d'éviter les « restrictions » trop fortes pour ces médicaments.

Nathalie RICHARD estime, pour cette raison, que l'ordonnance sécurisée constituerait une mesure adaptée, qui devrait être bien acceptée, notamment par les médecins généralistes. Ces derniers estiment en effet que le tramadol est excessivement prescrit en sortie d'hospitalisation.

La vice-présidente du Comité technique souligne la nécessité de renforcer l'information sur les risques liés au tramadol et le fait que la dépendance puisse intervenir très rapidement avec des syndromes de sevrage à l'arrêt du traitement.

Un membre de l'ANSM rappelle que dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des AMM, il est indiqué de ne pas interrompre brutalement le traitement. De plus, suite à une évaluation européenne, la phrase sur le faible potentiel de dépendance a été supprimée. Rien n'empêche toutefois de diffuser une information aux professionnels de santé.

Nathalie RICHARD ajoute que ce sujet sera présenté en Commission des stupéfiants et des psychotropes, après consultation des professionnels de santé.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique se prononce en faveur de l'organisation d'une concertation auprès des médecins, pharmaciens et chirurgiens-dentistes au sujet de la prescription du tramadol sur ordonnances sécurisées.

Il est proposé que ce sujet soit présenté à la Commission des stupéfiants et des psychotropes du 11 octobre 2018.

Un message d'informations destiné aux professionnels de santé, insistant notamment sur le potentiel d'abus et de dépendance et les syndromes de sevrage à l'arrêt du traitement, sera également diffusé.

Note post-réunion : Ce sujet a été présenté lors de la Commission des stupéfiants et des psychotropes du 21 février 2019.

3.	Dossiers Thématiques
3.1	Présentation des résultats de l'enquête annuelle OSIAP 2017
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Toulouse
<p>Le rapporteur rappelle que l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) vise à identifier les médicaments détournés <i>via</i> de fausses ordonnances et à comparer les tendances observées au sein de chaque région, ainsi que leurs évolutions au cours du temps. Le calcul des taux de détournement permet également d'évaluer l'impact des mesures réglementaires.</p> <p>Deux modalités de recueil coexistent, avec des périodes d'enquête systématiques deux mois par an, en mai et novembre et un recueil spontané au fil de l'eau dans le cadre hors enquête.</p> <p>Une ordonnance suspecte doit, pour être enregistrée dans la base OSIAP, être présentée pendant l'année en cours, mentionner au moins une spécialité médicamenteuse et inclure au moins un des critères de suspicion définis.</p> <p>1 295 ordonnances ont été recueillies en 2017, dont 257 pendant les périodes d'enquête. Elles mentionnaient 2 190 citations de médicaments.</p> <p>Les caractéristiques des patients n'étant pas systématiquement renseignées, l'interprétation des résultats peut s'avérer difficile. Il apparaît néanmoins que les ordonnances concernent majoritairement des hommes, âgés en moyenne de 40 ans. Les patients étaient connus à la pharmacie dans 13,7 % des cas.</p> <p>Les ordonnances falsifiées étaient principalement des ordonnances simples, malgré une légère augmentation des ordonnances sécurisées.</p> <p>Les critères de suspicion concernent avant tout la falsification, suivie d'éléments de « contexte », qui correspondent notamment au fait que le demandeur ne présente pas sa carte vitale ou propose de payer les médicaments.</p> <p>Les médicaments mentionnés concernent, dans 75 % des cas, la classe ATC (N) correspondant au système nerveux central. Le zolpidem reste classé en 1^{ère} position, toutefois la différence avec le médicament placé en 2^{ème} position, le tramadol, est nettement moins marquée que les années précédentes. Le tropicamide, en 7^{ème} position, se maintient, tandis que la buprénorphine rétrograde en 6^{ème} position. La codéine utilisée comme antitussif fait son apparition, en 10^{ème} position, tout comme la prégabaline, 15^{ème}.</p> <p>Le rapporteur rappelle par ailleurs qu'en 2016, les ordonnances collectées par le dispositif VIAPS (Vigie Info Ars Produits de Santé) avaient « gonflé » les chiffres, ce qui explique la légère baisse constatée en 2017. De plus, un grand nombre de fausses ordonnances de Subutex (buprénorphine haut dosage) avait été retrouvé.</p> <p>Parmi les médicaments soumis (en partie) à la réglementation des stupéfiants, la buprénorphine reste en première position, devant la morphine.</p> <p>Les ordonnances volées représentent 6,4 % des cas en 2017, contre 14 % l'année précédente, soit</p>	

83 ordonnances et 127 citations de médicaments, dont 44 stupéfiants. La buprénorphine, le zolpidem et le tramadol étaient les trois substances les plus communément citées. 3,9 % de ces ordonnances ont été recueillies pendant les périodes d'enquête. L'âge moyen des patients est de 32 ans et 22 ordonnances sont sécurisées.

Les ordonnances falsifiées représentent 65 % des cas, soit 851 ordonnances avec 1 481 citations, dont 108 stupéfiants, pour un âge moyen de 37 ans. 82 ordonnances sont sécurisées.

Le président du comité technique s'étonne de la concentration particulièrement élevée des cas en Haute-Saône.

Le rapporteur l'explique par le mode de comptabilisation du CEIP-A de Nancy qui, dans les périodes hors enquête, travaille essentiellement avec le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) de Lorraine, qui centralise les ordonnances, même lorsqu'elles proviennent d'autres départements.

En 2017, 293 OSIAP mentionnent au moins un antalgique opioïde. Le tramadol arrive en première position, devant la codéine, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl. Les ordonnances sont présentées majoritairement par des hommes, âgés en moyenne de 38 ans et connus de la pharmacie dans 12,3 % des cas. 10 ordonnances mentionnent une combinaison de tramadol et de codéine.

Un membre du comité technique constate la forte augmentation, entre 2016 et 2017 du lormétazépam et de la zopiclone. Ces deux molécules méritent de faire l'objet d'un suivi étroit, dans le contexte de la diminution des ventes de zolpidem.

Le président du comité technique s'étonne de la faible falsification des ordonnances pour la morphine, qui pourrait s'expliquer par une large prescription de Skénan par les médecins.

Un membre du comité technique ajoute que le circuit de récupération du Skénan joue probablement également un rôle. Plus généralement, il estime que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment sensibilisés au fait qu'ils sont responsables de la dispensation des stupéfiants jusqu'à leur récupération en fin de vie du patient.

Un membre du comité technique confirme que l'enquête rétrocession avait mis en évidence un manque d'information sur le devenir des médicaments après le décès du patient.

Un membre du comité technique estime que le nombre d'ordonnances falsifiées impliquant tramadol et codéine soulève à nouveau la réflexion de leur prescription sur ordonnance sécurisée.

La vice-présidente du Comité technique n'est pas convaincue qu'un retour vers la codéine s'opère si le tramadol doit faire l'objet d'une prescription sur ordonnance sécurisée. Elle s'enquiert des données de vente.

Un membre de l'ANSM a fait une relance en ce sens, mais n'a pas reçu de réponse.

Date et signature du Président du comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) :

Le 20 avril 2019

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'C. Allard', written in a cursive style.