

CT022016023  
18 mars 2016  
Direction NEURHO  
Pôle Stupéfiants et Psychotropes  
Marie-Anne COURNE

### Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022016023

Séance du 17 mars 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Amélie DAVELUY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Nathalie FOUILHE	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"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input 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"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SEC	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

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

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>			
Amandine ARMENOULT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sarah LEONE-BURGOS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvain PERRIOT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lucie SAGOT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Equipe SYNAPS</b>			
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

**DIRECTION DE LA SURVEILLANCE**

Céline MOUNIER	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Gestion des conflits d'intérêt**

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 17 mars 2016.

## 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>ARS</b>	Agence Régionale 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>BNPV</b>	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
<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 (à partir du 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>DTA</b>	Décès Toxiques par Antalgiques est une enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble. Elle est réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français et 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
<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>MILD&amp;CA</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 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
<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 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
<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 21 janvier 2016 (CT022016013)	Pour adoption par mail
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
2.1	Présentation des résultats de l'enquête officielle des médicaments contenant de la quétiapine	Pour avis
<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>	
3.1	Présentation des résultats de l'enquête « DRAMES 2014 »	Pour information
3.2	Présentation des résultats de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques 2014 »	Pour information

## 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 21 janvier 2016 (CT022016013)</b>
Direction en charge du dossier	<b>Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>
<b>Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 21 janvier 2016 (CT022016013) a été adopté sans modification par mail le 1<sup>er</sup> juin 2016.</b>	

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>2.1.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête officielle des médicaments contenant de la quétiapine</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, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Montpellier
Horaire de passage de 14h10 à 14h55	

### 1. Introduction

La quétiapine est un antipsychotique de deuxième génération (atypique) de la famille des dibenzothiazépines, de structure proche de celle de la clozapine, la loxapine et l'amoxapine.

La quétiapine a été mise sur le marché en France en 2011 dans le traitement des troubles bipolaires, de la schizophrénie et comme adjuvant de l'épisode dépressif majeur. Les formes disponibles en France sont à libération prolongée aux dosages 50, 300 et 400 mg. La posologie usuelle est de 600 mg/jour et peut être augmentée jusqu'à 800 mg/jour.

La quétiapine est un antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, cholinergiques et H<sub>1</sub> et un agoniste partiel 5HT<sub>1A</sub>. Elle est métabolisée par le cytochrome CYP3A4, principalement en norquétiapine, agoniste 5HT<sub>1A</sub> et inhibiteur du transporteur de la noradrénaline.

En juillet 2014, l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) et l'EMA (Agence Européenne du Médicament) ont demandé un retour d'information à l'ANSM sur le mésusage et l'usage récréatif de la quétiapine. Cette demande faisait suite à une saisie de quétiapine en Pologne.

A cette occasion, une analyse des cas d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage a été faite dans Eudravigilance et a montré une augmentation constante des cas rapportés en Europe depuis 2007.

Par conséquent, une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance de la quétiapine a été ouverte en France et confiée au CEIP-A de Montpellier. Les premiers résultats ont été présentés au CTCEIP de novembre 2014.

Le bilan présenté fait suite à une demande de réévaluation à un an.

### 2. Méthode

Les chiffres de ventes et données d'exposition ont été recueillis ainsi que les données des laboratoires Astra-Zeneca pour Xeroquel® sur la période 16/08/2011-31/12/2015 et Mylan pour Quétiapine Mylan® sur la période 15/09/2015 (date de commercialisation)- 31/12/2015.

Les cas notifiés auprès du réseau d'addictovigilance ont également été analysés, ainsi que les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ; une analyse de la littérature a été également faite.

### 3. Résultats

#### a. Cas rapportés au laboratoire

Neuf cas ont été rapportés au laboratoire dont 4 cas de consommation ou augmentation de consommation de cannabis sous quétiapine et 5 cas d'abus, dont un avec détournement de la voie d'administration, chez des patients ayant des antécédents d'abus d'autres substances.

#### b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance

Quatre notifications spontanées ont été rapportées au réseau d'addictovigilance. Il s'agit d'un usage festif (2 cas), d'une interaction médicamenteuse avec la méthadone (1 cas) et d'un cas de nomadisme médical et pharmaceutique (1 cas).

Six ordonnances falsifiées ont également été rapportées dans l'enquête OSIAP 2012-2014 (Ordonnance Suspecte – Indicateur d'Abus Possible) et 3 en dehors de l'enquête.

Dans les enquêtes OPEMA 2012, 2013 et 2014 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), 8 patients, dont 6 sous traitement de substitution aux opiacés (TSO), ont rapporté la prise de quétiapine en usage simple.

Dans les enquêtes OPPIDUM 2012-2014 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), 109 fiches contenant la quétiapine ont été recensées (28 en 2012, 41 en 2013 et 40 en 2014). En 2014, il s'agissait majoritairement d'hommes (72 %), d'âge moyen 38,2 ans ; 75 % étaient traités par TSO dont 50 % par méthadone. Ces caractéristiques étaient observées également en 2013 et 2012.

Sur les 109 fiches, 3 patients ont obtenu la quétiapine illégalement (*deal*, don, prescripteurs multiples), 2 patients utilisaient la quétiapine à une posologie supérieure à celle de l'AMM, 16 patients ont consommé la quétiapine avec de l'alcool, 3 patients ont rapporté un abus de quétiapine et 3 autres, une dépendance. .

La quétiapine a été identifiée dans 8 cas DRAMES 2014 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), dont 3 décès imputés à la méthadone et 1 à la codéine. Dans un cas, la quétiapine a été retrouvée à des concentrations toxiques (3979 µg/L) associée à de la buprénorphine et de l'oxazépam. Dans tous les autres cas, elle a été retrouvée à des concentrations thérapeutiques

### c. Analyse de la littérature

Deux publications mettent en évidence un potentiel d'abus et de dépendance chez l'Animal : auto-administration chez le Rongeur (Cha et coll., 2013) et un renforcement de l'auto-administration chez le Singe Rhesus par la quétiapine en cas d'association cocaïne-quétiapine (Brutcher et coll., 2016). Plusieurs études ou notifications de cas sur l'abus et le mésusage de la quétiapine ont été publiées récemment alors que la commercialisation de la quétiapine aux Etats-Unis est ancienne (1996). Une étude sur le mésusage des antipsychotiques souligne que la quétiapine est le principal antipsychotique mésusé<sup>1</sup>.

Il s'agit majoritairement d'hommes ayant des antécédents d'abus d'alcool et/ou de substances psychoactives et de maladies psychiatriques. La voie d'administration privilégiée est orale mais les voies nasale, inhalée et intraveineuse sont également utilisées.

Les effets recherchés sont « calmants » ou pour modifier les effets d'autres substances. Les effets négatifs rapportés sont une dépression, une anxiété et une irritabilité.

Le mode d'obtention est la prescription, le traitement d'un membre de la famille ou ami, le don et l'achat dans la rue sous des noms « commerciaux ».

### d. Mécanisme d'action

Plusieurs hypothèses sont développées dans la littérature sur le mécanisme d'action expliquant le potentiel d'abus de la quétiapine, telles qu'une dissociation rapide du récepteur dopaminergique D2, un effet antihistaminique H1 important à l'origine de la sédation, un effet agoniste partiel du récepteur 5HT<sub>1A</sub> de la norquétiapine à l'origine de l'effet antidépresseur.

## 4. Conclusion et propositions du rapporteur

L'analyse des données recueillies par les centres d'addictovigilance ne semble pas mettre en évidence de signal important d'abus ou de détournement de la quétiapine en France, alors que cette molécule semble être détournée de son utilisation dans d'autres pays, surtout aux Etats-Unis ou en Australie. Il faut rester prudent car ce phénomène semble émergent : bien que la quétiapine soit commercialisée depuis 1996 aux Etats-Unis, les publications sont récentes.

Par ailleurs, il n'y a pas de signal de dépendance.

Une information des professionnels de santé sur la possibilité d'abus ou de détournement de la quétiapine peut être envisagée par le biais de bulletins d'information en addictovigilance (régionaux, *via* le bulletin de l'association des centres ou le bulletin de l'ANSM).

L'information peut être diffusée également vers les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), l'usage de quétiapine apparaît être important chez les sujets traités par traitement de substitution aux opiacés.

La poursuite de la surveillance des cas notifiés en France est nécessaire.

<sup>1</sup> Malekshahi. Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. J Subst Abuse Treat 2014;S0740-5472(14)00143-3

#### **Discussion et avis du Comité technique**

**Le Comité technique souligne les propriétés pharmacologiques variées de la quétiapine. En France, le nombre de cas rapporté est faible ; toutefois, l'existence d'ordonnances falsifiées est inquiétante. Les données de l'assurance maladie, du « *doctor shopping* » et des outils du réseau d'addictovigilance 2015 seront analysées puis, en fonction des résultats, un point sera à nouveau programmé.**

**Le profil pharmacologique de la quétiapine, aussi bien sur le plan expérimental (publications de Cha 2013 et Brutcher, 2016) que sur les données cliniques d'abus et de dépendance en France et à l'étranger, présente des atypies inhabituelles pour un antipsychotique ; une surveillance est nécessaire et ce d'autant que ce médicament est commercialisé récemment en France.**

**Le responsable de l'enquête demandera au laboratoire les données sur le potentiel d'abus et de dépendance chez l'animal, ainsi que les données du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposé à la Food and Drug Administration (FDA).**

**La proposition du rapporteur de maintenir la surveillance de la quétiapine est adoptée.**

<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>
<b>3.1.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête « DRAMES 2014 »</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Grenoble
Horaire de passage de 10h20 à 11h45	

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

Elle s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès, mis en place en 2002 par l'Agence. Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires puis transmettent ces cas à l'ANSM et au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Grenoble, responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données depuis 2010. Les résultats recueillis sur l'année 2014 sont présentés.

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

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

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

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

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

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

### **Résultats de l'enquête DRAMES 2014**

En 2014, 394 dossiers (398 en 2013) ont été envoyés par 38 experts issus de 23 laboratoires (vs 32 experts issus de 19 laboratoires en 2013) : 283 dossiers ont été inclus (vs 328 en 2013) et 111 exclus (vs 70 en 2013) de l'enquête. Dans 86 % des cas (243 cas), les décès sont directement liés au produit. Ils

sont indirectement liés au produit dans 14 % des cas (40 cas).

Comme en 2013, les décès concernent majoritairement des hommes (82 %). L'âge est renseigné dans 97 % des cas, avec une moyenne d'âge de 36,1 ans, une médiane à 35 ans avec comme valeurs extrêmes 11-65 ans. Parmi les sujets dont les antécédents médicaux sont renseignés, des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance sont rapportés dans 73 % des cas (81 % en 2013 et 89 % en 2012). Parmi les décès directement liés au produit, une grande majorité des cas (83 %) est uniquement imputable à une cause toxique (« overdose ») sans pathologie décelée à l'autopsie, quand elle est réalisée.

Les substances peuvent être impliquées soit seules, soit de façon prédominante, soit de façon co-dominante.

Parmi les 243 décès directement liés aux produits, 134 cas soit 55 % (54 % en 2013) impliquent **les médicaments de substitution aux opiacés (MSO)**. La méthadone est impliquée dans 108 cas soit 44 % des décès « directs » (112 cas, 39 % en 2013). La buprénorphine est impliquée dans 28 cas soit 11,5 % des décès « directs » (45 cas, 16 % en 2013). Parmi ces décès « MSO », 8 sujets sont décrits comme « naïfs », c'est-à-dire non consommateurs habituels de ces médicaments (6 à la méthadone et 2 à la buprénorphine).

**Les stupéfiants illicites et autres substances psychoactives** sont impliqués dans 115 cas, soit 47 % des décès « directs » (125 cas, 44 % en 2013). L'héroïne est impliquée dans 50 cas soit 21 % des décès « directs » (53 cas, 19 % en 2013). La cocaïne est impliquée dans 21 cas soit 9 % des décès « directs » (21 cas, 7 % en 2013). L'association héroïne-cocaïne est impliquée dans 12 cas soit 5 % des décès « directs » (4 cas soit 1,4 % en 2013). Le cannabis est impliqué dans 19 cas (tous liés à une pathologie cardiaque) soit 8 % des décès « directs » (31 cas, 11 % en 2013). Une substance amphétaminique (amphétamine, MDMA, PMMA, PMA) est impliquée dans 9 décès (14 décès en 2013). La 4-MEC (4-méthyléthylcathinone) et l'EPH (éthylphénidate) ont été considérés comme seule cause de décès dans 1 cas chacun. Enfin, 1 cas concerne l'ibogaïne (en association avec la MDMA), 1 cas le GHB (en association avec la méphédronne et la butylone) et 1 cas l'association 5-APB avec la MPA (méthiopropamine).

**Les opioïdes licites (hors MSO)** sont impliqués dans 23 cas soit 9,5 % des décès « directs » (33 cas soit 11,5 % en 2013). La morphine est impliquée dans 10 décès, la codéine dans 5 décès, le tramadol dans 4 décès, la pholcodine dans 3 décès et le fentanyl dans 1 décès.

**D'autres médicaments** (notamment l'hydroxyzine, l'oxazépam, la cyamémazine) sont impliqués de façon co-dominante dans 22 décès. Les **autres substances** impliquées de façon co-dominante sont le butane/isobutane et la phénacétine dans un cas chacun.

### Conclusion du rapporteur

Le nombre total de décès collectés est stable par rapport à l'année précédente (394 vs 398 en 2013) cependant, le nombre de dossiers inclus a diminué (283 vs 328 en 2013) de même que le nombre des décès directement liés aux produits (243 vs 285 en 2013).

Les décès liés à la méthadone sont en augmentation en 2014 avec 44 % (39 % en 2013). Les décès liés à la buprénorphine diminuent avec 11,5 % de décès (vs 16 % en 2013). Si l'on rapporte le nombre de décès par MSO au nombre de patients traités, on observe que l'incidence des décès par méthadone est toujours bien supérieure à celle de la buprénorphine : on observe près de 9 fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine. Ces données doivent cependant être considérées avec la plus grande prudence car le nombre de patients traités a été calculé en fonction d'un traitement journalier moyen (60 mg pour la méthadone et 8 mg pour la buprénorphine) et ne tient pas compte des traitements intermittents. De plus, le recueil des cas de décès n'est pas exhaustif.

L'augmentation du nombre de décès liés à l'héroïne observée en 2013 se confirme en 2014 (21 % vs 19 % en 2013). Les décès liés à la cocaïne sont en légère augmentation avec 9 % de décès (vs 7 % en 2013). Les décès liés à l'association héroïne + cocaïne augmentent également avec 5 % des décès (vs 1,4 % en 2013).

En revanche, les décès liés au cannabis diminuent avec 19 décès (vs 31 en 2013). Le « pic » de décès par cannabis observé en 2013 était cependant à prendre avec prudence car il provenait d'un signalement plus important du fait d'une sensibilisation de certains experts à la toxicité cardio-vasculaire directe du cannabis. De plus, une analyse rétrospective plus approfondie des cas de 2013 a permis d'appliquer en

2014 des critères d'inclusion/exclusion de façon plus rigoureuse : seuls les cas de décès associant la présence de THC (tétrahydrocannabinol) avec une pathologie cardiaque connue ou révélée à l'autopsie ont été inclus (19 décès avec pathologie cardiaque en 2014 vs 17 décès avec pathologie cardiaque sur 31 en 2013). L'imputabilité cannabis/décès toxique manque encore de critères bien étayés. Enfin, le signalement des décès liés au cannabis reste très « expert-dépendant ».

Le nombre de décès liés aux amphétamines (parfois en association) diminue légèrement (9 vs 14 en 2013).

Quatre nouveaux produits de synthèse sont identifiés pour la première fois dans des décès directs en 2014 : la 4-MEC, l'éthylphénidate, la méphédrone et la butylone.

Les décès liés aux opioïdes licites (hors MSO) diminuent globalement avec 23 cas en 2014 vs 33 en 2013. Les décès liés à la morphine baissent très sensiblement (10 vs 19 en 2013). Aucun décès lié à l'oxycodone n'est enregistré à la différence de ce qui est décrit aux Etats-Unis actuellement.

Les décès dans lesquels les benzodiazépines et molécules apparentées sont impliquées (de niveau 1,0 à 1,3) sont pour la première fois en diminution depuis 2010 (10 en 2010, 14 en 2011, 22 en 2012, 25 en 2013 et 14 en 2014). En revanche, les décès liés à l'hydroxyzine restent stables (6 en 2014 comme en 2013).

L'ensemble de ces résultats doit être considéré en tenant compte de certains facteurs qui sont modifiés d'année en année comme le nombre de dossiers inclus (encore en baisse cette année), la maîtrise des critères d'inclusion et d'exclusion par les toxicologues analystes, les zones géographiques couvertes (qui varient d'une année à l'autre) et les disparités départementales de recours à une analyse médico-légale en cas de décès.

#### **Commentaires et avis du Comité technique**

**Il est précisé que c'est l'origine géographique du TGI (Tribunal de Grande Instance) et non la ville où l'autopsie du corps est réalisée, qui est mentionnée dans le rapport.**

**Dans la mesure où il existe notamment des disparités départementales de recours à une analyse médico-légale, une absence de participation de certains experts, un des membres du comité technique propose de ne plus faire de répartition géographique des décès. Une nouvelle mobilisation des experts doit cependant être réalisée.**

**Le nombre de décès par méthadone restant élevé en 2014, il serait intéressant de mieux connaître le mode de suivi des patients afin de savoir s'ils sont suivis médicalement ou s'ils achètent la méthadone au marché noir. Le moyen le plus efficace serait, pour ces cas-là, de lever l'anonymat afin de tenter de retracer le parcours de chaque sujet. Ces données permettraient de mettre en place des actions ciblées de réduction des risques.**

**Par ailleurs, parmi les 19 décès directement liés au cannabis, on en compte 11 ou celui-ci est seul impliqué. Il est proposé d'informer et sensibiliser les cliniciens sur les dangers du cannabis, encore trop peu connus. Dans ce contexte, il est demandé au CEIP-A de Grenoble de développer le rapport d'enquête en faisant une synthèse plus spécifique avec les données de la littérature sur les décès avec le cannabis d'une part et de rédiger une publication sur le sujet d'autre part.**

<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>
<b>3.2.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques 2014 »</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Grenoble
Horaire de passage de 11h45 à 12h20	

L'enquête Décès Toxiques par Antalgiques 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. Cette enquête s'appuie sur le recueil prospectif des cas de décès par antalgiques notifiés par les experts toxicologues analystes volontaires qui réalisent des analyses toxicologiques à la demande de la Justice dans le cadre de la recherche des causes de la mort. Le CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) de Grenoble est responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données.

### 1. Contexte

Une première étude a été réalisée rétrospectivement sur l'année 2009 à la suite de l'annonce du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène en juin 2009 (qui a entraîné une chute des ventes de 40 %) et à la crainte d'un report vers d'autres médicaments antalgiques. Les décès toxiques avec exposition au dextropropoxyphène ou au tramadol avaient alors été recueillis. Les résultats présentés n'avaient pas mis en évidence un nombre plus important de décès avec exposition au tramadol durant le semestre suivant l'annonce du retrait programmé des spécialités contenant du dextropropoxyphène (Castot *et al.* 2011). Cependant, à la suite de la décision de la Commission européenne du 14 juin 2010, l'Agence a procédé au retrait du marché français de ces spécialités le 1<sup>er</sup> mars 2011.

Dans le cadre de sa mission de veille sanitaire, l'ANSM a souhaité réaliser une nouvelle étude en recueillant les décès toxiques avec exposition aux antalgiques pour l'année 2013. Les résultats de la 2<sup>ème</sup> année (2014) sont présentés.

### 2. Matériel et Méthode

Sont inclus dans cette enquête, les décès pour lesquels la responsabilité d'un des antalgiques suivants est suspectée : acide acétylsalicylique, buprénorphine, codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, kétamine (hors AMM), morphine, nalbuphine, néfopam, oxycodone, paracétamol, péthidine, prégabaline et tramadol.

A la différence de l'étude DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances), le contexte suicidaire n'est pas une cause d'exclusion.

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

Ces données permettent de classer chaque cas en décès directement ou indirectement lié à la (aux) substance(s) consommée(s).

Pour chaque cas analysé, chaque substance présente dans le sang fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par rapport à la survenue du décès permettant d'attribuer un score d'imputabilité de fort (niveau 1) à faible (niveau 4). L'inclusion définitive dans cette étude « Décès toxiques par antalgiques » impose d'avoir au moins un antalgique avec un score d'imputabilité de niveau 1.

Toutes les substances présentes, même non antalgiques, sont imputées.

Un mélange co-dominant avec une ou plusieurs substances non antalgiques est possible.

Le paracétamol n'est imputé en niveau 1, que si des signes d'hépatotoxicité sont mentionnés ou si la concentration sanguine est létale (> à 160 mg/L).

### 3. Résultats

En 2014, 73 dossiers ont été envoyés par 21 experts issus de 16 laboratoires (85 dossiers envoyés par 17 experts issus de 14 laboratoires en 2013). Parmi ces 73 dossiers, 62 ont été inclus (11 exclus) auxquels s'ajoutent 10 cas exclus de l'enquête DRAMES car répondant aux critères de l'enquête DTA, soit un total de **72 dossiers inclus** (83 en 2013).

#### 3.1. Analyse démographique et clinique de tous les cas inclus (n = 72) :

- Le lieu de décès est renseigné dans 87,5 % des cas (95 % en 2013) : dans 62,5 % des cas (84 % en 2013), il a eu lieu au domicile du sujet ou chez un tiers ; dans 16,5 % des cas (2 % en 2013), il a lieu sur la voie publique ou dans la nature ;
- Le sexe des personnes décédées est renseigné dans la totalité des cas (60 % de femmes) ;
- L'âge est renseigné dans 93 % des cas ; la moyenne d'âge est de 48,6 ans, avec comme valeurs extrêmes : 12-79 ans ;
- Les antécédents médicaux des sujets sont renseignés dans seulement 58 % des cas. Lorsqu'ils sont renseignés, des pathologies associées existent dans 88 % des cas (49,5 % en 2013), un éthyliisme dans 21,5 % des cas (14,5 % en 2013) et un tabagisme dans 5 % des cas (6 % en 2013).

#### 3.2. Analyse des 5 cas de décès indirectement liés au produit (7 en 2013) :

Les 5 décès indirects, liés à un trouble du comportement associé à une ou plusieurs substances, correspondent à 3 immersions (1 suicide et 2 noyades), 1 décès par asphyxie (sac plastique) et 1 pendaison.

Parmi ces décès indirects, la substance impliquée dans les troubles du comportement est le tramadol (5 fois dont une fois associé à l'alcool et une fois associé à la venlafaxine).

#### 3.3. Analyse des 67 cas de décès directement liés au produit (76 en 2013) :

3.3.1. **Circonstances de décès** : dans la majorité des cas (43 %), il s'agit de décès toxiques sans autre précision, dans 34 % des cas le contexte suicidaire est mentionné, dans 19,5 % des cas le contexte est inconnu et 2 décès ont été considérés comme « accidentels ».

3.3.2. **Causes de décès** : la grande majorité des décès est uniquement imputable à une cause toxique (88 % vs 91 % en 2013). Dans 7 autres cas (10,5 %), une pathologie sans lien avec le décès (par exemple cancer) est mentionnée ou retrouvée à l'autopsie et pour 1 cas une pathologie en lien avec le décès est retenue (toxicité du tramadol chez une personne épileptique).

##### 3.3.3. Les médicaments

*Tramadol* : 32 décès imputables, soit 48 % (32 décès imputables, 42 % en 2013) (tramadol seul dans 6 décès, prédominant dans 13 décès et co-dominant dans 13 décès). Dans ces décès impliquant le tramadol, 10 sont survenus dans un contexte suicidaire (31 %).

*Morphine* : 20 décès imputables, soit 30 % (23 décès imputables, 30 % en 2013) (morphine seule dans 2 décès, prédominante dans 10 décès, co-dominante dans 8 décès). Dans ces décès impliquant la morphine, 8 sont survenus dans un contexte suicidaire (40 %).

*Codéine* : 6 décès imputables, soit 9 % (18 décès imputables, 24 % en 2013) (codéine prédominante dans 3 décès, co-dominante dans 3 décès). Dans ces décès impliquant la codéine, 2 sont survenus dans un contexte suicidaire (33 %).

*Oxycodone* : 6 décès imputables, soit 9 % (5 décès imputables, 6,5 % en 2013) (oxycodone seule dans 1 décès, prédominante dans 3 décès, co-dominante dans 2 décès). Dans ces décès impliquant l'oxycodone, 2 sont survenus dans un contexte suicidaire (33 %).

*Fentanyl* : 2 décès imputables (3 décès imputables en 2013) (fentanyl prédominant dans 1 décès, co-dominant dans 1 décès). Dans ces décès impliquant le fentanyl, aucun n'est survenu dans un contexte suicidaire.

*Paracétamol* : 2 décès imputables (3 décès imputables en 2013) (paracétamol prédominant dans 1 décès, co-dominant dans 1 décès). Dans ces décès impliquant le paracétamol, aucun n'est survenu dans un contexte suicidaire.

*Prégabaline* : 2 décès imputables (molécule non comptabilisée en 2013) (prégabaline prédominante dans 1 décès, co-dominante dans 1 décès). Dans ces décès impliquant la prégabaline, 1 est survenu dans un contexte suicidaire.

*Dihydrocodéine* : 1 décès imputable (aucun en 2013) (dihydrocodéine co-dominante).

*Dextropropoxyphène* : 1 décès imputable (aucun en 2013) (dextropropoxyphène co-dominant).

Aucun décès n'a été identifié avec les médicaments suivants : acide acétylsalicylique, buprénorphine, hydromorphone, kétamine, nalbuphine, néfopam ou péthidine.

D'autres substances ont été impliquées de façon co-dominante, notamment le bromazépam (9), l'amitriptyline (3), l'éthanol (2), la gabapentine (2), le propranolol (2) et la zopiclone (2).

*Mélanges de substances co-dominantes* (26 décès, 29 en 2013)

Une association d'antalgiques et de substances psychoactives a été retrouvée dans 23 cas, une association de plusieurs antalgiques a été retrouvée dans 1 cas et une association d'antalgiques avec d'autres substances dans 2 cas. Ces 26 décès sont mentionnés dans les décès par substance précédemment listés.

### **Discussions et conclusions du rapporteur**

Le nombre total de 72 décès inclus est relativement limité (83 en 2013) pour cette deuxième année de l'étude DTA. Le nombre de laboratoires participants en 2014 est légèrement supérieur à celui de 2013 (16 vs 14) mais est bien inférieur à celui de l'étude DRAMES 2014 (23 vs 19). Ce nombre toujours faible de déclarations pourrait en partie s'expliquer par le fait que c'est seulement la deuxième année de l'étude et qu'il existe peut-être un manque de communication vers les potentiels participants.

L'inclusion dans une étude plutôt que dans l'autre est fondée sur le critère « notion d'abus » qui n'est pas toujours facile à mettre en évidence : s'il y a une notion d'abus avec contexte de toxicomanie, le cas est inclus dans DRAMES.

Contrairement à 2013 où la population était composée d'autant de femmes que d'hommes, en 2014, il y a plus de femmes que d'hommes (60 %). Ces résultats sont différents de ceux de l'enquête DRAMES où les hommes sont largement majoritaires (82 % des décès) et la moyenne d'âge est bien plus élevée avec 48,6 ans (vs 36,1 dans DRAMES).

Les deux médicaments les plus représentés dans l'étude sont le tramadol (32 décès, 48 %) et la morphine (20 décès, 30 %). Viennent ensuite, loin derrière, la codéine et l'oxycodone (6 décès chacune), le fentanyl, le paracétamol et la prégabaline (2 décès chacun), puis la dihydrocodéine et le dextropropoxyphène (1 décès chacun).

Il serait cependant intéressant de relier ce nombre de décès au nombre annuel de consommateurs de ces médicaments.

Par rapport à 2013, le pourcentage de décès par tramadol (48 % vs 42 %) et celui par oxycodone (9 % vs 6,5 %) augmente, mais le fait le plus marquant est la forte diminution de la codéine (9 % vs 24 %). Trois médicaments font leur apparition en 2014 : la prégabaline (qui ne faisait pas partie des molécules ciblées

en 2013), la dihydrocodéine et le dextropropoxyphène (plus de 3 ans après son retrait du marché). Le nombre de décès par tramadol est 5 fois plus élevé que par codéine, alors que, selon les données 2011 de l'assurance maladie, il y avait seulement deux fois plus de consommateurs de tramadol que de codéine (suivi national des spécialités contenant du tramadol, commission nationale des stupéfiants et psychotropes, février 2012). De plus, cette donnée est à moduler du fait qu'il existe des spécialités contenant de la codéine qui sont en vente libre, donc non traçables par l'assurance maladie. Le nombre de décès par morphine est relativement important. On ne peut cependant pas exclure qu'il y ait dans ces décès des cas d'abus non identifiés ou non mentionnés dans les caractéristiques du patient.

#### **Discussion et avis du comité technique**

**Il est rappelé que cette étude a pour objectif de recueillir les décès toxiques par antalgiques et que les suicides y sont inclus (contrairement à l'étude DRAMES) : on en compte 34 % cette année (29 % en 2013).**

**Le pourcentage de décès par tramadol garde une place importante en 2014 (48 % des décès directement liés aux médicaments).**

**La kétamine et la prégabaline ont été ajoutées cette année à la liste initiale des antalgiques. Il est précisé qu'il existe une recommandation de bonnes pratiques d'utilisation de la kétamine dans la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte (juin 2010).**

**Il est également proposé de sensibiliser à nouveau les experts toxicologues analystes volontaires pour participer à cette enquête.**