

CT022015033

29 mai 2015

Direction NEURHO

Pôle Stupéfiants et Psychotropes

Marie-Anne COURNE

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022015033

Séance du 28 mai 2015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie BERNARD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Despina AMASLIDOU	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP	<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"/>
Damien DRIOT	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marion BONIN	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clémence DAVROUX	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin GARRET	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe Neurologie, psychiatrie, anesthésie			
Rym YODARENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information Scientifique et Mésusage	<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 28 mai 2015.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Etude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions.
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et ToxicoVigilance
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (après 1 ^{er} octobre 2012)
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français, et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre. Cette enquête est coordonnée par le CEIP de Grenoble.
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives.
NotS	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé.
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques 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. Etude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	
1.1	Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 19 mars 2015 (CT022015023)	Pour adoption
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	- Données complémentaires du suivi national d'addictovigilance des médicaments contenant de la prégabaline - Etude de cohorte à partir de l'EGB des sujets initiant un traitement par prégabaline, gabapentine et duloxétine	Pour avis
2.2	Enquête d'addictovigilance sur les nouveaux aspects de l'usage de l'ecstasy	Pour avis
2.3	Point d'information sur les produits contenant du cannabidiol	Pour information
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Résultats de l'enquête OPPIDUM 2014	
3.2	Résultats de l'enquête OPEMA 2014	Pour information
4.	Questions diverses	
4.1	Surveillance de l'utilisation des produits santé : signalement par les entreprises pharmaceutiques d'un usage médicamenteux non conforme	Pour information

Déroulement de la séance

	Introduction
1.	Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 19 mars 2015 (CT022015023)
Direction en charge du dossier	Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes
Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 19 mars 2015 (CT022015023) a été adopté sans modification.	

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.1.	Présentation de données complémentaires du suivi national d'addictovigilance des médicaments contenant de la prégabaline ; Présentation de l'étude de cohorte à partir de l'EGB des sujets initiant un traitement par prégabaline, gabapentine et duloxétine
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	Toulouse

1. Introduction

La prégabaline est un analogue du GABA sans action directe sur le récepteur gabaergique et ayant une structure proche de la gabapentine.

La prégabaline a obtenu une première¹ autorisation de mise sur le marché (AMM) le 6 juillet 2004 (Lyrica®, procédure centralisée) et est commercialisée en France depuis le 1^{er} juillet 2005 dans les douleurs neuropathiques, l'épilepsie partielle et le trouble anxieux généralisé².

La spécialité Lyrica® a une AMM européenne et dispose d'un Plan de Gestion des Risques européen. L'Agence européenne a récemment demandé que les risques d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et de syndrome de sevrage passent de la catégorie des risques potentiels à la catégorie des risques identifiés.

Le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse a réalisé une étude de cohorte à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) [échantillon au 1/97ème de la population française issu des données du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)] des sujets initiant un traitement par prégabaline, gabapentine et duloxétine.

Cette présentation fait suite à celle des résultats du suivi national d'addictovigilance lors du Comité technique en date du 18 novembre 2014.

2. Objectif

L'objectif de cette étude est de vérifier l'existence d'abus de prégabaline en France, et le cas échéant de déterminer sa fréquence d'apparition, et les facteurs associés à cet abus, en complément des données collectées par le système français d'addictovigilance

3. Matériel et méthode

A partir de l'EGB, le CEIP de Toulouse a mis en place une étude de cohorte d'utilisateurs incidents de prégabaline, comparée à deux groupes témoins d'utilisateurs incidents de gabapentine ou duloxétine (médicaments prescrits dans des indications similaires à la prégabaline).

Le groupe est attribué en fonction de la première délivrance enregistrée dans l'EGB, chez des patients âgés de plus de 18 ans, ayant reçu au moins deux délivrances du médicament étudié.

Le clonazépam et la gabapentine avaient été choisis initialement comme comparateurs. Le clonazépam, benzodiazépine connue pour faire l'objet d'abus, a été souvent utilisé hors AMM comme traitement de douleurs neuropathiques. Les restrictions de prescription du clonazépam depuis 2012 ont conduit à une très nette diminution du nombre d'initiations et un très faible nombre de cas d'abus dans notre cohorte, restreignant les possibilités de comparaison. La duloxétine a été choisie comme comparateur (antidépresseur indiqué dans le traitement de la neuropathie diabétique et commercialisé à partir de 2008) en remplacement du clonazépam, afin de s'affranchir de ces modifications réglementaires au cours du temps.

Le critère principal de jugement retenu est la survenue d'une consommation quotidienne strictement supérieure à deux doses journalières délivrées (DDD), calculée par cycle d'exposition au médicament. Un cycle correspond à des délivrances continues du médicament, le choix de seuil pour définir une rupture dans le traitement, et le début d'un autre cycle, étant un intervalle strictement supérieur à 35 jours entre deux délivrances.

Une analyse de survie par méthode de Kaplan-Meier a été réalisée et les facteurs associés à l'abus ont été

¹ Une AMM a été octroyée à un générique (Pfizer) dans les douleurs neuropathiques le 10/04/2014

² En août 2009, l'agence européenne du médicament a rendu un avis défavorable à une demande d'extension d'indication dans la fibromyalgie.

recherchés en utilisant un modèle de Cox.

4. Résultats

La cohorte est constituée de 13 869 sujets, 8692 (62,7 %) dans le groupe prégabaline, 1963 (14,2 %) dans le groupe gabapentine et 3214 (23,2 %) dans le groupe duloxétine. Les sujets des différents groupes ne sont pas comparables sur les principales caractéristiques socio-démographiques, les comorbidités, co-prescriptions et les caractéristiques de la prescription initiale. Les sujets sont en moyenne plus jeunes dans le groupe duloxétine (51,6 ans) et plus âgés dans le groupe gabapentine (60,4 ans). La majorité des sujets sont des femmes dans les 3 groupes (respectivement 59 %, 58 % et 71 % dans les groupes prégabaline, gabapentine et duloxétine). Plus de 85 % des sujets ont consommé au moins un médicament psychotrope dans l'année précédant l'inclusion.

En ce qui concerne le critère principal de jugement, 12,98 % des sujets du groupe prégabaline (N=1129) ont présenté l'évènement « abus », 6,62 % dans le groupe gabapentine (N=130), et 10,01 % (N=322) dans le groupe duloxétine. La différence de survie entre les courbes est significative (test du log-rank : $p < 0,0001$) ; 82,6 % des évènements « abus » sont survenus en moyenne dans les deux premières années après inclusion.

Les facteurs associés à l'abus ont été explorés dans chaque sous-cohorte, étant donné le profil d'utilisation différent entre les 3 médicaments.

Pour la cohorte prégabaline, en analyse univariée, les facteurs associés à l'abus de prégabaline sont l'âge jeune, surtout dans la catégorie des 18-45 ans comparés aux plus de 70 ans (risque relatif (RR)=2,1 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%) [1,77-2,5] ; $p < 0,0001$), la préexistence d'une sclérose en plaques (SEP) (RR=2,48 ; IC95% [1,7-3,6] ; $p < 0,0001$), d'une neuropathie (RR=1,88 ; IC95% [1,13-3,13] ; $p = 0,01$), d'une épilepsie (RR=1,59 ; IC95% [1,01-2,51] ; $p = 0,04$), d'un trouble de la personnalité (RR=1,67 ; IC95% [1,15-2,43] ; $p = 0,008$), un nombre de prescripteurs distincts supérieur à 1 (RR=1,28 ; IC95% [1,13-1,46] ; $p = 0,0002$ pour un nombre compris entre 2 et 3 comparé à 1), la prescription initiale par un neurologue (RR=1,98 ; IC95% [1,56-2,5] ; $p < 0,0001$). Enfin, parmi les médicaments consommés dans l'année précédant l'inclusion, la méthadone (RR=5,59 ; IC95% [2,09-14,93] ; $p = 0,0006$), les antalgiques opioïdes forts (RR=1,2 ; IC95% [1-1,245] ; $p = 0,05$), le tétrazepam (RR=1,17 ; IC95% [1,03-1,33] ; $p = 0,02$), et les imipraminiques (RR=1,22 ; IC95% [1-1,48] ; $p = 0,04$) sont associés au risque d'abus.

En analyse multivariée, un âge jeune (RR=1,98 ; IC95% [1,64-2,38] ; $p < 0,0001$, pour les 18-45 ans notamment comparé aux plus de 70 ans), un nombre élevé de prescripteurs distincts (RR=1,29 ; IC96% [1,13-1,48] ; $p = 0,0002$ pour 2 à 3 prescripteurs distincts comparé à 1) sont associés au risque d'abus. Les pathologies comme la SEP, les neuropathies et le trouble de la personnalité précédant l'initiation du médicament du groupe prégabaline sont retrouvées, ainsi que l'existence d'un cancer qui n'était pas retrouvé en univarié (RR=1,29 ; IC96% [1,1-1,51] ; $p = 0,002$). Parmi les médicaments avant inclusion, seule la méthadone est retrouvée comme associée à l'abus (RR=3,83 ; IC95% [1,38-10,59] ; $p = 0,01$).

5. Discussion

L'incidence d'abus de prégabaline dans notre étude est comparable aux données suédoises (Boden 2014) où 8 % d'abus sur 2,5 ans avaient été retrouvés à partir de sujets ayant eu au moins 3 délivrances et sans prise en compte du temps de survenue de l'évènement dans une analyse de survie.

Les facteurs associés à l'abus de prégabaline en analyse multivariée étaient l'âge (jeune), l'existence d'une pathologie responsable de douleurs chroniques (SEP, neuropathies), et l'association, notamment à l'inclusion, à un traitement par méthadone. Cette utilisation conjointe a été décrite en Allemagne (Grosshans 2013) et en Ecosse (Baird 2014) parmi des patients sous traitement de substitution aux opiacés afin d'obtenir un effet potentialisateur sous méthadone. L'étude de cohorte à partir de l'EGB n'a pas mis en évidence d'association avec les benzodiazépines, mais il serait nécessaire de vérifier si l'utilisation chronique de benzodiazépines n'est pas associée à l'abus.

Discussion du Comité technique

Cette étude montre qu'il existe un abus de prégabaline et que les patients qui augmentent les doses de prégabaline le font dès les premiers mois de traitement, ce qui peut s'expliquer par un traitement de la douleur insuffisant. Par ailleurs, plus de la moitié des sujets commençant un traitement par prégabaline (60 %) ne reçoivent qu'une seule délivrance de ce médicament, confortant cette hypothèse.

Toutefois, il semble qu'une population de patients traités par méthadone abuse de la prégabaline. La prégabaline peut ne pas être toujours identifiée dans les analyses toxicologiques post-mortem en fonction des réquisitions et des capacités techniques employées : une sous-notification est possible.

Avis du Comité technique

Le Comité technique propose que le réseau d'addictovigilance réalise une étude auprès des CSAPA sur les modalités de consommation de l'association méthadone/prégabaline afin de préciser les aspects cliniques de cette association.

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.2.	Présentation de l'enquête d'addictovigilance sur les nouveaux aspects de l'usage de l'ecstasy
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	Caen

L'évaluation des nouveaux aspects de l'usage de l'ecstasy depuis 2005 a été confiée au CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Caen.

1. Rappel/Contexte

A l'origine, l'ecstasy désignait des comprimés de couleur, de taille et de logos variables renfermant un principe actif, la MDMA (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine) qui appartient à la famille des amphétamines ou phényléthylamines. Ces comprimés vendus sous l'appellation ecstasy peuvent aujourd'hui contenir d'autres molécules de synthèse, en principe des psychostimulants et plus rarement des hallucinogènes.

La MDMA peut aussi être vendue sous forme de poudre ou cristaux (parfois en gélule), pouvant renfermer de plus fortes teneurs en principe actif.

2. Pharmacologie

La MDMA stimule la libération de dopamine responsable de son effet psychoactif. Elle stimule la libération et inhibe la recapture de sérotonine qui joue un rôle important dans les troubles de l'humeur (effet euphorisant souvent suivi par une légère dépression quelques jours après la prise). Elle inhibe également la recapture de noradrénaline.

3. Pharmacocinétique

La MDMA est rapidement résorbée par voie orale. Les voies métaboliques de la MDMA sont nombreuses, elles utilisent les cytochromes CYP1A2, 2D6 et 3A4 et conduisent à la formation de MDA, de dérivés hydroxylés et méthoxylés ainsi qu'à des dérivés sulfoconjugués et glucuronoconjugués.

4. Effets rapportés

Les principaux effets rapportés correspondent aux effets connus de la MDMA : mydriase bilatérale, crampes musculaires, contractions de la mâchoire, bruxisme, augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie sinusale le plus souvent), augmentation de la tension artérielle, hyperthermie et déshydratation, rhabdomyolyse, hyponatrémie secondaire à une surconsommation d'eau. A distance de la prise, angoisse, fatigue ou déprime peuvent survenir. Un usage régulier peut entraîner irritabilité, affaiblissement, amaigrissement, insomnies, troubles mnésiques, anxiété, psychoses.

5. Données du réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance)

5.1. Nots (Notifications spontanées)

Sur la période 2005 à 2014, 634 signalements ont été rapportés. Entre 2005 et 2010, le recueil des cas décroît régulièrement pour atteindre un minimum en 2010 ; depuis 2011, il est en nette progression atteignant un maximum en 2013 (cf. Figure 1). Les hommes représentent 70 % des cas et sont âgés de 27,8 ans en moyenne. La voie d'administration, lorsqu'elle est connue, est la voie orale (88 %), nasale (7,7 %), injectable (5,6 %) et fumée (1,5 %). Certains usagers peuvent associer plusieurs modes d'administration.

La fréquence des prises, lorsqu'elle est connue, est occasionnelle à 80,5 %. Les comprimés sont majoritairement consommés à l'unité. La MDMA est rarement consommée sous forme de parachute, mais dans ce cas, les doses peuvent être très importantes. Une polyconsommation est rapportée dans 77 % des cas, (42,8 % alcool, 39,7 % cocaïne, 35,7 % cannabis).

Les effets décrits sont notamment : tachycardie, mydriase et hallucinations, avec 9 crises convulsives et 8 cas de rhabdomyolyse. Entre 2005 et 2015, 7 décès ont été rapportés (avec une consommation d'autres produits).

Le nombre de consultations aux urgences, hospitalisations et consultations pour des effets à distance de la prise a augmenté ces dernières années (notamment entre 2012 et 2014).

5.2. Oppidum (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Entre 2005 et 2014, 621 fiches ont été collectées (notamment par les CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie et les CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues). Le nombre de fiches diminue en 2009-2010, puis progresse jusqu'en 2014. Les usagers, en 2014, sont le plus souvent des hommes (76 %) âgés de 31,1 ans en moyenne. Ce sont des polyconsommateurs dans 98 % des cas (tabac, alcool, cocaïne, cannabis, héroïne). Plus de la moitié des usagers consomment plus de 3 produits ; 46 % reçoivent des traitements de substitution aux opiacés (méthadone ou buprénorphine) ; la fréquence des prises est occasionnelle (74 %) ou quotidienne (8 %). La MDMA est obtenue par deal (88 %).

Les caractéristiques des usagers et les modes de consommations ont peu évolué depuis 10 ans.

5.3. Opema (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

Entre 2008 et 2014, 26 fiches ont été analysées (<1 % total fiches). Il s'agit d'hommes dans 57,6 % des cas, âgés de 18 à 33 ans. Les usagers sont des polyconsommateurs associant alcool, cannabis et cocaïne. Tous les usagers consomment plus de 3 produits. La voie orale est la plus rapportée, même si les voies nasales, injectables (IV) et fumées sont bien représentées en 2010, 2012 et 2013.

Les caractéristiques des usagers et modes de consommation sont similaires à ceux de l'enquête OPPIDUM.

5.4. Drame (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)

Entre 2005 et 2013, 55 décès (avec présence de MDMA) ont été rapportés, dont 25 avec la MDMA impliquée en premier ou seule substance présente ou substance prédominante (cf. Figure 2). Les consommateurs sont âgés de 25 à 36 ans. Depuis 2011, le nombre de décès (a priori) imputables à la MDMA a augmenté.

En 2014, 2 cas d'intoxication en lien avec une consommation d'ecstasy avec alcool, dont une mortelle, ont été rapportés. Le bilan toxicologique mettait en évidence, dans les 2 cas, la présence de PMMA (para-méthoxy-N-méthylamphétamine) associée à de la MDMA et de l'amphétamine.

6. Autres données

Selon l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), la masse moyenne du comprimé était, en 2003, de 230 mg et renfermait 54 mg en moyenne de MDMA (24 %). D'après une collecte SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances), 4 % des comprimés récoltés seulement étaient fortement dosés (>100 mg).

D'après l'enquête ESCAPAD 2014 (jeunes de 17 ans) (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense) : l'expérimentation de MDMA a diminué depuis 2002, mais a augmenté à partir de 2011 (avec un maximum à 3,8 % en 2014).

L'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants) rapporte une forte diminution des interpellations pour trafic en 2010, puis une forte croissance en 2014 (+ 165 %).

Les saisies douanières constatent une augmentation de la quantité de MDMA par comprimé de 60-80 mg à 145 mg sur le dernier trimestre 2013, surtout liée à une augmentation de la masse du comprimé (250 à 300 mg).

Selon l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies), le démantèlement de nombreux laboratoires au cours de la dernière décennie (notamment en Belgique et aux Pays-Bas) aurait permis de diminuer la production européenne d'ecstasy. Cependant, il est constaté une progression du nombre de saisies et du nombre de comprimés saisis de 2010 à 2012.

Le laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHU de Caen a analysé les résultats de données locales de dosage de stupéfiants (MDMA) dans le sang de conducteurs susceptibles d'avoir conduit sous l'emprise de stupéfiants. Aucun dépistage salivaire aux amphétamines/métamphétamine ne s'était traduit par la détection de MDMA dans l'échantillon sanguin en 2013. En 2014, la MDMA a été identifiée et quantifiée chez 17 conducteurs (notamment des hommes). Les concentrations mesurées pouvaient être importantes indiquant de fortes prises de drogue (parfois associée au cannabis, cocaïne, amphétamine, morphine). Ces données illustrent l'usage de plus en plus répandu de ce type de substance illicite.

7. Conclusion du rapporteur

L'usage de l'ecstasy/MDMA qui avait diminué entre 2005 et 2010 semble revenir à un niveau supérieur à celui de 2005.

L'appellation privilégiée (entre ecstasy et MDMA) en 2012, 2013, 2014 est la MDMA.

Les usagers sont majoritairement des hommes, âgés de 20 à 30 ans, la consommation s'effectue la plupart du temps dans un contexte festif. Ce sont des polyconsommateurs (cocaïne, alcool et cannabis) utilisant majoritairement la voie orale.

Les modes de consommation ont peu changé ces dernières années mais le nombre d'admissions dans les services d'Urgences et le nombre de décès imputables à la MDMA et notifiés aux CEIP (Notifications spontanées, cas issus de l'enquête DRAMES) ont augmenté ces dernières années.

Il est rappelé que dans ces comprimés et poudres vendus sous l'appellation ecstasy ou MDMA, les principes actifs peuvent être multiples et/ou différents de la substance attendue, ce qui augmente et diversifie les risques pour l'utilisateur.

La plus grande disponibilité du produit et les plus fortes doses ingérées majorent les risques toxiques associés à la MDMA et incitent à une vigilance particulière des Autorités de santé.

Discussion du Comité technique

Le rapport devra être complété avec les données de l'enquête nationale sur la Soumission chimique. Certains centres ont l'impression que la forme poudre a supplanté la forme comprimé.

Avis du comité technique

Le comité technique pense qu'il est nécessaire d'informer les professionnels de santé et les usagers sur les risques de la consommation de MDMA liés à la plus grande disponibilité du produit et des plus fortes doses ingérées (liées à l'augmentation des teneurs en principe actif). La communication devra rappeler de plus, que des produits vendus sous l'appellation de MDMA ou d'ecstasy peuvent contenir d'autres substances.

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.3.	Point d'information sur les produits contenant du cannabidiol
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.
En charge du dossier	Ansm

L'ANSM reçoit de nombreuses demandes concernant le cannabis (stupéfiant) et les produits obtenus à partir de cannabis. Ces demandes émanent d'opérateurs divers (secteur pharmaceutique, industriel, particulier ...), pour des produits obtenus à partir de cannabis de variétés diverses (connues ou non, autorisées ou non), de partie de plantes diverses (connues ou non) et composés principalement de cannabidiol (CBD) avec des traces de tétrahydrocannabinol (THC). Ces produits auraient des utilisations diverses telles que complément alimentaire, médicaments, e-liquide pour cigarettes électroniques.

Deux problématiques ont été soulevées.

- La réglementation applicable à ces produits, prévue par le Code de la Santé Publique qui est :
*« Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :
1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine » (Art.R.5132-86)*

*« La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de **variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées**, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé. » (Art.R.5132-86 + arrêté du 22/08/90)*
- La qualification de ces produits en tant que « médicament » : médicament par fonction ou médicament par présentation.

Discussion du Comité technique :

Une évaluation du CBD est nécessaire afin de déterminer s'il est pourvu d'effets pharmacologiques avec des risques pour la santé. Et par ailleurs, se pose la question de sa classification en tant que médicament.

3.	Dossiers Thématiques
3.1.	Présentation des résultats de l'enquête OPPIDUM 2014
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	Marseille

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une étude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de PACA-Corse, se déroule 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 ; de décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; de contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et de mettre en évidence des signaux ; de décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets issus du milieu carcéral et des CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues).

1. Bilan de la participation

Pour la 26^{ème} année consécutive, le CEIP de PACA-Corse a coordonné cette enquête du 29 septembre au 26 octobre 2014.

En 2014, 175 centres d'enquête dans 24 régions et 62 départements ont participé et inclus 4969 sujets, décrivant la consommation de 10 251 substances psychoactives (SPA). L'enquête 2014 est la 1^{ère} enquête en nombre de centres participants et en nombre de régions et la 2^{ème} en départements couverts.

Les principaux centres participants sont 100 CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ambulatoires qui ont inclus 66 % des patients (vs 73 % en 2013 et 2012), 18 unités de soins en milieu carcéral qui ont inclus 7 % des patients (vs 7 % en 2013 et 5 % en 2012), 28 CAARUD qui ont inclus 9 % des patients (vs 7 % en 2013 et 5 % en 2012), 10 unités de consultation qui ont inclus 12 % des patients (vs 7 % en 2013 et 13 % en 2012) et 7 équipes de liaison qui ont inclus 2 % des patients (vs 4 % en 2013 et 2 % en 2012).

2. Caractéristiques socio-économiques et modalités de consommation

L'âge moyen des participants est de 35,9 ± 9,7 ans. Il s'agit majoritairement d'hommes (79 %).

Entre 2012 et 2014, est observée une diminution de la proportion de sujets ayant une activité professionnelle (40 % en 2012, 37 % en 2013 et 35 % en 2014), de sujets ayant des revenus réguliers (49 %, 46 %, 41 %) et de façon moindre de sujets ayant un logement stable (83 %, 82 %, 80 %). On note également une augmentation des sujets en précarité avec compensation sociale (42 %, 46 % et 49 %).

3. Modalités de consommation

Les données évolutives concernant les voies d'administration et la dépendance alcoolique sont relativement stables. En 2014, une dépendance alcoolique a été observée chez 25 % des sujets et 17 % des sujets ont au moins consommé un produit par voie nasale, 10 % par voie intraveineuse (IV) et 7 % par voie inhalée (hors du cannabis).

Parmi les substances psychoactives (SPA) consommées, 65 % sont des médicaments.

Parmi les SPA injectées, 51,5 % sont des médicaments. Parmi les principaux médicaments injectés (n>1) : les substances concernées (100 % correspond à la totalité des médicaments injectés) sont buprénorphine haut dosage (BHD, 41 % vs 52 % en 2013), la morphine (40 % vs 36 %), le méthylphénidate (6 % vs 5 %), la

méthadone (3 % vs 2 %), le zolpidem (3 % vs 0,3 %) la kétamine (2 % vs 1 %), l'oxycodone (0,8 % vs 0 %), l'oxazepam (0,8 % vs 0,3 %), la BHD en association (0,5 % vs 1 %) et le diazepam (0,5 % vs 0,3 %).

Parmi les SPA sniffées, 16 % sont des médicaments. Parmi les principaux médicaments sniffés (n>1), les substances concernées (100 % correspond à la totalité des médicaments sniffés) sont : la BHD (72 % vs 77 % en 2013), la kétamine (12 % vs 6 %), la morphine (7 % vs 5 %), la méthadone (4 % comme en 2013), la BHD en association (1 % vs 1,4 %), le zolpidem (1 % comme en 2013).

En 2014, les médicaments représentent 6,5 % des SPA consommées par inhalation (hors cannabis).

A noter également 14 substances illicites consommées par parachute et 1 « produit » par voie rectale.

Consommation de produits illicites :

En 2014, 40 % des sujets consomment du cannabis (dont 64 % quotidiennement) et 14 % de l'héroïne (dont 23 % quotidiennement).

La proportion des sujets consommateurs d'héroïne qui avait diminué ces dernières années augmente depuis 2012 (10 % en 2012, 12 % en 2013 et 14 % en 2014). Parmi eux, 69 % la consomment par voie nasale, 21 % par voie IV et 22 % par voie inhalée (plusieurs voies d'administration possibles).

Treize pour cent des sujets sont consommateurs de cocaïne ou de crack (568 consommateurs de cocaïne et 63 de crack), (dont 13 % quotidiennement). Parmi eux, 55 % consomment par voie nasale, 27 % par voie IV et 35 % par voie inhalée.

4. Description des usages des médicaments de substitution aux opiacés (MSO)

En 2014, 76 % des sujets sont sous protocole de substitution (28 % BHD, 68 % méthadone et 3 % Suboxone). Trente-six autres protocoles ont été signalés dont 31 par morphine (0,8 % vs 0,6 en 2013).

4.1. Buprénorphine haut dosage

Parmi les sujets consommateurs de BHD, la part de Subutex® est de 53 % (vs 56 % en 2013) et de génériques de 39 % (vs 37%). A noter une prescription de Subutex® + Suboxone® pour 2 sujets.

La dose moyenne est de $9,1 \pm 5,9$ mg/jour. La BHD est consommée par voie orale (89 % vs 90 % en 2013), nasale (10 % vs 11 %), inhalée (1 % vs 2 %), IV (13 % vs 13 %) et obtenue illégalement dans 12 % des cas (vs 13 %). Une consommation de benzodiazépines et apparentés est associée dans 27 % des cas (vs 29 %) et d'héroïne dans 8 % (vs 7 %).

La proportion d'utilisation de la voie IV est plus élevée parmi les consommateurs sous Subutex® que sous générique (20 % vs 4 %), ainsi que celle de l'utilisation de la voie nasale (13 % vs 7 %). L'obtention illégale de Subutex® est plus fréquente que celle de générique (16 % vs 8 %).

En 2014, 119 sujets sont consommateurs de Suboxone® (1 hors protocole). La consommation est majoritairement orale (98 %), (nasale 1 % et IV 2 %). L'obtention est illégale dans 4 % des cas (vs 1 % en 2013). Une consommation de benzodiazépines et apparentés est associée dans 18 % des cas (vs 34 %) et d'héroïne dans 7 % (vs 6 %).

4.2. Méthadone

Parmi les sujets consommateurs de méthadone, la part de la forme sirop est de 54,7 % (vs 61 % en 2013) et de la gélule de 41,8 % (vs 36 %) (non précisée 3,6 %). La consommation de méthadone sirop et gélule hors protocole est respectivement de 1 % et 0,7 %.

L'évolution globale de la consommation de méthadone sous protocole montre une légère tendance à l'augmentation pour la part d'obtention illégale de méthadone sous protocole (5 % en 2012, 6 % en 2013 et 7 % en 2014), augmentation observée avec les deux formes de méthadone sirop (5 % en 2012, 7 % en 2013 et 9 % en 2014) et gélule (3 % en 2012, 4 % en 2013 et 5 % en 2014).

Une consommation associée de benzodiazépines est déclarée par 20 % des consommateurs de la forme sirop sous protocole et 22 % des consommateurs de la forme gélule sous protocole, l'héroïne est associée dans 20 % et 13 % (vs 8 % en 2013) des cas et le cannabis dans 31 % et 30 % des cas.

Depuis 2012, la consommation associée d'héroïne augmente (12 % en 2012, 16 % en 2013 et 17 % en 2014), principalement avec la forme gélule (6% en 2012, 8% en 2013 et 13% en 2014) par rapport à la forme sirop (16% en 2012, 20 % en 2013 et 20% en 2014)

5. Evaluation de l'abus et de la pharmacodépendance des produits

5.1. Les benzodiazépines et apparentées

Tableau 1: Consommation des benzodiazépines (BZD) et apparentés en 2012 et 2014 par les sujets inclus dans OPPIDUM et part de chaque BZD parmi l'ensemble des BZD

2012			2013			2014		
Molécule	n	%	Molécule	n	%	Molécule	n	%
Oxazépam	316	24%	Oxazépam	373	25%	Oxazépam	313	24%
Diazépam	247	19%	Diazépam	297	20%	Diazépam	284	22%
Bromazépam	147	11%	Zopiclone	175	11%	Zopiclone	162	12%
Zopiclone	134	10%	Bromazépam	144	9%	Bromazépam	114	9%
Alprazolam	103	8%	Zolpidem	131	9%	Zolpidem	116	9%
Zolpidem	90	7%	Alprazolam	125	8%	Alprazolam	104	8%
Lormétazépam	53	4%	Lormétazépam	61	4%	Lormétazépam	48	4%
Clonazépam	41	3%	Clonazépam	48	3%	Clorazépate dipotassique	40	3%
Prazépam	45	3%	Prazépam	42	3%	Prazépam	34	3%
Clorazépate dipotassique	38	3%	Clorazépate dipotassique	27	2%	Clonazépam	23	2%

Tableau 2: Indicateurs de détournement d'usage des benzodiazépines et apparentés

	N fiches	dose > 2 AMM	souff. à l'arrêt	abus/ dépendance	obtent° illégal	prise conc alcool
Oxazépam	313	2%	52%	60%	23%	29%
Diazépam	284	2%	43%	50%	21%	35%
Zopiclone	161	5%	38%	30%	11%	15%
Zolpidem	117	11%	34%	36%	18%	15%
Bromazépam	114	4%	56%	53%	29%	23%
Alprazolam	104	4%	53%	45%	20%	18%
Lormétazépam	48	4%	39%	29%	9%	22%
Clorazépate dipotassique	40	0%	58%	50%	15%	20%
Prazépam	34	0%	48%	26%	3%	12%
Clonazépam	23	10%	65%	64%	70%	39%

les 3 BZD ayant le % le plus élevé Pour chaque indicateur : la BZD ayant le % le plus faible
 1er 2eme 3eme dernier

En 2014, les deux benzodiazépines les plus signalées sont l'oxazépam (24 %) et le diazépam (22 %). Le clonazépam est très peu consommé mais reste la benzodiazépine avec les indicateurs de détournement les plus importants.

5.2. Les antalgiques opioïdes

La proportion de sujets consommateurs d'analgésiques opioïdes (N02A) a augmenté de 3,3 % en 2012 à 3,8 % en 2013 et 4,7 % en 2014.

Le principal analgésique opioïde consommé est la morphine avec en 2014, 189 cas dont Skénan® dans 96 % des cas.

A noter une augmentation de la consommation de tramadol (n=3 en 2009 à n=16 en 2014) et l'apparition depuis 2009 de l'oxycodone (n=3 en 2009 ; n=5 en 2014).

En 2014, 3,8 % des sujets sont consommateurs de morphine (n=189) (vs 3,0 % en 2013) majoritairement par voie IV (84 %), dans un contexte d'abus/dépendance (79,5 %), obtenue illégalement (72 %), avec une consommation associée de méthadone (60 %), d'héroïne (20 %) et de BHD (6 %). Soixante-treize (73 %) des sujets sont sous protocole MSO (méthadone 75 %, morphine 22,6 %, BHD 1,5 %, Suboxone® 0,7 %).

Seize sujets sont consommateurs de tramadol dont 11/15 dans un contexte d'abus/dépendance, 4/15 obtention illégale et 2/12 cas de doses supérieures à celles de l'AMM.

Cinq sujets sont consommateurs d'oxycodone dont 4/5 dans un contexte de dépendance, 2 cas avec obtention illégale et 3 consommateurs par voie IV.

Dix-huit sujets sont consommateurs de codéine en association dont 4/9 dans un contexte d'abus/dépendance, 2/17 d'obtention illégale et 4/9 cas de dose supérieure à celle de l'AMM.

Trois sujets sont consommateurs de fentanyl dont 3/3 dans un contexte de dépendance, 1 cas de fausse ordonnance et 1 cas de prescription multiple.

5.3. Obtention illégale de médicaments

Dix-huit pour cent des sujets ont obtenu au moins un médicament de façon illégale (vs 16 % en 2013).

Quatorze pour cent des médicaments ont été obtenus illégalement (vs 12 % en 2013).

Les dix médicaments ayant la plus grande part d'obtention illégale en 2014 (vs 2008) sont la kétamine (100 % vs 100 %), le méthylphénidate (80 % vs 56 %), la morphine (72 % vs 47 %), le clonazépam (70 % vs 37 %), le trihexyphénidyle (56 % vs 50 %), le tramadol (27 % vs non présent en 2008), le bromazépam (29 % vs 22 %), l'oxazépam (23 % vs 22 %), le diazépam (21 % vs 17 %) et l'alprazolam (20 % vs 20 %).

5.4. Méthode de disproportionnalité

La méthode de disproportionnalité a été appliquée dans 2 populations (sujets sous protocole de substitution et les sujets hors protocole de substitution) et sur 4 informations spécifiques de l'abus des médicaments (abus/dépendance, prise concomitante d'alcool, obtention illégale et voie détournée).

A partir de cette méthode, il ressort des signaux pour certains médicaments :

- Clonazépam : diminution du nombre de fiches mais les signaux demeurent significatifs dans les 2 populations
- Zolpidem : signal émergent sur la voie détournée en 2014 parmi les sujets sous protocole
- BHD : signal persistant pour la voie détournée en 2014 mais en diminution par rapport aux autres années
- Morphine : signaux d'abus et d'obtention illégale toujours présents dans les 2 populations (stable ou en diminution) ; augmentation du signal pour la voie détournée uniquement parmi les sujets sous protocole
- Méthylphénidate : signaux pour l'obtention illégale et la voie détournée en augmentation dans les 2 populations
- Oxycodone : signal émergent d'abus en 2014 parmi les sujets hors protocole (3 fiches sur 3)
- Tramadol : signal « fort » d'abus en 2014 parmi les sujets hors protocole

6. Consommation de produits dans des populations spécifiques

La proportion des sujets en grande précarité est nettement plus importante en CAARUD et milieu carcéral (7 % en CSAPA, 21 % en CAARUD et 25 % en milieu carcéral). L'utilisation de la voie IV la semaine précédant l'enquête est plus importante en CAARUD (7 % en CSAPA, 50 % en CAARUD et 6 % en milieu carcéral). La proportion d'utilisateurs de la voie nasale est similaire en CAARUD et milieu carcéral (14 % des usagers en CSAPA, 25 % en CAARUD et 24 % en milieu carcéral).

Dans les CAARUD, les sujets sont plus consommateurs de BHD qu'en CSAPA (41 % vs 20 %) et moins de méthadone (28 % vs 57 %). La prévalence d'usage de cocaïne est de 29 % en CAARUD, 14 % des questionnés en milieu carcéral (usage avant incarcération) et de 10 % en CSAPA. Vingt pour cent des sujets vus en CAARUD sont consommateurs de morphine (versus 2,6 % en CSAPA). Enfin, l'amphétamine (11 % des sujets) et l'ecstasy (6 %) sont parmi les 10 produits les plus consommés par les sujets vus en CAARUD.

7. Signaux mis en évidence

Méthylphénidate :

En 2014, 32 sujets inclus dans OPPIDUM ont consommé du méthylphénidate. Parmi eux, 22 (69 %) l'ont consommé par voie IV et 24 (80 %) l'ont obtenu illégalement. Dans 48 % des cas il est consommé dans le cadre d'un abus/dépendance. Le nombre de départements concernés par l'usage de méthylphénidate augmente progressivement depuis 2009.

Kétamine

Le nombre de signalements de kétamine qui était en augmentation en 2012 (n=35) par rapport à 2011 (n=21) et qui avait diminué en 2013 (n=20) augmente à nouveau en 2014 (n=32). Le nombre d'administration par voie IV est

de 8 en 2014, 4 en 2013, 9 en 2012 et 7 en 2011.

Produits de synthèse (PS)

En 2014, 249 produits de synthèse ont été consommés par 199 sujets (vs 153 en 2013 et 118 en 2012).

Entre 2005 et 2009, une baisse de la consommation des PS est observée puis une augmentation à partir de 2010 et très marquée en 2014. Dans la majorité des cas, il s'agit d' « anciens » produits de synthèse (LSD, amphétamines, ecstasy), néanmoins une augmentation de la consommation de nouveaux PS est observée de 0,06 % (n=3) en 2009 à 0,4 % en 2014 (n=20).

La famille la plus représentée est celle des phénéthylamines suivie par celle des tryptamines.

- Phénéthylamines n=191 (vs 116 en 2013 et 95 en 2012), dont amphétamine (SAI) (n=94 vs 44 en 2013), ecstasy (n=84 vs 63 en 2013), méthamphétamine (n=9), NBOMe (n=2), 2C-B (n=1) et DOC (n=1). ,
- Tryptamines n= 51 (vs 27 cas en 2013 et 23 en 2012), dont LSD (n=51 vs 26 en 2013)
- Cathinones (n=3), dont MDPV (n=2) et 3MMC (n=1)

8. Conclusion

En conclusion, ont été observés :

- Une meilleure répartition géographique des centres participants
- Une augmentation de la consommation d'héroïne
- Parmi les SPA injectées, la part des médicaments est toujours supérieure à celle des SPA illicites. Parmi les médicaments injectés, on note une diminution de la part de la BHD et augmentation de la part d'autres médicaments (morphine, méthylphénidate, méthadone, zolpidem, oxycodone)
- Changement du panorama d'usage des TSO :
 - Stabilisation de la part générique pour la BHD et part de la voie intraveineuse toujours importante parmi les sujets sous protocole Subutex®
 - Augmentation de la part de méthadone gélule ; augmentation de l'obtention illégale parmi les sujets sous protocole méthadone ; augmentation de la consommation associée d'héroïne parmi les sujets sous protocole méthadone gélule
- Changement du panorama d'usage des BZD : Diminution du clonazépam et augmentation du diazépam
- Des « signaux » à surveiller :
 - Dispersion géographique du méthylphénidate
 - Augmentation de la consommation d'antalgiques opioïdes, en particulier la morphine mais des signaux à surveiller pour le tramadol et l'oxycodone
 - Nouveaux PS de plus en plus décrits dans OPPIDUM ; augmentation de la consommation d'ecstasy, d'amphétamines et de LSD

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique souligne l'augmentation inquiétante de l'obtention illégale de méthadone, ainsi que de la consommation d'héroïne et de morphine associée à la méthadone.

Le Comité technique propose qu'une cartographie par région de l'obtention illégale de la méthadone soit réalisée puis mise en perspective avec l'augmentation de l'héroïne et de la morphine afin de réfléchir à une approche plus globale de la problématique des opiacés et à une réflexion régionale si besoin.

Par ailleurs, les données comparatives de la forme sirop et gélule de la méthadone, ne montrent pas de différence sur les caractéristiques des usagers, notamment en termes de « stabilité ». Cette observation devra être prise en considération lors du bilan à 7 ans du suivi national d'addictovigilance de la méthadone.

Le Comité technique demande également une analyse conjointe des données des enquêtes OPPIDUM et OPEMA (Observation des pharmacodépendances en Médecine ambulatoire) afin de comparer les populations d'usagers de drogue suivis en ville (médecin généraliste) et en centres spécialisés (CSAPA et CAARUD).

Note post CTCEIP : une comparaison a déjà été effectuée dans un article consacré à OPEMA (Moracchini. Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire : le programme OPEMA. Thérapie 2012 ;67(4) :397-404)

3.2.	Résultats de l'enquête OPEMA 2014
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	Marseille

OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) est une enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le centre associé d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de PACA Corse. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients, suivis en médecine ambulatoire (médecins généralistes), présentant des signes d'abus ou de dépendance à un produit illicite, à un médicament psychotrope ou sous traitement de substitution, de décrire leurs pathologies somatiques associées et les modalités de consommation des substances psychoactives consommées.

1. Bilan de la participation de l'enquête OPEMA 2014

Lors de l'enquête OPEMA 2014 (6^{ème} enquête), 81 médecins généralistes (dont 25 nouveaux ; répartis sur 37 départements) ont inclus 1135 sujets qui ont décrit la consommation de 1985 produits.

2. Caractéristiques des sujets inclus

Parmi les 1135 sujets, 29 % sont des femmes, l'âge moyen est de $40,9 \pm 12,6$ ans, 38 % ont des enfants à charge. Le plus haut niveau scolaire est le secondaire pour 68 % des sujets et le primaire pour 13 %. 51 % ont une activité rémunérée ponctuelle ou continue, 41 % signalent des prestations sociales, 26 % sont chômeurs et 6 % retraités. Enfin, 10 % d'entre eux ont un logement provisoire et 2 % sont en squat ou dans la rue.

L'âge moyen de la première expérimentation de produit psychoactif est de $20,6 \pm 11,8$ ans. Il s'agit d'une substance illicite dans 80 % des cas (cannabis 63 %, héroïne 14 %, cocaïne 2 %, amphétamines illicites 1 %), un médicament dans 18 % des cas (benzodiazépines et apparentés 11 %, antidépresseurs 2 %, opiacés autres que médicaments de substitution 1 %, buprénorphine haut dosage (BHD) 1 %) et une autre substance dans 1 % des cas (n=13 dont 10 solvants).

L'âge moyen de la première dépendance est de $23,9 \pm 12$ ans. Le type de produit est une substance illicite dans 78 % des cas (héroïne 65 %, cannabis 10 %, cocaïne 2 %), un médicament dans 17 % des cas (benzodiazépines et apparentés 10 %, opiacés autres que médicaments de substitution 2 %, antidépresseurs 2 %, BHD 1 %) et une autre substance dans 5 % des cas (n=48).

Parmi les sujets, 37 % ont eu recours à la voie intraveineuse (40 % des hommes et 30 % des femmes), dont 4 % le mois précédant (4 % des hommes et 5 % des femmes), 8 % à la voie nasale (8 % des hommes et 6 % des femmes) et 2 % à la voie inhalée (hors cannabis).

Le bilan de l'état de santé des sujets montre que 21 % présentent une dépendance à l'alcool et 82 % au tabac ; 30 % présentent un état bucco-dentaire négligé ; 48 % une vaccination complète VHB ; 16 % des sujets sont infectés par le VHC et 3 % par le VIH.

Les principaux troubles somatiques rapportés sont une douleur (70 cas), un trouble du sommeil (27 cas), une hypertension artérielle (17 cas), un diabète (15 cas), un cancer (12 cas), un asthme (11 cas), divers symptômes liés au VHC (11 cas), une broncho pneumopathie chronique obstructive (10 cas), une asthénie (8 cas), une obésité (7 cas) et un traumatisme (7 cas).

Des troubles psychiatriques ont été signalés chez 55 % des sujets dont des troubles anxieux et des troubles dépressifs (34 %), des troubles de la personnalité et assimilés (13 %), des troubles psychotiques et délirants

(5 %) et des troubles des conduites alimentaires (2 %) (autres 1 %).

3. Les consommations de médicaments

En ce qui concerne les consommations de psychotropes, 26 % des sujets consomment une benzodiazépine et apparentés, 13 % un antidépresseur, 4 % un neuroleptique, 2 % un autre tranquillisant, 4 % un médicament opiacé hors médicament de substitution aux opiacés (MSO) et 2 % un médicament contenant de la codéine.

- Les benzodiazépines

Les 5 benzodiazépines et apparentés les plus consommées sont l'oxazépam (19 %), le bromazépam (14 %), l'alprazolam (13 %) le diazépam (12 %), le zolpidem et la zopiclone (11 % et 11 %).

Le zolpidem est la 1^{ère} substance (benzodiazépines consommées) pour 2 indicateurs de détournement (souffrance à l'arrêt et obtention illégale) et la 2^{ème} pour un indicateur (dose > AMM).

- Les médicaments autorisés (AMM) ou pas comme médicaments de substitution aux opiacés :

79 % des sujets inclus sont consommateurs de MSO, dont la BHD (51 %, n=462), la méthadone (42 %, n=382), Suboxone® (association BHD naloxone) (5 %, n=49) et la morphine (1 %, n=9).

- La buprénorphine haut dosage

Parmi les consommateurs de BHD, la part du princeps est de 62 % et de générique de 38 %. La dose moyenne de BHD est $9,1 \pm 10,8$ mg/j. La voie d'administration est majoritairement orale/sublinguale à l'exception de 29 cas d'administration par voie nasale (*sniff*), 19 par voie intraveineuse et 2 par voie inhalée (fumée). Une consommation associée d'alcool est rapportée dans 23 % des cas, de benzodiazépines dans 18 % et d'héroïne dans 3 %. Dans 4 % des cas, l'obtention est illégale.

Suboxone® est consommée à une dose moyenne de $13,9 \pm 7,4$ mg/j par voie orale. Une consommation associée d'alcool est signalée dans 9 cas, d'héroïne dans 2 cas et de benzodiazépines dans 4 cas.

- La méthadone

Parmi les consommateurs de méthadone, la part de la forme gélule est de 51 % et de la forme sirop de 49 %.

La posologie journalière moyenne de méthadone est de $59,1 \pm 34,5$ mg/j.

La voie d'administration est la voie orale à l'exception de 3 cas d'administration par voie nasale. Dans 8 cas, la méthadone a été obtenue illégalement (*deal*, don). Une consommation d'alcool est associée dans 18 % des cas, d'héroïne dans 9 % des cas et de benzodiazépines dans 16 % des cas.

- Antalgiques

Un focus sur la consommation d'antalgiques de palier 2 et 3 et les indicateurs de détournement montre que la codéine en association est au premier rang pour 3 indicateurs (dose > AMM, obtention illégale et alcool concomitant) et le tramadol pour 2 indicateurs (abus ou dépendance et souffrance à l'arrêt). Aux 2^{ème} et 3^{ème} rangs sont retrouvés l'oxycodone et la morphine.

- Indicateurs de détournement :

- Voies d'administration autres qu'orale

Les autres voies d'administration signalées avec les médicaments sont la voie nasale dans 32 cas (29 cas BHD dont 19 Subutex®, 2 cas méthadone gélule et 1 cas méthadone sirop), la voie intraveineuse dans 29 cas (19 cas Subutex®, 7 cas morphine, 1 cas oxycodone, méthylphénidate et diazépam), la voie inhalée dans 4 cas (2 cas Subutex® et 2 cas lorazépam).

- Prise concomitante d'alcool

Les 10 médicaments les plus consommés avec de l'alcool sont le baclofène (67 %), la codéine seule ou en association (57 %), l'alimémazine (44 %), le clorazépate (40 %) la rispéridone (38 %), le diazépam (38 %), l'oxazépam (35 %), la morphine (33 %), la mirtazapine (33 %) l'hydroxyzine (33 %), ainsi que la cyamémazine (33 %).

- Obtention illégale

Les 10 médicaments les plus obtenus illégalement sont la codéine seule ou en association (39 %), la morphine (25 %), l'oxycodone (20 %), le tramadol (17 %), le bromazépam (13 %), le diazépam (13 %), le zolpidem (13 %), le lormétazépam (11 %), le prazépam (10 %) et la fluoxétine (8 %)

4. Les consommations de substances illicites

Le cannabis est consommé par 17 % des sujets dont 3 % par voie orale, 52 % quotidiennement et 33 % avec de l'alcool concomitant.

L'héroïne est consommée par 5 % des sujets par voie nasale (68 %), intraveineuse (16 %), inhalée (13 %) et orale (9 %), quotidiennement par 23 % des sujets et avec de l'alcool concomitant par 30 %.

La cocaïne est consommée par 4 % des sujets par voie nasale (58 %), intraveineuse (38 %) et inhalée (25 %), quotidiennement par 5 % des sujets et avec de l'alcool concomitant par 32 %.

Les autres substances illicites consommées signalées sont l'ecstasy (4 cas), le LSD (4 cas), l'amphétamine (5 cas), le *speedball* (1 cas) et le crack (1 cas).

5. Conclusion du rapporteur

Par rapport à 2013, les principales tendances observées sont :

- la participation de médecins généralistes est identique (81 MG) tandis que le nombre de patients a légèrement baissé (1135 vs 1150 patients)
- les caractéristiques sociodémographiques des patients et celles concernant l'usage de substances psychoactives sont pratiquement les mêmes qu'en 2013
- la part des consommateurs de benzodiazépines et apparentés a légèrement diminué (26 % vs 30 %)
- l'ordre des benzodiazépines les plus consommées a changé avec l'oxazépam en 1^{ère} place, suivi par le bromazépam, mais en 3^{ème} place apparaît l'alprazolam (vs oxazépam > bromazépam > zolpidem en 2013)
- le zolpidem est au premier rang pour 2 sur 5 indicateurs de détournement et au deuxième rang pour 1/5 indicateurs. Il est suivi par le bromazépam et le diazépam (deuxièmes pour 2/5 indicateurs) et l'oxazépam qui est en troisième place pour 2/5 indicateurs
- le panorama des MSO se modifie également. La part de la méthadone diminue (42 % vs 49 %), mais celle de la BHD augmente légèrement (51 % vs 49 %). Le nombre de fiches de méthadone gélule diminue (22 % vs 26 %), tandis que la part de la BHD générique s'accroît (20 % vs 16 %). La part de la Suboxone® augmente également (5 % vs 3 %)
- les usagers de BHD et méthadone qui consomment aussi des benzodiazépines sont moins nombreux (18 % vs 24 % et 16 % vs 19 % respectivement)
- les usagers de cannabis au quotidien sont moins nombreux (52 % vs 56 %) mais le nombre d'usagers de cannabis et héroïne avec alcool concomitant augmente (33 % vs 27 % et 30 % vs 19 % respectivement)
- le nombre d'usagers de cocaïne par voies IV et inhalée augmente (38 % vs 34 % et 25 % vs 15 %), mais les usagers quotidiens sont moindres (5 % vs 13 %)
- le nombre de consommateurs d'héroïne par voies IV et inhalée diminue (16 % vs 22 % et 13 % vs 19 %)

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique remarque qu'aucune Nouvelle Substance Psychoactive n'a été signalée dans cette enquête, ce qui peut être expliqué, en partie, par l'absence de contrôle analytique toxicologique couplé au questionnaire.

Le Comité technique rappelle l'intérêt de cette enquête qui est le seul outil d'observation en médecine ambulatoire : de surcroît, c'est la seule étude fournissant des données actualisées annuelles sur l'état de santé des usagers et de leurs consommations. Une analyse conjointe des données des enquêtes OPPIDUM et OPEMA permettrait de comparer les populations d'usagers de drogue suivis en ville (médecin généraliste) et en centres spécialisés (CSAPA et CAARUD).

Note post CTCEIP : une comparaison a déjà été effectuée dans un article consacré à OPEMA (Moracchini. Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire : le programme OPEMA. Thérapie 2012 ;67(4) :397-404)

4.	Question diverses
4.1	Surveillance de l'utilisation des produits de santé : signalement par les entreprises pharmaceutiques d'un usage médicamenteux non conforme
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
En charge du dossier	ANSM

Un guide a été rédigé par l'Ansm afin de rappeler aux entreprises pharmaceutiques leurs obligations en terme de signalements, leurs responsabilités en termes de bon usage et de bénéficier de leurs données et analyses. Les représentants des entreprises ont été consultés.

1. Contexte réglementaire

L'article L. 5121-14-3 du code de la santé publique stipule que :

« L'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce qu'elle soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM), des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), de son autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de son enregistrement ou de son autorisation d'importation parallèle (AIP).

Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'ANSM. »

Ainsi, les entreprises qui exploitent une spécialité pharmaceutique signalent à l'ANSM toute prescription non conforme dont elles ont connaissance dès que les conclusions de l'analyse de risque et, le cas échéant, les projets de mesures correctives envisagées, sont disponibles.

Une boîte mail sera dédiée à ces signalements.

Ce signalement intervient sans préjudice des autres dispositions, notamment communautaires, prévoyant la transmission d'informations sur l'usage réel des médicaments, par exemple dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) ou d'un rapport périodique de sécurité (PSUR), ou encore par le signalement des effets indésirables intervenant dans le cadre d'un usage non conforme.

2. Usages non conformes devant faire l'objet d'un signalement à l'ANSM

Les signalements ne doivent concerner que les usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national.

Les cas d'usage non conforme non intentionnel tel qu'une erreur médicamenteuse ou les usages non conformes intentionnels et sans but médical tels que l'abus, pour lesquels il existe déjà des systèmes de déclaration spécifiques³, ne sont pas concernés par ce guide.

Le signalement est particulièrement requis lorsque la prescription non conforme dont a connaissance l'entreprise est répandu, et/ou expose les patients à un risque important, et/ou concerne une population fragile ou une maladie rare.

3. Informations à transmettre à l'ANSM dans le cadre du signalement

Diverses informations doivent être transmises à l'Ansm, telles que :

- des informations administratives (nom de l'exploitant, substance active concernée, nom de la(des) spécialité(s), statut réglementaire) ;
- une description de la prescription non conforme (contexte clinique, caractéristiques des patients, profil des prescripteurs, modalités d'utilisation, etc.)
- une analyse de risque lié à la prescription non conforme :
 - o estimation du nombre de patients concernés en France ;

3. En cas d'effet indésirable, d'effet survenant suite à un cas d'abus, d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse, des formulaires ou procédures dédiés doivent être utilisés (www.ansm.sante.fr --> Déclarer un effet indésirable)

- synthèse des données existantes sur le bénéfice et le risque liés à cet usage ;
- estimation, au moment du signalement, des conséquences possibles en termes de santé publique ;
- conclusion sur le rapport bénéfice/risque estimé pour les patients et sur la nécessité ou non de prendre des mesures adaptées pour limiter ou rendre conforme l'usage identifié.

- les mesures prises, en cours ou envisagées

Le cas échéant, les différentes mesures prises, en cours ou envisagées, qu'elles soient destinées à limiter la prescription non conforme ou à développer et valider l'indication dans laquelle a été constatée la prescription non conforme, sont présentées lors du signalement.

Le lancement de cette procédure est prévu en juin 2015.

Un bilan pourrait être fait en 2016.