

Compte rendu de séance

CT022013043
28 janvier 2014
Direction NEURHO
Pôle Stupéfiants et Psychotropes
Nathalie RICHARD

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022013043

Séance du 19 décembre 2013 de 10h00 à 14h00 en salle 1&2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude-Elisabeth BARJOUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques DESCOTES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline DIOT	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT- POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Evelyne FALIP	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte ABLARD	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA STRATEGIE			
Pôle Epidémiologie des produits de santé			
Cédric COLLIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile FRANCOIS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas GLASSER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romain DE-ROECH	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe Produits en Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Benjamin BURRUS	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 19 décembre 2013.

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	
	- Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 11 juillet 2013 (CT022013023) - Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 24 octobre 2013 (CT022013033)	Adoption écrite
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de dextrométhorphane	Pour avis
2.2	Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de tianeptine (STABLON®)	Pour avis
2.3	Retour d'information sur les cas des CEIP transmis à l'OEDT concernant certaines substances psychoactives	Pour information

Dossiers Produits – Substances (National)	
Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de dextrométhorphan	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Grenoble

Rapport d'expertise et présentation du CEIP de Grenoble

Présentation de l'actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de dextrométhorphan

1. Rappels

Le dextrométhorphan (DXM) est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale, agoniste des récepteurs opioïdes σ_1 et antagoniste du récepteur NMDA, antagoniste nicotinique et inhibiteur de recapture de la sérotonine.

Il présente des similitudes pharmacologiques avec la phencyclidine et la kétamine s'agissant de ses effets hallucinogènes. Le dextrométhorphan et son métabolite, le dextrorphan, ont un potentiel de dépendance psychique et physique, certes moindre que celui de la kétamine mais réel.

L'abus important de DXM par les adolescents nord-américains est responsable de l'expression évocatrice de « pharming » pour sa recherche en pharmacie : ces abus poussent à la mise progressive du DXM en deçà du comptoir aux Etats-Unis.

En France, le nombre de cas d'abus est en augmentation.

Au niveau national, le dextrométhorphan est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Il est toutefois exonéré de la réglementation des substances vénéneuses si sa concentration maximale en poids n'excède pas 0,3%, si la dose par unité de prise n'excède pas 30 mg ou si la quantité totale remise au public n'excède pas 400 mg.

Les spécialités contenant du DXM ont été radiées de la liste des Médicaments de Médication Officinale et ne sont donc plus en accès direct (mise à jour en janvier 2013).

2. Résultats

a. Cas notifiés aux réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance

Jusqu'en 2003, aucun cas d'abus n'a été notifié par les professionnels de santé.

De 2003 à 2008, 12 cas ont été notifiés au réseau des CEIP (dont 1 décès au cours d'une possible tentative de suicide). La moyenne d'âge était de 30,5 ans.

Entre 2009 et 2013, 39 cas ont été signalés aux réseaux des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information à la Pharmacodépendance) et des CRPV (Centre Régionaux de Pharmacovigilance). Ces 39 cas correspondent majoritairement à des adolescents ou jeunes adultes : la moyenne d'âge est de 21,4 ans [11-49 ans] avec une prédominance masculine (64,1%). Même si quelques usagers sont des polytoxicomanes, habituellement plus âgés, la plupart sont décrits comme de jeunes usagers, n'ayant, en apparence, pas d'antécédents toxicomaniaques, à l'exception de cannabis fumé pour certains.

La dose ingérée, lorsqu'elle est connue (25/39 soit 64,1%), est élevée.

Les symptômes pour 33% des cas sont ceux connus d'un surdosage en dextrométhorphan :

- malaise, troubles respiratoires, somnolence, troubles de conscience, coma ;
- mydriase, troubles visuels, nystagmus, tachycardie, arythmie ;
- délire, sentiment de dépersonnalisation, hallucinations visuelles, troubles du comportement.

Il y a une grande diversité de spécialités citées, qui sont aussi bien des comprimés que des solutions buvables et sirops.

b. Données issues des outils du réseau d'addictovigilance

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

Dans cette enquête, neuf cas de décès ont été identifiés dont 1 cas avant 2009 (femme de 42 ans ; dextrométhorphan, buprénorphine et bromazépam), 2 cas en 2010 (un associé à l'héroïne, l'autre à de la méthadone) et 6 cas en 2011 (associés à l'héroïne). Le dextrométhorphan n'a probablement eu qu'un rôle mineur (effet déprimeur) ou nul dans la survenue de ces décès.

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

Un cas a été rapporté en 2010 chez un jeune homme de 16 ans abusant de dextrométhorphan depuis quelques semaines (par voie orale).

- **Autres enquêtes : OPEMA** (*Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire*), **OSIAP** (*Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible*), **Soumission chimique**, **TREND** (*Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues*)

Aucun signalement n'a été collecté.

c. Cas notifiés aux laboratoires

Aucun cas d'abus, de dépendance et de détournement n'a été recueilli sur la période 2003-2012 (en dehors de ceux de l'Ansm (ex-Afssaps) transmis par les CRPV).

d. Analyses des poudres, comprimés, liquides qui circulent sur le marché illicite.

Le dispositif SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) a permis d'analyser des échantillons d'héroïne associée au dextrométhorphan (42% des analyses). Par ailleurs, les taux de dextrométhorphan dans les poudres d'héroïne analysées par un laboratoire d'analyses toxicologiques à Paris sont en moyenne de : 0,25% (<0,01-1,6%) en 2009 ; 4,55% (0,1-19,3%) en 2010 et **5,8% (0,3-30,3%) en 2011**.

e. Communications sur le détournement d'usage de dextrométhorphan et des spécialités contenant cette substance

Une mise en garde sur l'existence de cas de détournement de dextrométhorphan par des adolescents ou jeunes adultes, avec des conséquences somatiques graves (troubles de la conscience) nécessitant une hospitalisation a été faite en avril 2012 via le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens puis en juillet 2012 par l'envoi d'un fax par l'Ansm aux pharmaciens.

Par ailleurs, le 16 juin 2011, la Direction Générale de la Santé et l'Afssaps (devenue Ansm) ont émis une alerte concernant la circulation d'héroïne à concentration variable dont les produits associés, le dextrométhorphan et l'alprazolam, notamment, risquent d'entraîner une dépression respiratoire.

f. Aux Etats-Unis

Les données 2004 du système DAWN (Drug Abuse Warning Network) ont montré que 0,7% des 12-20 ans ont connu une hospitalisation après avoir consommé du dextrométhorphan à des fins récréatives. Entre 1999 et 2004, les Centres Anti Poison américains (Etats-Unis) ont enregistré une multiplication par 10 des cas d'abus de dextrométhorphan.

En 2006, il était estimé qu'environ 2 à 4 millions d'adolescents américains ont abusé de ces médicaments disponibles en libre accès dans les pharmacies (ou disponibles sur Internet).

Les données 2008 de l'enquête américaine NSDUH (National Survey on Drug Use and Health) ont montré que 5% des jeunes (12-25) ont utilisé des médicaments antitussifs et des médicaments anti-rhume dans un but récréatif.

En 2013, le Registre (Wiegand et coll., 2013) des investigateurs en Toxicologie aux Etats-Unis (American College of Medical Toxicology) rapporte 952 notifications d'usage d'hallucinogènes au cours des années 2010, 2011 et 2012 : le dextrométhorphan correspond à 33% des cas.

L'abus de dextrométhorphan est un problème de santé publique important aux Etats-Unis, ce qui a justifié l'existence de nombreux sites d'information et de prévention de l'abus de dextrométhorphan.

g. Autres pays

Danemark : 4 cas d'abus ont été signalés (rapport périodique de sécurité) ;

Estonie : 1 signal de mésusage (rapport périodique de sécurité) ;

Allemagne : 27 cas d'abus ont été rapportés (1/3 des cas correspond à la consommation de comprimés de dextrométhorphan 60 mg). Ces cas d'abus ont abouti au retrait de commercialisation des comprimés

de 60 mg ;

Iran (Ziaee V et coll., 2005) : il a été observé chez les abuseurs iraniens de dextrométhorphan que :

- la dépendance psychique concerne 46% des cas ;
- la dépendance physique concerne 2% des cas ;
- l'abus récréatif concerne 32 % des cas ;
- des effets indésirables neurologiques et digestifs ont également été observés ;

Thaïlande : deux cas de surdosage en dextrométhorphan ont nécessité une hospitalisation dans un service de Toxicologie pédiatrique devant des signes de confusion, d'agitation extrême (Manaboriboon et Chomchai, 2005).

Note post-réunion / Indonésie : les autorités indonésiennes ont décidé en juin 2013 de retirer du marché les spécialités renfermant du DXM.

3. Conclusion du rapporteur

En France, le dextrométhorphan est de plus en plus employé à des fins récréatives chez les jeunes adolescents ou les polytoxicomanes. La sous-notification est très probable.

La France est le troisième pays européen plus grand consommateur de DXM, les deux premiers étant la Slovaquie et la Finlande. Après une augmentation importante de la consommation dans les années 2000, son usage a tendance à se « stabiliser ». Les usagers, à des fins hallucinogènes, semblent « préférer » la forme solide (comprimé, capsule et gélule) puisqu'elle est abusée dans près de 70% des cas pour lesquels l'information (2009-2013) est disponible,, l'existence d'abus des formes liquides fait estimer qu'une restriction d'accessibilité des formes solides ne suffirait pas à réduire les cas d'abus du dextrométhorphan.

Le nombre de notifications d'abus ou de détournement de dextrométhorphan est restreint : en 2011, il est de 1 cas d'abus pour 364 000 boîtes ou flacons vendus en pharmacie.

La jeunesse de ses usagers et ses effets hallucinogènes font du dextrométhorphan une substance potentielle d'initiation à la toxicomanie, même si la trajectoire de ces personnes n'est pas vraiment décrite dans la littérature. Il faut rappeler que la « marge » entre effet thérapeutique et effet toxique est relativement étroite. Un décès peut survenir à l'occasion de troubles de la conscience, de dépression respiratoire ou à l'occasion d'un syndrome sérotoninergique.

Aucun décès lié au dextrométhorphan seul n'a été rapporté à ce jour. Le dextrométhorphan est présent dans les poudres d'héroïne ayant ainsi un effet potentialisateur et hallucinogène ou destiné à la « coupe » des poudres. Il est retrouvé en 2010 et 2011 chez les personnes décédées par surdose d'héroïne (enquête DRAMES).

Diverses propositions et mesures peuvent être faites :

- 1) Transmission des observations cliniques d'addictovigilance aux Laboratoires concernés
- 2) Enquêtes spécifiques sur les abus des médicaments exonérés de la liste I des substances vénéneuses, à l'instar de l'étude effectuée, en Midi-Pyrénées, par Orriols et coll. (2009).
- 3) Information des professionnels de santé

Ceux-ci ont déjà été informés des risques du dextrométhorphan :

- en cas d'association dans la poudre d'héroïne chez les héroïnomanes (16/6/2011) ;
- Mise en garde des pharmaciens sur l'usage détourné des spécialités à base de dextrométhorphan chez les adolescents (avril 2012 et le 26/7/2012) ;

Cette information (Demande de Modification d'Information ; courrier éventuel aux pharmaciens et aux médecins) doit inclure :

- l'harmonisation entre les différentes spécialités pharmaceutiques ;
- le signalement de la possibilité de survenue de détournement d'usage, d'abus et de dépendance dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- les risques somatiques et psychiatriques en cas d'usage abusif ;
- la nécessité de prise en charge spécifique aux Urgences, en Médecine ambulatoire et en officine des cas d'agitation, de confusion, de délire survenus au décours de l'usage des hallucinogènes connus (Cannabis, LSD), d'autres hallucinogènes « émergents » comme les cannabinoïdes mais aussi les antagonistes NMDA : kétamine, méthoxétamine et dextrométhorphan.

4. Cas rapportés aux Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (entre janvier 1999 et décembre 2012). Etude menée par le CAP-TV et le CEIP-A de Nancy.

Une étude rétrospective a été réalisée à partir de l'interrogation de la base nationale des intoxications sur la période 1999-2012. Elle a recensé 1162 cas d'exposition. Parmi ces cas, 365 sont symptomatiques (soit 31,4%) dont 13 cas sévères (3,6% des cas symptomatiques) et 1 décès (0,3% des cas symptomatiques).

33 cas soit 9% des cas symptomatiques correspondent à un contexte d'addiction. Les résultats montrent une augmentation des cas à partir de 2006. Il s'agit d'hommes dans 76% des cas. L'âge moyen est 18,8 ans. Le dextrométhorphan est utilisé seul dans 85% des cas (28/33). Parmi ces 33 cas, 8 cas de syndrome de 'dépression SNC', 9 cas de syndrome 'anticholinergique' et 9 cas de syndrome 'hallucinatoire' ont été relevés. Aucun cas grave n'a été présenté dans ces circonstances d'addiction.

Avis du Comité technique

L'actualisation des données sur l'abus de dextrométhorphan confirme la nécessité de renforcer le plan de minimisation de ce risque qui avait été initié, comprenant notamment :

- **une communication vers les pharmaciens ;**
- **une information des médecins, de la médecine scolaire, des associations de prévention de l'usage de drogues sur les risques de l'utilisation détournée du dextrométhorphan ;**
- **une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin de mentionner ce risque :**

- **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le dextrométhorphan peut entraîner des hallucinations à des doses supratherapeutiques. Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphan doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

- **4.8. Effets indésirables**

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf. rubrique 4.4).

- **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : ANTITUSSIFS, SAUF ASSOCIATIONS AUX EXPECTORANTS, ALCALOÏDES DE L'OPIUM ET DERIVES, Code ATC : R05DA09

Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner une tolérance et une dépendance.

De plus, le comité technique a discuté de la réduction de la taille des conditionnements mais qui semble difficile à envisager. En effet, les conditionnements correspondent actuellement à une durée de traitement de 4 à 5 jours. Pour rappel, la quantité maximale remise au public est de 400 mg.

Il est à noter qu'un membre a exprimé son souhait de rendre obligatoire la prescription de spécialités renfermant du dextrométhorphan.

Le comité technique propose de demander aux laboratoires de préciser l'affinité exacte du dextrométhorphan sur les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate).

Le comité technique est partagé sur la proposition de renouveler une étude spécifique sur l'abus de médicament en prescription médicale facultative. En effet, le taux de participation des pharmaciens de l'étude publiée AMAM (Abus de médicaments en automédication) était assez faible. Le taux de participation de l'étude de faisabilité réalisée en Midi-Pyrénées était plus élevé car effectué auprès des réseaux sentinelles de pharmaciens ce qui entraîne un biais.

Enfin, le comité technique souhaiterait également que soit faite une communication globale vers les services d'urgence sur les produits hallucinogènes.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.

Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de tianeptine (STABLON®)	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Nancy

Rapport d'expertise et présentation du CEIP de Nancy

Présentation de l'actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de tianeptine (STABLON®)

I. Résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance

1. Rappels

La spécialité Stablon® est commercialisée en France depuis 1988. Elle est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) et la posologie recommandée est de 1 comprimé 3 fois par jour (37,5 mg/j).

En 2005, une enquête d'addictovigilance de la tianeptine avait rapporté sur la période 1989-2004, soit 15 ans, 125 cas d'abus et de pharmacodépendance, avec une fréquence estimée entre 1 et 3 cas pour 1000 patients traités selon les données des bases de l'Assurance Maladie. Ces résultats avaient conduit à ajouter l'information sur ce risque dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Stablon® et à l'envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé en date du 16 mai 2007.

Ils avaient également conduit à demander au laboratoire de documenter les effets immédiats de la tianeptine et de réaliser des études de sensibilisation croisée. Les 2 études réalisées n'ont pas apporté de preuve formelle d'un effet psychostimulant de la tianeptine en comparaison de la cocaïne, de la d-amphétamine et du méthylphénidate mais elles donnaient des arguments pour des effets de la tianeptine proches d'effets psychostimulants.

Les résultats de l'enquête d'addictovigilance couvrant la période 2006-2010, soit 4 ans, montraient la persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance et ce, malgré les mesures prises en 2007. En effet, 45 cas avaient été rapportés sur cette période, avec une fréquence estimée à 1 cas pour 1000 patients traités. L'actualisation de l'enquête sur l'année 2011 a conduit au même constat avec 10 cas d'abus et de pharmacodépendance rapportés et 2 cas de syndrome de sevrage.

Au cours des différentes périodes étudiées, le profil des sujets restait le même : femmes de moins de 50 ans, antécédents d'abus et de pharmacodépendance, avec des signalements forts d'abus tels qu'un « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique, une consommation de doses journalières très élevées (jusqu'à des doses extrêmes de plus de 300 comprimés), et un sevrage ou une tentative de sevrage difficile.

Devant cette persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance, une réévaluation du rapport bénéfice/risque a été proposée et conduite. Ce B/R a été considéré comme favorable par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché sous réserve d'actions de minimisation du risque d'abus et de dépendance, ce qui a justifié la mise en place de mesures supplémentaires en France avec l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine par voie orale. Les Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) de la tianeptine ont donc été modifiées depuis le 3 septembre 2012 et consistent en une prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours, un

chevauchement des prescriptions interdit sauf mention contraire du prescripteur, et la conservation de la copie des prescriptions par le pharmacien pendant 3 ans.

Les résultats de l'actualisation de l'enquête d'addictovigilance de la tianeptine portant sur la période du 1^{er} janvier 2012 au 30 septembre 2013 ont été présentés par le CEIP de Nancy.

2. Résultats

2.1. Données d'exposition

Les chiffres de vente de Stablon® ont montré une augmentation progressive jusqu'en 2005 où ils étaient au plus haut puis une diminution entre 2006 et 2011 (- 26%) qui s'est intensifiée entre 2012 et 2013 (- 66%).

2.2. Cas notifiés au réseau d'addictovigilance, de pharmacovigilance et aux Laboratoires Servier

Sur cette période de 21 mois (01/01/2012-30/09/2013), 6 cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés, dont 4 cas en 2012 et 2 cas en 2013. Trois cas ont été déclarés avant le 3 septembre 2012, et les trois autres cas après cette date. Dans tous les cas, l'initiation du traitement était antérieure au 3 septembre 2012.

Ces cas concernaient 4 femmes et 2 hommes d'âge moyen de 42,8 ans. Les doses quotidiennes renseignées étaient de 6 comprimés dans 4 cas et de 100 comprimés dans un cas. Dans ce dernier cas, la notion de nomadisme pharmaceutique avec falsification et vol d'ordonnances était précisée.

Lorsqu'il était renseigné, le motif de l'abus était le traitement d'une insomnie (un cas de prise de 6 comprimés tout au long de la nuit) et une défonce (un cas) avec association à des benzodiazépines. La durée de l'abus était de plusieurs années dans 3 cas, de 15 jours dans un cas et elle était non renseignée dans 2 cas.

Dans 5 cas, une réduction des doses a été tentée et, dans 3 cas, associée à des symptômes de sevrage (anxiété, tremblements, insomnie, ralentissement, irritabilité et hallucinations, à noter dans ce cas une association aux benzodiazépines).

En 2013, un cas de syndrome de sevrage sans abus a également été signalé chez une femme de 53 ans sous tianeptine depuis 15 ans à raison de 3 comprimés par jour et ayant tenté sans succès de diminuer sa posologie à deux comprimés par jour (réduction d'une prise). Actuellement, elle maintient sa consommation à 2 comprimés par jour mais présente une dépendance psychologique importante.

2.3. Données issues des enquêtes du réseau d'addictovigilance

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) a rapporté 6 ordonnances falsifiées de tianeptine entre 1991 et 1998, 18 entre 1998 et 2004, 29 entre 2006 et 2010, 18 en 2011 dont 17 en période hors enquête et 9 en 2012 dont 8 en période hors-enquête. A noter qu'entre janvier et septembre 2013, 7 OSIAP ont déjà été rapportées (6 par Caen et 1 par Nancy). Du fait de la très forte proportion d'OSIAP hors enquête en 2011 et 2012, nous disposons de très peu d'informations sur le profil des patients ou sur les types d'ordonnances ou de falsifications.

Dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), la tianeptine a été citée par 40 sujets entre 2006 et 2009, par 10 sujets en 2010 et par 15 sujets en 2011-2012. Lorsqu'elle était précisée, la consommation de tianeptine était associée à un abus (3 cas), une dépendance (9 cas), une souffrance à l'arrêt (3 cas), une augmentation des doses (1 cas), et à une dose supérieure à celle autorisée par l'AMM (1 cas).

Dans l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), la tianeptine a été citée par 2 sujets en 2008-2009, 4 sujets en 2010 et 2 sujets en 2012. La notion d'abus était précisée dans 3 cas.

En 2005, en région PACA-Corse, le Doctor Shopping Indicator (DSI) était de 2,05% pour la tianeptine, premier parmi la classe des antidépresseurs. En 2011, cet indicateur est le second plus le plus élevé parmi la classe des antidépresseurs mais inférieur à 1 % (0,85%). La même année, cet indicateur est le plus élevé parmi les antidépresseurs en région Rhône-Alpes (0,57%) mais en diminution en 2012 (0,35%).

La méthode de classification a été réalisée à partir des données du régime général de l'Assurance Maladie pour les années 2008 à 2011 pour les régions PACA-Corse et Rhône-Alpes. Pour chaque année/région étudiée, les assurés ayant eu un remboursement de tianeptine entre le 1^{er} janvier et le 31 mars ont été inclus et leurs délivrances ont été suivies pendant 9 mois.

139 617 sujets ont eu au moins un remboursement de tianeptine au 1^{er} trimestre de chaque année. Dans la majorité des cas, il s'agit de femmes. Dans environ un quart des cas une consommation d'autres antidépresseurs est associée, et dans environ 13% des cas une consommation de neuroleptiques. Très peu de sujets sont sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) et aucune consommation associée de psychostimulants n'a été retrouvée. Cependant dans environ 30% des cas sont associés des antalgiques opioïdes et dans environ 70% des cas, des benzodiazépines.

Les données étudiées mettent en évidence 6 sous-groupes de sujets : 1 est qualifié de « patients déviants » (70 sujets, soit 0,05%) et 1 autre de « patients très déviants » (10 sujets soit 0,01%). Ces patients sont caractérisés par un âge plus jeune (44 et 43 ans versus 65 ans pour tous les sujets), une consommation encore plus importante de benzodiazépines (98,6% et 100% versus 69%), et une consommation d'analgésiques opioïdes plus élevée (59% et 30% versus 34%). Une consommation de TSO plus importante dans le sous-groupe des « patients déviants » est également observée avec 7% de TSO versus 0,5% parmi l'ensemble des sujets.

2.4 Données issues de la littérature

En Turquie, des cas de consommation de doses excessives de tianeptine, d'injection par voie intraveineuse, de pharmacodépendance, de syndrome de sevrage, ainsi que 3 décès ont fait l'objet de publications internationales (Lapsekili 2013, Ilhan 2013, Durmus 2013, Tuglu 2010, Kisa 2007, Saatçioğlu 2006).

Les cas d'abus rapportés en Turquie ont conduit les autorités turques à inscrire la tianeptine sur la liste des substances contrôlées, liste dite « verte », qui nécessitent pour leur dispensation des ordonnances spécifiques, conservées par le pharmacien qui envoie une copie au ministère de la santé avec saisie de la délivrance du médicament dans un système informatique.

3. Conclusion du rapporteur

Sur la période d'étude du 1^{er} janvier 2012 au 30 septembre 2013, une diminution du nombre de cas déclarés est observée en comparaison de l'année 2011 et en parallèle à une très forte diminution des chiffres de vente.

Pour le peu de cas rapportés sur la période, le profil des patients concernés apparaît moins « sévère », principalement en termes de dose quotidienne consommée.

Les cas signalés (6+1) concernent des prescriptions chroniques instaurées bien avant les mesures correctives, décrivant par ailleurs des événements qui se sont produits majoritairement en 2012. Enfin les signalements, n'étant pas exhaustifs, ne nous permettent pas d'inférer un calcul de fréquence.

Le rapporteur considère que seul un suivi prospectif, systématique et exhaustif, de toutes les nouvelles prescriptions de Stablon® permettrait de valider au mieux l'impact des mesures, mais s'interroge sur la faisabilité d'un tel suivi.

II. Données de consommation de la tianeptine faisant suite aux modifications des conditions de prescription et délivrance

1. Objectif

L'objectif est d'évaluer le nombre d'utilisateurs de la spécialité Stablon* en France et l'évolution de la consommation de tianeptine avant et après les modifications des conditions de prescription et de délivrance en septembre 2012. Ainsi, le pôle épidémiologie des produits de santé à réaliser ce travail à partir de deux bases de données disponibles à l'Ansm :

- L'enquête permanente des prescriptions médicales (EPPM) permettant d'estimer la proportion de prescriptions d'un médicament réalisées par un médecin, ainsi que sa spécialité médicale, le motif de la prescription (classification internationale des maladies, CIM-10), l'âge et le sexe des patients bénéficiant de la prescription ;
- Les données de remboursement de l'assurance maladie, au travers de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), regroupant toutes les prestations liées à un remboursement effectué par l'assurance maladie pour 1/97^{ème} des bénéficiaires affiliés à l'un des 3 grands régimes de

l'assurance maladie (régime général, agricole et des salariés indépendants).

2. Méthodes

Deux périodes d'études ont été définies : de septembre 2011 à mai 2012 (période 1) puis de septembre 2012 à mai 2013 (période 2).

Les indicateurs suivants ont ensuite été déterminés au cours des 2 périodes : nombre de prescriptions médicales et nombre et caractéristiques des utilisateurs (EGB et estimé France).

La durée et la fréquence d'arrêt de traitement ont été déterminées à partir de l'ensemble des sujets exposés de janvier 2010 à mai 2013 bénéficiant d'au moins trois délivrances au cours de cette période.

3. Données

Données de prescriptions à partir de l'EPPM

Le tableau suivant reprend le nombre de prescriptions estimées de tianeptine et de l'ensemble des antidépresseurs à partir de l'EPPM au cours de 2 périodes.

	Période Sept 2011-Mai 2012	Période Sept 2012-Mai 2013
TIANEPTINE	3% *	1% *

* Prescriptions de tianeptine rapportées à l'ensemble des prescriptions d'antidépresseurs

Le nombre de prescriptions a diminué de 50,4% entre les deux périodes.

Au cours de la période 1, les médecins généralistes représentent 78% et les psychiatres 20% de l'ensemble des prescriptions de tianeptine et 75% et 23% respectivement au cours de la période 2.

Le nombre d'utilisateurs prévalents entre la période 1 et la période 2 diminue de 46 %.

Cette baisse est plus importante pour les utilisateurs initiant un traitement, soit une diminution de 80% des nouveaux utilisateurs.

Caractéristiques des consommateurs

L'âge moyen des utilisateurs prévalents est de 63 ans pour la période 1 et de 67 ans au cours de la période 2. La proportion de femmes est d'environ 70 % et est stable au cours des 2 périodes.

L'âge moyen des initiateurs d'un traitement est de 58 ans pendant la première période et de 60 ans pendant la seconde. La proportion de femmes est de 68 % pendant la première période et plus faible pendant la seconde (61 %).

Caractéristiques de l'utilisation

La proportion de sujets prévalents ayant plus de 9 délivrances au cours des 9 mois étudiés est de 8 % durant la première période et s'accompagne d'une diminution, pour être de 3 % durant la seconde période.

La proportion de sujets initiateurs ayant plus de 9 délivrances au cours des 9 mois étudiés est inférieure à 1 % au cours des 2 périodes, mais plus élevée au cours de la première période (0,9% vs 0,3% respectivement).

Le temps médian d'utilisation de la tianeptine est de 10,1 mois pour les utilisateurs prévalents suivis de janvier 2010 à mai 2013, avec un temps d'utilisation plus élevé chez les sujets de plus de 70 ans (13,2 mois vs. < 70 ans : 8,1 mois).

La figure suivante représente les taux d'arrêt mensuel de traitement par tianeptine de janvier 2010 à mai 2013.

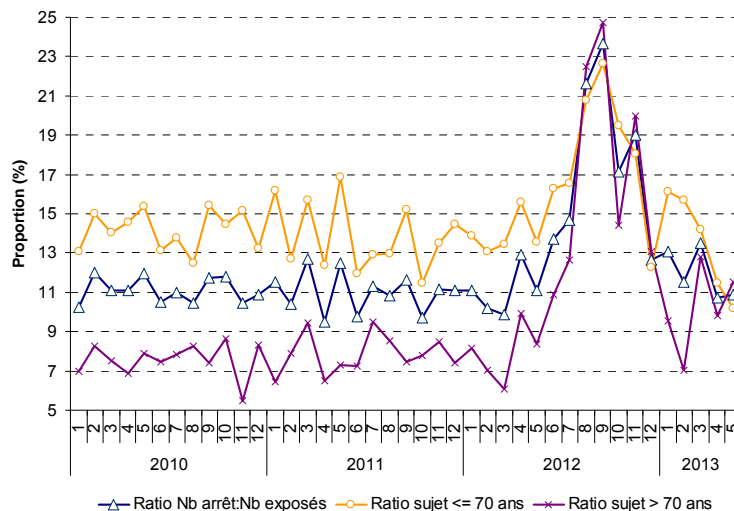


Figure 1: taux d'arrêt mensuel de traitement par tianeptine de janvier 2010 à mai 2013

Avant le mois de septembre 2012, les taux d'arrêt mensuel de traitement (nombre de sujets qui interrompent leur traitement dans le mois, *i.e.* aucune délivrance au cours des 6 mois suivants rapportée au nombre de sujets prévalents le même mois) sont deux fois moins fréquents chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Cette différence n'est plus observée au cours de la période de septembre 2012 à décembre 2012.

4. Conclusion

La baisse de l'utilisation de la tianeptine est confirmée à partir des deux sources de données.

Le nombre de prescriptions de tianeptine a diminué de 50,4 % après modification des CPD, le nombre d'utilisateurs prévalents de 46% et celui des nouveaux utilisateurs de 80%.

Les prescriptions restent plus fréquentes chez les femmes de plus de 70 ans. Le taux d'arrêt de traitement est moins important chez les sujets de plus de 70 ans, quel que soit le sexe.

Les médecins généralistes représentent plus de 75% des prescriptions de tianeptine, les psychiatres 20%, sans réelles modifications depuis les modifications de CPD.

L'initiation d'un traitement de tianeptine se ralentit après les modifications de CPD.

Avis du Comité technique

Le comité technique souligne la forte diminution des chiffres de vente. Concernant les outils du réseau d'addictovigilance, les résultats des enquêtes 2013 sont attendus. Le comité technique propose de maintenir la surveillance et de refaire une mise à jour de l'enquête d'addictovigilance dans 1 an.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité

	Retour d'information sur les cas des CEIP transmis à l'OEDT concernant certaines substances psychoactives
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Caen, Lyon, Poitiers

Présentation par le Pôle Stupéfiants et psychotropes

La décision du Conseil 2005/387/JHA vise à créer un système d'échange d'informations sur les Nouvelles Substance Psychoactives (NPS) entre les Etats membres (MS) de l'Union Européenne (UE), afin d'évaluer les risques liés à la consommation de ces substances et à mettre en place des mesures de contrôle si nécessaire.

Le dispositif prévu s'articule en plusieurs phases. La première phase prévoit un échange d'information entre les MS et l'OEDT (Observatoire européen des drogues et toxicomanies) / Europol afin d'établir un rapport conjoint par l'OEDT / Europol transmis à l'EMA, au Conseil et à la Commission.

Au vue des données recueillies, il pourra être décidé de procéder à une évaluation des risques réalisée par le Comité Scientifique de l'OEDT et transmis à la Commission et au Conseil. La Commission peut ensuite proposer des mesures de contrôle qui sont soumises à l'approbation finale du Conseil. S'il est décidé de mettre en place certaines mesures, les MS disposent d'un an pour les mettre en application et cette application fait l'objet d'un rapport annuel par l'OEDT / Europol.

Ainsi, en octobre 2013, les MS ont été sollicités par l'OEDT et Europol dans le cadre de la rédaction d'un rapport conjoint portant sur quatre NPS : la méthoxétamine, l'AH-7921, le 25I-NBOMe et la MDPV.

Ce rapport doit permettre d'établir :

- les caractéristiques physico-chimiques des substances,
- la fréquence de signalements, les quantités utilisées, le mode de fabrication,
- des données sur le trafic,
- les éventuelles mesures de contrôle déjà mises en place au niveau national par certain MS,
- l'utilisation de précurseurs pour leur synthèse.

Dans ce cadre, l'OEDT a sollicité les points focaux nationaux. Parallèlement, l'EMA intervient pour informer si une substance entre dans la composition d'un médicament disposant d'une AMM active, suspendue, retiré ou faisant l'objet d'une demande d'AMM.

1. 25I-NBOMe

Le 25I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl)éthanamine] appartient à la famille des N-benzylphénéthylamine. Elle peut être obtenue par synthèse à partir du 2C-I qui est inscrit sur la liste des stupéfiants. Le 25I-NBOMe ne fait actuellement pas l'objet de mesure de contrôle en France.

. On peut le trouver sous diverses dénominations : « 25-I », « Solaris », « Smiles », N-Bomb », « Cimbi-5 »...

Le 25I-NBOMe est un agoniste des récepteurs 5HT_{2A} aux propriétés hallucinogènes et actif à faible doses. Ce composé est d'ailleurs vendu comme une alternative au LSD.

Aucun signalement n'a été recueilli par le réseau des CEIP. Des saisies ont été réalisées par les douanes et les services de police sous forme de liquide ou de poudre.

2. MDPV

La MDPV (3,4-méthylènedioxypropylamine) appartient à la famille des cathinones substituées. Elle est classée depuis juillet 2012 comme stupéfiant à l'annexe IV de l'arrêté du 22 février 1990.

Elle est retrouvée sous les abréviations de MDPV ou MDPK.

La MDPV est un stimulant du système nerveux central agissant, comme les amphétamines, par inhibition de la recapture de dopamine, sérotonine et noradrénaline.

Le réseau des CEIP a collecté 15 notifications dont un décès, 7 hospitalisations et 7 notifications d'usage.

Les personnes concernées par ces signalements sont des hommes d'âges variables, entre 22 et 48 ans. L'usage de MDPV s'inscrit généralement dans le cadre d'une polyconsommation associée à d'autres substances (ex : autres cathinones, amphétamines, cannabis, alcool...) ou médicaments (ex : Subutex®, Viagra®). Les effets recherchés sont liés aux propriétés stimulantes de la molécule. L'administration se fait le plus souvent par voie injectable mais les voies nasale et orale sont également utilisées.

Le produit est surtout acheté sur Internet à des prix variables.

Les conséquences cliniques de l'intoxication sont multiples. On retrouve fréquemment malaise, insomnie, anxiété, agitation et tachycardie. On signale de plus, hallucinations, paranoïa et agressivité. Un cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë ainsi qu'une tentative de suicide ont également été rapportés.

L'OFDT / SINTES a collectés 8 échantillons. Des saisies ont été réalisées par les douanes, portant essentiellement sur des colis postaux. Les quantités saisies sont variables. Enfin, les services de police ont également effectué des saisies de MDPV sous forme de poudre ou de liquide.

3. Méthoxétamine

La méthoxétamine [2-(3-méthoxyphényl)-2-(éthylamino)cyclohexanone] est une substance classée en France comme stupéfiant depuis l'arrêté du 5 août 2013. Il s'agit d'une molécule proche de la kétamine appartenant à la famille des arylcyclohexylamines. A l'instar de la kétamine, il s'agit d'un « anesthésique dissociatif » décrit comme un inhibiteur des récepteurs NMDA et comme inhibant la recapture de la dopamine. Appelée communément « legal ketamin » on la trouve aussi sous le nom de MXE, Kmax ...

Les CEIP ont recueilli 13 cas d'utilisation de cette substance, provoquant 1 décès et 12 hospitalisations. L'utilisateur est en général un homme, âgé en moyenne de 28 ans, s'administrant ce produit par voie orale ou sniff, bien souvent dans le cadre d'une polyconsommation (alcool, benzodiazépine). L'achat se fait sur Internet.

La police et les douanes ont signalé des saisies (poudre et liquide). Enfin, L'OFDT a signalé 4 collectes d'échantillons.

4. AH-7921

AH-7921 [3,4-dichloro-N-[(1-diméthylamino)cyclohexylmethyl]benzamide], également appelé Doxylam, est un opioïde de synthèse. Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs μ -opioïdes, présentant des propriétés analogues à la morphine avec notamment une dépression respiratoire marquée. Cette substance présente un haut potentiel addictogène. Aucun cas n'a été signalé aux CEIP. Les douanes ont saisi un colis postal contenant 500 grammes de cette substance.

Le rapport conjoint par l'OEDT / Europol sera finalisé au courant de la semaine 50 et devrait conclure à la nécessité d'une évaluation des risques pour les 4 substances.