

Direction : NEURO (Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions)

Pôle : STUP (Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants)

Personnes en charge : Nathalie RICHARD

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS

Jeudi 25 juin 2020 – Par visioconférence

13h30 à 18h

Membres présents

Professionnels de santé :

Mme ALARCON Frédérique
M AUTHIER Nicolas
M BERTHELOT Jean-Marie
Mme COPEL Laure
Mme DEBRUS Marie
M DE HARO Luc
M DELILE Jean-Michel
Mme MAUGEZ Marianne
M MICHEL Laurent
M MOREAU Cédric

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie

Associations de patients :

Mme GILANTON Marie Madeleine
M OLIVET Fabrice

CEIP-A Titulaires :

Mme GIBAJA Valérie
Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline

CEIP-A Suppléants :

M LE BOISSELIER Reynald
Mme DEHEUL Sylvie
M MALLARET Michel
Mme PAIN Stéphanie

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Nathalie RICHARD

Participants de l'ANSM

Mme ABOU-TAAM Malak
Mme ALLIEZ Emilie

M DOYEN Emmanuel
Mme ESTRELLA Patricia
Mme FABREGUETTES Aldine
M GUEHO Sylvain
Mme MONZON Emilie
M PERRIOT Sylvain
Mme PION Charlotte
Mme SOARES Claudia (stagiaire)

Autres intervenants

Mme GUERLAIS Marylène (CEIP-A de Nantes) pour protoxyde d'azote
Mme BATISSE Anne (CEIP-A de Paris) pour protoxyde d'azote
Mme JAVOT Lucie (CRPV de Nancy) pour fentanyl transmuqueux
M SAPORI Jean-Marc (ANSES) pour protoxyde d'azote
Mme SOLAL Cécilia (ANSES) pour protoxyde d'azote
Mme GREILLET Chloé (ANSES) pour protoxyde d'azote

Secrétariat du Comité

Equipe STUP, Direction NEURO

Rédacteur (Codexa)

Mme Anne-Claire CORRAL

La séance est ouverte à 13 heures 40.

I. Introduction

Point sur les déclarations publiques d'intérêt

Charlotte PION indique que seuls des liens de type 1 ont été identifiés, sans restriction de participation.

II. Dossiers thématiques

Protoxyde d'azote

- **Présentation des données d'addictovigilance**

Caroline VIGNEAU et Marylène GUERLAIS présentent le point.

Le protoxyde d'azote pur est disponible en France pour un usage médical hospitalier en anesthésie (liste 1 des substances vénéneuses) et pour un usage non médical sous forme de gaz propulseur, principalement pour une utilisation culinaire (cartouches pour siphon à chantilly), en vente libre en supermarché ou sur Internet.

Le protoxyde d'azote médical peut être également utilisé en dehors du bloc opératoire ou de la salle de travail lorsqu'il est mélangé à l'oxygène (MEOPA, mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, inscrit sur liste 1 des substances vénéneuses et suivant une partie de la réglementation des stupéfiants).

En 2009, la sortie de la réserve hospitalière du MEOPA a été conditionnée par la mise en place d'une surveillance d'addictovigilance coordonnée par le CEIP-A de Nantes. Cette surveillance du MEOPA a également permis de voir émerger des troubles de l'usage du protoxyde d'azote pur, avec des conséquences graves sur la santé.

En 2017, le cas d'un jeune homme présentant une myélite cervicale aiguë après une consommation devenue quotidienne de protoxyde d'azote seul, rapporté par le réseau des CEIP-A, a été identifié comme un signal prioritaire par le centre d'appui aux situations d'urgence à la gestion des risques (CASAR) de l'ANSM. Une enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote pur, distinct de l'enquête sur le MEOPA, a alors été ouverte.

En 2018, la première enquête d'addictovigilance portant sur la période septembre 2016 à décembre 2017 a rapporté 11 notifications de dépendance et/ou de conséquences somatiques, de type neurologique, cardiaque et psychiatrique.

Depuis, le réseau d'addictovigilance a alerté sur une accélération des consommations et une aggravation de leurs conséquences. L'association des CEIP-A a publié un bulletin et un communiqué sur le protoxyde d'azote (respectivement en janvier et novembre 2019) et un point sur les données d'addictovigilance a été présenté lors du CSP du 19 septembre 2019. La Direction Générale de la Santé (DGS) a également publié un communiqué de presse le 19 novembre 2019.

En parallèle, des mesures sporadiques ont été prises (retrait des rayons, limitation des quantités vendues à l'initiative de certains commerces) ainsi que des arrêtés municipaux pour interdire la vente aux mineurs. Un projet de loi a été proposé en ce sens.

Le dernier bilan d'addictovigilance (2018-2019) met en évidence l'augmentation récente du nombre de signalements (notifications et divers autres signaux) par an : 5 en 2012, 4 en 2013, 2 en 2014, 5 en 2015, 15 en 2016, 6 en 2017, 13 en 2018 et 47 en 2019. Sur les 47

signalements rapportés en 2019, 20 proviennent du CEIP-A de Lille et 27 de huit autres CEIP-A.

Sur la période 2018-2019, au total, 60 signalements ont été rapportés : 47 notifications (NOTs) et 13 divers autres signaux (DIVAS).

Dans 61 % des cas notifiés, les sujets sont des hommes, l'âge moyen est de 22 ans, dont 4 mineurs. Lorsque l'information est renseignée, le protoxyde d'azote utilisé est toujours non médical. La consommation est quotidienne dans près de la moitié des cas renseignés (18/38 renseignés), festive dans 15 cas. Les doses peuvent aller jusqu'à plusieurs centaines de cartouches par jour/soirée.

Peu d'associations avec d'autres substances sont rapportées :

- dans 21 cas, la consommation du protoxyde d'azote est associée à une autre substance : l'alcool (13 cas), le cannabis (12), une autre substance (6). Sur ces 21 cas, 15 sont graves c'est-à-dire associés à une hospitalisation, incapacité/invalidité, une mise en jeu du pronostic vital ou un décès. Dans les cas graves sont également inclus l'utilisation de doses élevées (plusieurs dizaines de cartouches) en un temps très court et/ou la consommation quotidienne de protoxyde d'azote.
- dans 26 cas, aucune autre substance associée n'est rapportée. Sur ces 26 cas, 22 sont graves selon les critères décrits précédemment.

Ainsi au total, 37 cas sur 47 sont graves, à savoir, hospitalisation, mise en jeu de pronostic vital, décès, incapacité/invalidité ou anomalie congénitale, ou autres situations médicales graves, incluant l'utilisation de doses élevées (plusieurs dizaines de cartouches) en un temps très court et/ou la consommation quotidienne de protoxyde d'azote. Aucun décès n'a été rapporté.

Sur les 47 cas notifiés sur la période, le premier effet rapporté est un trouble de l'usage, un abus ou une pharmacodépendance, la consommation de doses élevées et/ou quotidiennes (41 cas, 87 %). Dans 11 cas, seule la notion de doses élevées (plusieurs dizaines) ou d'usage quotidien est renseignée.

Des items du troubles de l'usage, autres que la dose ou la fréquence de consommation, sont décrits dans 10 cas avec des effets recherchés de type euphorie, anxiolyse, sensation de bien-être, de détente ou exacerbation des sensations ; une tolérance mentionnée dans 2 cas (diminution de l'effet euphorisant au fur et à mesure des consommations) ; des signes de sevrage rapportés chez un consommateur régulier ; la persistance de la consommation malgré les conséquences dommageables sur la santé et, dans 3 cas, un score de pharmacodépendance supérieur ou égal à 3 (le maximum étant 8).

Des complications neurologiques sont rapportées dans 28 sur 47 cas (60 %) dont des syndromes médullaires (6 cas), des neuropathies périphériques (10 cas) et des symptômes neurologiques divers et aspécifiques tels que vertiges, céphalées et tremblements (n=12 cas). Le protoxyde d'azote est la seule substance consommée rapportée dans 19 cas/28. Les doses consommées sont variables. Dans 16 cas le dosage en vitamine B12 est mentionné : une carence en vitamine B12 est relevée dans 10 cas et un taux « normal bas » dans 3 cas.

Des effets psychiatriques sont rapportés dans 7 cas (angoisse, anxiété, troubles du comportement, agitation, délire, et état psychotique) et des effets cardiaques dans 7 cas également (tachycardie, douleurs thoraciques, dysfonction ventriculaire gauche). Des troubles digestifs ou dermatologiques sont également observés, deux comas ont été rapportés.

Aucun décès n'a été constaté sur cette période d'enquête. Sur les périodes précédentes (2012-2017), le protoxyde d'azote est impliqué dans un décès (œdème pulmonaire massif) et fait partie des substances consommées chez 2 polyconsommateurs décédés.

Dans la littérature, 45 cas sont décrits et issus de 25 articles dont aucun n'est français. Les caractéristiques sont semblables à celles des données des cas d'addictovigilance : les usagers sont majoritairement des adolescents ou des jeunes adultes, les doses sont très variables et peuvent atteindre plusieurs centaines de cartouches par jour, des complications neurologiques sont décrites dans 42 cas et une carence en vitamine B12 est rapportée dans la moitié des cas.

Parmi les autres sources de données consultées, 74 notifications provenant de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) et 73 reçues par les laboratoires qui commercialisent le protoxyde d'azote médical ont été analysées : il s'agit de doublons avec les cas des CEIP-A et de la littérature, à l'exception du décès d'un homme de 19 ans, victime d'un arrêt cardiaque suite à une consommation récréative. Ce décès n'est pas retrouvé dans les autres données analysées.

Dans l'ensemble des cas rapportés par les laboratoires, aucun ne fait état d'une consommation de protoxyde d'azote à partir de bouteille à usage médical. Toutefois, le vol de cinq bouteilles dans un hôpital ayant fait l'objet d'un dépôt de plainte est rapporté.

Les différentes autres données d'intérêt (Internet, études nationales et internationales) montrent une amplification du phénomène et un engouement pour le protoxyde d'azote avec, en France, des prévalences de consommation élevées dans certaines populations (notamment les étudiants). La veille Internet indique une accessibilité simplifiée au protoxyde d'azote avec la vente de cartouches par centaines, de bouteilles et dans certains endroits la possibilité de livraison à domicile en quelques heures. Un intérêt croissant pour le protoxyde d'azote est constaté *via* Google Trends. Les données de Drogues Infos Service montrent une augmentation du nombre d'appels associés au protoxyde d'azote. Enfin, les données internationales indiquent que le protoxyde d'azote est l'une des substances les plus consommées au monde.

En conclusion, le CEIP-A de Nantes souligne plusieurs points : (i) une grande disponibilité du protoxyde d'azote avec une diversification des conditionnements utilisés ; (ii) une augmentation très importante du nombre de cas rapportés par les CEIP-A : au niveau national, alors que le nombre de cas déclarés au réseau des CEIP-A ne représente qu'une infime partie des cas de consommations, une amplification de la consommation est observée ; (iii) un profil de sujets identifié : jeunes âgés de moins de 30 ans avec des quantités consommées variables (atteignant plusieurs centaines de cartouches par jour pour un certain nombre) mais peu de consommations associées ; (iv) des conséquences cliniques variées : principalement neurologiques, mais aussi cardiaques et psychiatriques, associées à la prise de doses très variables ; (v) une disparité régionale avec un pic de déclaration en provenance des Hauts-de-France, mais la quasi-totalité des CEIP-A ont été concernés par des déclarations sur la période d'étude ; (vi) un trouble de l'usage à préciser afin de définir la prise en charge : peu d'informations cliniques concernant les troubles de l'usage sont actuellement disponibles.

Le CEIP-A de Nantes émet des propositions pour la surveillance de l'usage détourné de protoxyde d'azote : (i) améliorer les connaissances pour une meilleure prise en charge et informer la plus largement possible les professionnels de santé et le grand public sur les dangers potentiels de ces consommations, (ii) mener une réflexion sur l'utilisation comme additif alimentaire d'un autre gaz dénué d'effet psychoactif, (iii) inciter à la prise de mesures *à minima* de limitations des ventes de quantités ou volumes importants aux particuliers et de

toute vente aux mineurs (iv) et proposer l'ajout d'une mention sur la composition sur les bombes d'air sec.

Nathalie RICHARD précise que le sujet est coordonné par la DGS en collaboration avec l'ANSES.

Sylvain GUEHO signale que des interactions entre protoxyde d'azote, alcool et cannabis sont possibles et peuvent engendrer des conséquences neurologiques.

Nathalie RICHARD note toutefois que les addictions semblent ici exclusives au protoxyde d'azote.

Sylvie DEHEUL souligne l'existence potentielle de différents types d'usagers, certains préférant pour des raisons philosophiques ou religieuses ne pas consommer d'alcool.

- **Présentation des données de toxicovigilance (ANSES)**

Cécilia SOLAL et Chloé GREILLET présentent le point.

L'étude menée au sein du groupe de travail Vigilance de l'ANSES, a pour objectif d'analyser les cas enregistrés par les Centres antipoison (CAP) entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019, exposés à l'un des 49 agents référencés dans la base nationale des produits et compositions de référence (BNPC).

Au total, 85 cas d'exposition au protoxyde d'azote dans un contexte d'usage récréatif, de toxicomanie ou d'addiction ont été extraits et 66 cas retenus pour cette étude. Les 19 cas exclus correspondent à une exposition au protoxyde d'azote dans un contexte professionnel, thérapeutique ou à un accident d'exposition lors d'activités de bricolage ou de ménage.

Les données montrent une augmentation marquée en 2019 avec 46 cas contre 10 en 2017 et 2018.

Le profil des cas retenus est similaire à celui présenté par le CEIP-A de Nantes, avec une prépondérance masculine (39 cas sur 66) et un âge médian de 21 ans dont 9 mineurs ; 55 % des cas sont âgés de 20 à 25 ans.

Les cas proviennent essentiellement des Hauts-de-France et de l'Île-de-France (un quart des cas chacune).

L'exposition se fait essentiellement au travers de cartouches pour siphon à crème chantilly (53 % des cas) et dans 2 cas de bonbonnes pouvant contenir l'équivalent d'une centaine de cartouches. Un seul cas a consommé du protoxyde d'azote médical.

Les durées de consommation sont variables (ponctuelle en soirée à plusieurs mois) ainsi que les quantités consommées (une en soirée à plusieurs centaines par jour).

Dans 70 % des cas, le protoxyde d'azote est consommé seul, et dans 30 % des cas, il est associé à d'autres substances dont l'alcool (15 cas, 23 %), une substance illicite (cannabis/cocaïne/MDMA) (6 cas), des poppers (2 cas), de l'hélium (1 cas).

Les expositions ont lieu principalement au domicile de la personne exposée ou de son entourage (47 %), en soirée sans précision (17 %), en boîte de nuit ou dans un bar (13 %) et lors d'un week-end d'intégration étudiant (6 %).

Cinquante-neuf (59) cas (90 %), présentent des symptômes de type neurologique ou neuromusculaire, dont 74 % des signes moteurs ou sensitifs, notamment des paresthésies et

des tremblements généralisés et 50 % des céphalées ou des troubles cognitifs. 22 % ont présenté des signes généraux de type malaise, asthénie, hyperthermie, nausées, douleurs digestives, vomissement ou encore signes cardiovasculaires, essentiellement des tachycardies.

Quatre cas rapportent des neuropathies périphériques suite à une consommation chronique de protoxyde d'azote.

La gravité est faible pour 40 cas, moyenne pour 14 cas et forte pour 5 cas. Dans 3 des cas de gravité forte, la consommation a lieu lors d'une soirée et est associée à d'autres substances psychoactives. Un des cas a présenté un arrêt cardio-respiratoire avec découverte d'une pathologie cardiaque après examen hospitalier. Deux cas ont présenté des convulsions, avec pour un des cas un coma associé. Deux cas rapportent une consommation chronique au domicile, sans autre consommation de substance psychoactive.

Concernant la réglementation, les cartouches pour siphon à chantilly relèvent d'un règlement européen.

Le protoxyde d'azote répond à 3 statuts réglementaires : additif alimentaire sous la dénomination E942, auxiliaire technologique en tant que gaz propulseur non retrouvé *in fine* dans les denrées alimentaires consommées et solvant en milieu industriel en agroalimentaire. L'efficacité du produit est évaluée par le règlement européen qui regarde l'innocuité en fonction de l'usage prévu du produit. Or, le protoxyde d'azote n'est pas retrouvé dans la chantilly. Par ailleurs, si des quantités infimes étaient retrouvées, aucun risque ne serait associé. Par conséquent, le produit répond au règlement européen sur les auxiliaires technologiques et peut être en vente libre dans le commerce. À ce titre, le règlement n'est pas adapté à l'encadrement d'un mésusage possible puisqu'il ne prend pas en compte les détournements d'usage des auxiliaires technologiques ou des additifs alimentaires. De plus, les bombonnes ne semblent pas relever d'une réglementation spécifique.

Une loi adoptée par le Sénat en décembre 2019 vise à interdire la vente aux mineurs. Or, les données montrent que les utilisateurs ne sont majoritairement pas mineurs. Il serait intéressant de mener une action pour éviter le glissement vers des individus plus jeunes. Le groupe de travail a auditionné une association qui intervient en milieu scolaire sur les jeux dangereux, dont le protoxyde d'azote fait partie. Les membres de l'association ont indiqué que les usagers ont l'impression que le protoxyde d'azote, du fait de son effet rapide, n'est pas nocif. Les personnes rentrent dans une attitude d'addiction, car le protoxyde d'azote apparaît comme inoffensif. Elles n'ont pas conscience des éventuelles conséquences pour leur santé avec des atteintes neurologiques potentiellement graves, potentiellement irréversibles et qui peuvent arriver dans le cadre d'une consommation répétée.

La possibilité d'un étiquetage spécifique de mise en garde sur les emballages secondaires a été discutée avec le comité français des aérosols.

Des actions ont été mises en place au Royaume-Uni avec un étiquetage particulier SACKI (« Solvent Abuse Can Kill Instantly ») sur les aérosols. Ce logo avait été proposé aux autres pays européens, mais n'a pas été repris, en raison du faible nombre de cas. La DGS souhaite adresser un message aux états membres européens pour savoir quels pays rencontrent les mêmes problèmes et quelles mesures ont été mises en place. Le Danemark et les Pays-Bas sembleraient y être confrontés mais aucune mesure réglementaire n'a été prise. Hormis ces pays, aucun autre état membre ne s'est manifesté.

- **Présentation des « données du dispositif Drogues Info Service de Santé publique France » par le CEIP-A de Paris (sur convention de partenariat)**

Anne BATISSE présente le point.

La base de Drogues Infos Service est un service national d'aide à distance en matière de drogues. Le signal est spontané, il repose sur le témoignage des usagers. Les données ne peuvent pas être vérifiées, mais elles aident à la documentation.

L'objectif est de caractériser les signaux en prenant tous les appels et les tchats de Drogues Infos Service en utilisant les mots clefs en lien avec le protoxyde d'azote. La période d'étude va du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2020.

Sur cette période, 72 appels et 3 tchats sont enregistrés sur la base, incluant dix appels relevant de la prévention ou des renseignements sur la réglementation du protoxyde. Les appels proviennent en majorité d'Île-de-France (20 appels) puis des Hauts-de-France (9 appels), de Nouvelle-Aquitaine (8 appels) et PACA (8 appels).

Le nombre d'appels augmente avec un appel au premier semestre 2018 et 22 appels au premier semestre 2020.

Les appels concernent 62 usagers, majoritairement des hommes avec un âge médian de 19 ans. Les usagers ont principalement entre 18 et 23 ans (28 appels) et sont mineurs pour 17 appels (27 %, entre 14-17 ans).

48 % des appels proviennent des usagers eux-mêmes alors que pour un usager mineur ils proviennent de l'entourage (53 %), de professionnels de santé (23 %) et des usagers eux-mêmes (23 %).

Seuls 11 usagers (18 %) rapportent une polyconsommation en dehors de l'alcool, principalement avec du cannabis (7 appels), des poppers (2 appels), de l'ecstasy (2 appels), et de la cocaïne (1 appel).

Les doses vont d'une cartouche (un ballon) à plusieurs ballons dans une soirée. L'usage chronique sur plusieurs mois ou plusieurs années est rapporté pour 5 appels.

Les effets neurologiques sont les premiers rapportés (12 cas), avec des effets plus ou moins graves incluant céphalées, paresthésie, faiblesse musculaire, vertiges, troubles cognitifs ou confusion mentale.

Des troubles liés à l'usage de substances sont relevés dans 10 cas, avec des déclarations de dépendance par les usagers eux-mêmes, « craving » et souffrance à l'arrêt.

Des troubles psychiatriques sont également signalés (6 appels) avec anxiété, hallucinations visuelles (2 cas), ainsi que des troubles gastro-intestinaux (6 appels) et un appel pour lésions cutanées avec brûlures (effets non précisés pour 4 appels).

Certains usagers ne rapportent pas d'effet secondaire (37 % des appels).

Les données sont très proches des données d'addictovigilance.

Deux appels concernent des étudiants en médecine. Un usager rapporte également une consommation de butane en indiquant que les effets étaient plus forts et plus longs qu'avec le protoxyde d'azote. Une demande d'information est enregistrée sur le statut légal du protoxyde d'azote et du MEOPA, signe potentiel de passage pour les patients douloureux de l'un vers l'autre. Une demande d'information est formulée sur le statut légal du protoxyde pour pouvoir ouvrir un magasin, ou mettre à disposition du protoxyde d'azote dans les soirées étudiantes, signe de la banalisation du produit. Trois appels ont été passés pendant le confinement, dont deux décrivent très bien une perte de contrôle de la consommation et une entrée dans la dépendance chez des jeunes de 19 et 20 ans.

En conclusion, les données de Drogues Infos Service confortent les informations sur les usagers de protoxyde d'azote et sur les complications liées à cette utilisation détournée. Une information sur les complications à la fois neurologiques et addictologiques pourrait être diffusée ainsi que des mesures de prévention de réduction des risques, notamment chez les mineurs. Une surveillance spécifique chez les patients sous MEOPA pour éviter des transferts pourrait être également envisagée.

Cédric MOREAU insiste sur la nécessité d'informer, car la disponibilité est énorme. Le protoxyde d'azote est inodore et son effet est très rapide, à l'inverse de l'alcool. L'association ballons/cartouches pour chantilly va par ailleurs plutôt toucher une population mineure. Le nombre de cartouches dans les rues de Paris ou de proches banlieues est très important, notamment là où se vend habituellement plutôt du cannabis. Les bonbonnes de protoxyde d'azote apparaissent également dans certains clips musicaux. En outre, il convient de distinguer l'usage unique et les mégadoses. Enfin, des jeunes patients ont signalé que leur première dose de protoxyde d'azote avait été prise à l'hôpital administré sous forme de MEOPA au décours d'interventions chirurgicales ou parfois dentaires. Ils en gardent un souvenir d'effet apaisant. À ce titre, ils ne considèrent pas que le produit soit nocif.

Jean-Marie BERTHELOT signale que les gendarmes sont parfois appelés à faire de la prévention dans les établissements scolaires. Reste à savoir s'ils disposent de toutes les informations recueillies par les centres de surveillance.

Concernant la question des « switch », Caroline VIGNEAU indique que de grandes enquêtes ont été menées sur le MEOPA et qu'aucun transfert n'a jamais été retrouvé.

Concernant la communication, Jean-Marc SAPORI signale que l'association qui s'occupe des jeux dangereux a constaté que l'information pouvait être à double tranchant auprès des mineurs. Celle-ci peut en effet revêtir un aspect incitatif.

Cécilia SOLAL le confirme. L'association a expliqué que le discours adressé aux jeunes mineurs peut parfois être contreproductif. L'association insiste donc davantage sur les effets concrets des conséquences à long terme.

Nathalie RICHARD précise que l'ANSM a pris le parti concernant les drogues, les produits et médicaments détournés de communiquer et d'axer la communication sur la dangerosité du produit et sa toxicité.

Jean-Michel DELILE considère impératif de communiquer. Le protoxyde d'azote a une toxicité qui était jusqu'à présent ignorée en partie, avec des conséquences neurologiques à faire connaître. L'interdiction aux mineurs peut être intéressante, mais est-il possible d'avoir une mesure spécifique ? Si oui, cela permettrait d'indiquer à la population que la collectivité se rend compte que les produits sont dangereux. Il faut attirer l'attention de la collectivité en ciblant sur des tranches d'âge et adresser un message de restriction des volumes ; il conviendrait également de réfléchir à un étiquetage spécifique qui attirerait l'attention des journalistes et des professionnels sur la dangerosité particulière de cette substance.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE pense également qu'il est très important de communiquer *via* différents vecteurs auprès des jeunes et des parents. Les jeunes sont tout à fait capables de comprendre les messages informant de la dangerosité. Un travail est également à faire d'un point de vue sémantique. Le protoxyde d'azote est en effet appelé gaz hilarant, ce qui laisse supposer qu'il n'entraîne pas de conséquences. Il convient de communiquer sur les risques

très concrets. Il serait intéressant de mener des études explorant la question de la consommation de protoxyde d'azote en remplacement de l'alcool. Certains préfèrent le protoxyde d'azote, car ils ne souhaitent pas consommer d'alcool. Il faut étudier les effets de report.

Marie DEBRUS indique à son tour que la manière dont le protoxyde d'azote est appréhendé est importante. Un nouveau site vient d'être créé et donne des informations sur le protoxyde d'azote. Il convient de noter que l'engouement pour le protoxyde d'azote est suscité par la rapidité de ses effets, l'impression que cela n'est pas dangereux, et la facilité d'accès. Par ailleurs, de plus en plus de tests urinaires sont réalisés, mais ils ne repèrent pas le protoxyde d'azote et les usagers en tiennent compte. S'agissant de la communication, il convient d'être cohérent. Il est possible de communiquer sur la dangerosité du produit, mais en entendant ce que vivent les jeunes. Certaines personnes relatent une expérience qui ne correspond pas à ce qu'elles entendent. Il ne faut pas dire que les effets se produisent à chaque fois, mais qu'ils peuvent arriver. Il faut être honnête sur les messages. Marie DEBRUS suggère que les messages soient réalisés avec des associations d'usagers afin qu'ils soient audibles. Il convient également de les élaborer en fonction de l'âge. Le message ne peut pas être le même auprès de toutes les populations. Les niveaux de message doivent être adaptés pour correspondre à la réalité.

Sylvain GUEHO demande si des hypothèses ont été exposées sur les disparités de consommation. Une corrélation peut-elle être établie entre consommation et notifications de cas ?

Marylène GUERLAIS précise que, quelles que soient les données analysées, les mêmes régions apparaissent (Nord de la France notamment). Les disparités régionales ne semblent pas liées à des biais de notifications ou de déclarations. Toutefois, l'ensemble du territoire national est concerné.

Fabrice OLIVET estime que la première mesure de bon sens serait en effet de proposer une communication sur l'usage de protoxyde d'azote à moindre risque dans une version adolescente et jeune adulte.

Nathalie RICHARD note que tout le monde est d'accord sur l'importance de communiquer. Des messages seront portés par les autorités sanitaires et d'autres par des associations de patients. Chacun doit communiquer de son côté, le rôle des associations d'usagers et de patients est primordiale. Le rapport des centres antipoison et le rapport des centres d'addictovigilance seront prochainement publiés respectivement sur le site Internet de l'ANSES et de l'ANSM.

Fentanyl transmuqueux

- **Présentation des données d'addictovigilance**

Valérie GIBAJA présente les données du suivi d'addictovigilance.

Cinq spécialités de fentanyl à action rapide (FAR) ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, INSTANYL® et PECFENT® font l'objet d'un suivi d'addictovigilance et de pharmacovigilance depuis 2009, et BREAKYL® et RECIVIT®, commercialisées plus récemment, depuis 2018. La période d'étude du bilan présenté ce jour (point 4) s'étend respectivement du 01/01/2016 à juin 2019 pour les 5 premières spécialités et d'avril 2013 au 30/06/2019 et juin 2014 à juin 2019 pour les spécialités les plus récentes (respectivement BREAKYL® et RECIVIT®).

Sept spécialités de fentanyl à action rapide ou transmuqueux sont donc commercialisées à ce jour en France : 5 destinées à une administration buccale (ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, BREAKYL® et RECIVIT®) et 2 à une administration nasale (INSTANYL®, PECFENT®). Toutes ces spécialités disposent de plusieurs dosages allant de 50 à 1 600 µg par dose. A noter, la récente autorisation de mise sur le marché du premier générique d'une forme buccale et le développement en cours d'autres génériques pour une forme nasale.

Les FAR ont un délai d'action rapide de l'ordre de 10 à 15 minutes et une forte biodisponibilité. L'indication est commune et unique. Il s'agit du « Traitement des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».

Le schéma posologique est individuel, il doit respecter une phase de titration avec un nombre maximal de quatre administrations par jour. Tout passage d'une forme d'action rapide à une autre nécessite une nouvelle phase de titration et d'adaptation posologique.

A noter qu'en 2012, l'agence européenne du médicament a refusé une demande d'extension d'indication aux « accès douloureux paroxystiques de douleurs chroniques » pour la spécialité EFFENTORA®.

Sur la base des données de pharmacovigilance, l'ANSM a adressé en 2013 une lettre aux prescripteurs rappelant les effets indésirables de ces spécialités et la nécessité de respecter leur bon usage. La même année, le groupe de travail Conditions de prescription et de délivrance des médicaments de l'ANSM a rejeté la proposition des rapporteurs de pharmacovigilance de restreindre la prescription initiale à certains spécialistes (oncologues, spécialistes de la douleur) au motif de difficultés pour les patients traités dans la bonne indication de se déplacer chez ces spécialistes, de délais allongés pour obtenir un rendez-vous auprès des spécialistes, et une crainte de diminuer l'accès à ces traitements.

En 2016, la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur (SFETD) recommande de ne pas utiliser les fentanyl transmuqueux dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. En janvier 2020, dans ses recommandations sur « Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie », la HAS rend possible l'utilisation des FAR en « prévention des douleurs rebelles provoquées en situation palliative », pour des douleurs brèves, avec précaution d'emploi et la nécessité d'une surveillance rapprochée, pour éviter le risque de surdosage et de dépression respiratoire.

Les risques potentiels et identifiés inscrits dans les plans de gestion des risques (PGR) européens des FAR sont le mésusage, notamment en termes d'utilisation hors AMM, l'usage abusif et détourné avec un éventuel usage criminel. La pharmacodépendance est bien sûr listée avec un potentiel addictif élevé de par la pharmacologie de la molécule fentanyl, agoniste pur des récepteurs morphiniques, et de par la pharmacocinétique de ces nouvelles formes galéniques avec un pic plasmatique atteint rapidement et une durée d'action brève pouvant favoriser des prises répétées. On retrouve également le risque de surdosage pour cette molécule à la toxicité élevée (molécule 50 à 100 fois plus puissante que la morphine).

Sur la dernière période d'étude, les spécialités les plus vendues en termes d'unité de prise sont dans l'ordre décroissant ABSTRAL®, INSTANYL® et ACTIQ® avec une relative stabilité des chiffres de vente sur la période, voire une légère diminution, à l'exception de PECFENT® en augmentation en début de période.

Sur cette période, 502 cas ont été signalés auprès des réseaux de pharmacosurveillance et 328 ont été retenus dont 54 % sont des cas graves. Rapportés au nombre de patients traités, les taux de notifications sont plus élevés pour les formes nasales INSTANYL® et PECFENT®. 85 % des cas rapportent au moins un risque et/ou mésusage identifiés dans les PGR. Les plus fréquemment rapportés sont une indication hors AMM (n=183), un abus/dépendance (n=155), une dose excessive prescrite (n=132), et un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (n=102) (plusieurs risques/mésusages peuvent être notifiés pour un même cas).

L'évolution des risques/mésusages par rapport au point précédent, pour les spécialités ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, INSTANYL® et PECFENT® (point 3 : 01/01/2013-31/12/2015), montre une augmentation des cas avec des indications hors AMM (57 % point 4 % vs 52 % point 3), des cas où le traitement de fond opioïde est inexistant ou insuffisant (31 % vs 24 %), des cas où la dose prescrite est supérieure à celle recommandée par l'AMM (42 % vs 26 %), des cas d'abus/dépendance (51 % vs 32 %) et des cas de surdosages (12 % vs 5 %).

Ces risques/mésusages sont notés également dans des proportions importantes pour les nouvelles spécialités intégrées au suivi (BREAKYL® et RECIVIT®) : notamment 42% de cas avec des indications hors AMM, 33% de cas où le traitement de fond opioïde est insuffisant ou inexistant, 28% de cas avec une dose prescrite excessive, 17% de cas d'abus/dépendance et enfin 19% de cas de surdosages.

Il est clair que cette prescription non conforme à l'AMM expose davantage au risque de surdosage et au risque d'abus/dépendance.

Davantage de femmes sont concernées pour les spécialités déjà suivies (sex ratio H/F de 0,86), alors que les hommes sont plus concernés pour les nouvelles spécialités suivies (1,25). L'âge médian est respectivement de 54 ans et de 68,5 ans.

Pour les 5 spécialités suivies depuis 2009, les indications hors cancer (57 %) sont majoritairement des douleurs rhumatologiques (24 %), neurologiques/neuropathiques (17 %) et des douleurs liées aux soins (11 %).

Les prescripteurs sont majoritairement des médecins généralistes (dans 67 % des cas renseignés).

L'utilisation hors cancer est associée à un traitement de fond inexistant ou insuffisant dans 39 % des cas (vs 30 % lors du point précédent) et à un abus et/ou dépendance pour 60 % des cas (vs 44 %).

155 cas relèvent de l'addictovigilance, dont 79 % sont des cas graves dont un décès. Les taux de notifications les plus importants de ces cas d'abus/dépendance concernent les formes nasales (49 cas pour INSTANYL® et 35 cas pour PECFENT®) et la forme comprimé avec applicateur buccal (ACTIQ®, 40 cas).

Le sex ratio H/F est de 0,66 pour les premières spécialités (vs 0,89 pour le point 3) et de 0,5 pour les nouvelles spécialités suivies. L'âge médian est réciproquement de 45 ans (vs 47,5 pour le point 3) et de 39 ans.

Concernant ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, INSTANYL® et PECFENT®, dans 68% des cas d'abus/dépendance, l'indication est hors AMM (les FAR étant prescrits en premier lieu pour des douleurs chroniques rhumatologiques). Dans 66 % des cas, la fréquence de prise est supérieure à 4 fois par jour. Dans 23 % des cas, des antécédents d'abus sont rapportés, bien plus aux médicaments morphiniques qu'aux substances illicites, 19% des sujets abuseurs et/ou dépendants présentent des antécédents psychiatriques (davantage les patients sans pathologie cancéreuse, cependant les plus nombreux).

Un nomadisme et/ou une falsification d'ordonnance sont rapportés dans 18 % des cas. Dans 45 % des cas, les patients tentent d'arrêter avec des mises sous traitement de substitution pour certains, en premier lieu par méthadone. Une dépendance au geste/consommation compulsive est observée dans 4 % des cas d'abus/dépendance, peut-être en lien avec les formes galéniques (spray nasal, « sucette »).

Parmi les 6 cas d'abus/dépendance avec BREAKYL® et RECIVIT®, la moitié est concernée par plus de 4 prises par jour et l'indication est hors AMM pour tous les cas.

Concernant les données des outils spécifiques d'addictovigilance, l'enquête OSIAP¹ rapporte un nombre faible d'ordonnances suspectes entre 2016 et 2018 (n=6) mais dans 5 cas il s'agit de la première forme buccale et du premier spray nasal commercialisés en France.

Les enquêtes OPPIDUM² 2016 à 2018 montrent un faible nombre de patients déclarant avoir consommé un fentanyl transmuqueux (n=3) mais tous dans un contexte de dépendance.

Les enquêtes ASOS³ 2016-2017 et 2018 confirment la prescription hors AMM (indication non cancéreuse et/ou traitement de fond opioïde absent) de ces spécialités (respectivement 55 %, 67 % et 50 %), en augmentation par rapport à 2015 (34,6 %).

Les enquêtes sur les décès (DRAMES⁴ et DTA⁵) rapportent plusieurs décès impliquant le fentanyl sans que la forme galénique ne soit précisée hormis un décès impliquant de façon certaine le fentanyl transmuqueux déclaré dans l'étude DTA 2016.

Face à la persistance d'un mésusage important pouvant être à l'origine d'un risque élevé de dépendance et de toxicité, le rapporteur soumet à discussion plusieurs propositions de mesures visant à limiter l'accès aux traitements par fentanyl transmuqueux pour les patients auxquels ils ne sont pas destinés:

- Subordonner la prescription des fentanyl transmuqueux à une formation habilitante spécifique des médecins ;
- Mettre en place un carnet de suivi du traitement, remis aux patients au moment de la primo-prescription et qui rappellerait les risques des spécialités ;
- Réfléchir à une co-prescription de naloxone dans certaines situations connues de risque de mésusage ;
- Communiquer sur ces derniers résultats de pharmacovigilance ;
- Revenir vers les laboratoires pour le développement de dispositif qui intégrerait un système de blocage pour limiter les administrations itératives ;
- Réfléchir à l'implication de l'assurance maladie dans le suivi des prescriptions ;
- Interagir avec les autres instances, notamment la HAS et la DGS ;
- Poursuivre le suivi d'addictovigilance.

Lucie JAVOT précise que le profil de sécurité de pharmacovigilance des FAR est typique des opioïdes et qu'il n'y a pas de fait nouveau à noter. Sur les 328 cas du suivi national de pharmacovigilance, 176 cas rapportent un effet indésirable :

- 41 cas de syndromes de sevrage (une trentaine associée à une dépendance) dont 29 cas survenant suite à des tentatives de diminution ou d'arrêt de traitement en milieu hospitalier pour lesquels le traitement de substitution proposé est insuffisant et 9 cas en interprise, chez des patients qui n'ont pas de volonté d'arrêt du traitement,
- 32 cas de problématique d'inefficacité/tolérance dont 9 cas survenant dans des contextes d'abus/dépendance et 13 cas dans des contextes de défaut qualité avec les

¹ Ordonnances Suspectes – Indicateur d'Abus Possible

² Observation des Pharmacodépendances aux Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

³ Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

⁴ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

⁵ Décès Toxiques par Antalgiques

formes orales ACTIQ® et RECIVIT® pour lesquelles une dissolution trop lente des comprimés est signalée,

- 20 cas d'atteintes locales dont 10 cas d'atteinte dentaire pour ACTIQ® et EFFENTORA® parmi lesquels 7 sont signalées pour des patients en situation d'abus/dépendance ou ayant une consommation excessive.
- 14 cas de nausées/vomissements dont 10 dans un contexte de surdosage involontaire,
- 13 cas de somnolence (tous dans un contexte de surdosage involontaire),
- 7 cas de coma (tous dans un contexte de surdosage involontaire),
- 10 cas de dépression respiratoire/dyspnée (dont 9 dans un contexte de surdosage involontaire)
- et 8 cas de myosis (tous dans un contexte de surdosage involontaire).

Sur les 42 cas de surdosage, seul un tiers survient chez des patients cancéreux. Ces surdosages sont en majorité involontaires (36 cas contre 1 surdosage volontaire et 5 de nature inconnue). Les surdosages involontaires résultent essentiellement d'une surprescription d'opioïdes (17 cas) alors que 9 cas résultent d'une administration excessive par les patients ou les soignants. Seuls 3 de ces 42 cas surviennent dans un contexte d'abus/dépendance clairement identifié.

Sept décès sont rapportés dont 4 survenus dans le cadre d'un surdosage involontaire lié à une prescription excessive d'opioïdes et/ou une administration excessive (du fait du patient ou du soignant), là encore sans contexte d'abus/dépendance précisé.

- **Présentation des données de remboursement**

Nicolas AUTHIER présente le point.

En 2018, 0,34 % de patients ont bénéficié d'au moins un remboursement de fentanyl transdermique ou transmuqueux, 0,32 % de fentanyl à action prolongée (transdermique) et 0,04 % de fentanyl à action rapide (FAR). La prévalence de Français traités par fentanyl à action rapide a diminué de 29 % depuis 2012.

La prévalence des patients bénéficiant d'un remboursement de FAR hors AMM entre 2005 et 2018 en France est relativement stable depuis 2009 avec 42 % hors cancer, 11 % sans cancer et sans opioïde de fond, et 1,5 % sans cancer et avec un opioïde à longue durée d'action irrégulier.

En 2017, 240 629 patients ont bénéficié d'une ou plus de délivrance de fentanyl (transdermique ou à action rapide), dont 211 401 un fentanyl transdermique seul et 29 228 patients au moins une délivrance de FAR.

Parmi les 29 228 patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance de FAR, 43,9 % n'avaient pas d'antécédent de cancer et chez ces derniers, 30,9 % n'avaient aucun traitement de fond opioïde associé.

Parmi les 56,1 % remboursements avec antécédents de cancer, 14,5 % n'avaient aucun traitement de fond opioïde associé.

Par conséquent, considérant ces deux groupes hors AMM (hors cancer et dans le cancer mais sans traitement de fond opioïdes associé), la délivrance de fentanyl à action rapide est hors AMM pour 51,5 % des patients (n=15 048) ayant bénéficié d'un remboursement de fentanyl à action rapide en France en 2017.

Les patients bénéficiant d'un remboursement de FAR en 2017 hors cancer comparé à ceux dans le cancer mais sans traitement de fond opioïde sont majoritairement des femmes (64,5 % contre 46,6 %), plus âgées (âge médian de 78 ans contre 67 ans). 58,8 % ont plus de 75 ans (contre 30 %), 71 % ont des comorbidités (contre 40,8 %), dont les plus fréquentes sont un diabète (15,5 %), une démence (13,8 %), une insuffisance cardiaque grave (12,6 %) et un trouble mental (8,7 %).

La posologie journalière médiane est de 495 µg (contre 685 µg) et 31 % des patients recevant un FAR n'ont pas de traitement de fond opioïde associé (contre 14,5 %). Lorsqu'un opioïde à longue durée d'action est associé, il s'agit du fentanyl transdermique (53,6% contre 64,3%), de l'oxycodone LP (8,7 % contre 20,7 %), du tramadol LP (8,4 % contre 8,4 %) et de la morphine LP (7,4 % contre 12,4 %).

Un nombre important de patient ne semble pas avoir un usage chronique de FAR au vue de la proportion de délivrance unique en 2017 : 46,7 % dans le groupe hors cancer et 44,1 % dans le groupe cancer mais sans traitement de fond opioïde.

Les 3 premières spécialités pharmaceutiques remboursées hors cancer sont ABSTRAL (26 % hors cancer et 43 % dans le cancer sans traitement de fond opioïde), puis ACTIQ (23 % contre 10,2 %) et INSTANYL (22 % contre 16,4 %).

0,2 % des patients hors cancer aurait au moins eu un épisode de « docteur shopping », contre 0,09 % des patients atteints de cancer.

Par ailleurs, il est observé une proportion plus importante de patients ayant une posologie 3 fois supérieure à la dose journalière théorique élaborée par l'OMS (600 µg) dans le groupe hors cancer par rapport au groupe cancer mais sans traitement de fond opioïde (22,5 % contre 19,6 %), voire 10 fois la dose journalière recommandée (4,4 % contre 2,2 %).

Concernant les hospitalisations pour surdose aux opioïdes, la prévalence en 2016 est de 0,48 % (n=150) chez les patients traités par un fentanyl à action rapide, contre 0,01 % dans une population contrôle qui n'aurait pas de fentanyl à action rapide. La prévalence est de 0,6 % dans le groupe cancer (n=117), contre 0,3 % dans le groupe hors cancer (n=33).

En 2017, les prescripteurs de fentanyl à action rapide hors AMM (hors cancer ou dans le cancer mais sans traitement de fond opioïde) sont libéraux (respectivement 74,4 % et 59,1 %). La majorité des médecins libéraux sont des médecins généralistes (94,1 % et 67,6 %).

En 2017, 75 % des patients bénéficient d'une primo-prescription de FAR. Les primo-prescripteurs hors cancer sont à 67 % des médecins libéraux dont 95,8 % de médecins généralistes (contre 62,8 % dans le cancer). INSTANYL est la spécialité la plus primo-prescrite hors cancer, suivie de ACTIQ et ABSTRAL (respectivement 24,6 %, 20,5 % et 20,1 %). Parmi ces primo-prescription de FAR, 59 % des patients hors cancer n'ont pas de prescription associée de traitement de fond opioïde, contre 37,8 % pour les patients ayant un cancer.

Dans le cadre d'une thèse, un travail a rapporté les motifs de prescriptions en lien avec la douleur aiguë auprès de 327 médecins généralistes et internes de médecine générale. Les motifs étaient des crises drépanocytaires, des coliques néphrétiques, des douleurs aiguës liées aux soins pour ulcères ou escarres, des indications rhumatologiques, des douleurs neuropathiques et des indications palliatives. Beaucoup de médecins ont précisé qu'ils prescrivaient ces médicaments, car ils étaient pratiques dans certaines situations et ont une

rapidité d'action qui peut être intéressante, notamment dans le cadre des soins à domicile réalisés par les infirmières.

Il est nécessaire de réaliser une information auprès des prescripteurs notamment sur les risques et sur la nécessité de respecter le cadre. Il serait par ailleurs probablement important de réaliser des études plus poussées pour étudier les trajectoires de soins des patients.

Jean-Marie BERTHELOT rappelle que le fentanyl est la première source de décès par overdose aux Etats-Unis. Par ailleurs, indépendamment du risque de dépression respiratoire réversible par la naloxone, un phénomène de téτανisation du diaphragme serait possible avec le fentanyl à forte dose d'après une récente publication.

Jean-Michel DELILE suggère d'encadrer la prescription par l'établissement d'un protocole de soins afin que le médecin engage sa responsabilité sur une indication cancer avec traitement de fond opioïde à des dosages suffisants ou pour une douleur aiguë hors AMM qu'il conviendrait alors de mentionner pour justifier la prescription voire le remboursement.

Laure COPEL pense qu'il faudrait essayer de repérer les indications qui ne sont pas si mauvaises et écarter celles qui sont vraiment mauvaises, répétitives et abusives.

Sylvain GUEHO précise que le rapport bénéfices/risques pour le fentanyl est étudié par l'ANSM et régulièrement mis à jour. Ce rapport est établi pour une pathologie et une population cible. Pour ce qui est de l'indication de l'AMM du fentanyl, la prise en charge des douleurs cancéreuses doit se faire avec un traitement de fond opioïde. Les autres indications sont donc hors AMM. Une extension de l'indication a été évaluée pour le FAR mais les preuves d'efficacité pour les indications relatives aux douleurs aiguës non cancéreuses n'étaient pas suffisantes. Dans la prise en charge des douleurs rebelles liées aux soins en soins palliatifs, les récentes recommandations de la HAS acceptent cette utilisation bien qu'elle soit hors AMM dans la mesure où il y a une présomption du rapport bénéfice/risque favorable avec un usage ponctuel de fentanyl dans le cadre de soins douloureux. Aucun laboratoire à ce jour ne souhaite redéposer une demande d'extension d'indication.

Jean-Michel DELILE indique qu'il est important d'agir en amont, de rester relativement ferme sur l'indication sur les douleurs paroxystiques cancéreuses, en élargissant progressivement, avec prudence et de manière dûment motivée, à des indications extrêmement précises et validées.

Frédérique ALARCON demande si les médecins ont un retour sur la non-conformité de leurs prescriptions.

Nathalie RICHARD pense que cela doit dépendre des caisses d'assurance maladie. La question sera posée. Il n'est pas certain que cela soit systématique.

Valérie GIBAJA pense que si la question d'un élargissement de l'indication devait être posée, il faudrait impérativement faire la preuve de l'efficacité du produit dans les indications hors AMM. Les patients ne sont pas des toxicomanes qui détournent les produits. La première consommation intervient suite à une prescription et des patients développent une dépendance, souvent consécutive à un abus par manque d'efficacité. Par ailleurs, concernant ce qui peut être autorisé hors AMM sur des douleurs aiguës, notamment pour les soins, la prudence annoncée dans les recommandations de la HAS est bien nécessaire. Une information sur les risques apparaît primordiale. Valérie GIBAJA rappelle qu'une première et/ou unique prise de fentanyl d'action rapide peut être fatale.

Cédric MOREAU estime qu'il convient d'insister auprès des prescripteurs et de redéfinir les règles de prescription.

Nathalie RICHARD propose aux membres du comité de se positionner sur la question suivante :

Êtes-vous favorables à la primo-prescription des fentanyl transmuqueux par des médecins oncologues et des médecins exerçants dans des centres de prise en charge de la douleur, avec un renouvellement par tout médecin prescripteur ?

Jean-Michel DELILE se dit favorable à la restriction des possibilités de prescription à des spécialistes, le temps de trouver des modalités d'application de la réglementation.

Marie-Madelaine GILANTON demande si cette proposition élimine l'usage unique en soins palliatifs.

Nathalie RICHARD répond par l'affirmative.

Sylvain GUEHO rappelle toutefois qu'il a été considéré que les douleurs liées aux soins pouvaient s'apparenter à des douleurs paroxystiques. Ces douleurs pourraient donc rentrer dans le scope.

Laure COPEL suggère d'élargir la primo-prescription aux médecins exerçant en soins palliatifs.

Nathalie RICHARD accepte la proposition.

Cédric MOREAU signale que si cette proposition passe, il faudra faire attention aux patients qui se trouvent éloignés des centres antidouleur ou de soins palliatifs, et qui seront dans l'obligation de prendre des rendez-vous dans des services parfois surchargés avec des délais d'attente majorés.

Nicolas AUTHIER observe par ailleurs qu'adopter cette proposition impacterait la prise en charge de la douleur liée aux cancers à l'hôpital et hors hôpital. Il va donc falloir réorganiser la prise en charge de cette douleur. 47 % des patients cancéreux reçoivent une primo-prescription d'un médecin libéral. Ceux-là ne pourraient plus l'avoir directement. Il faut être sûr que les structures hospitalières seront en mesure de recevoir ces patients rapidement pour leur permettre un accès à ce médicament en cas de besoin.

Laure COPEL n'est pas favorable à ce que l'accès au fentanyl soit réduit pour les patients atteints de cancer. Pour les patients hors AMM, il faudrait ouvrir la possibilité à des situations très ciblées avec plus de contrôle sur la primo-prescription.

Laurent MICHEL se dit aussi gêné par l'idée de restreindre les possibilités de prescription du médicament dans le cadre des soins douloureux. En même temps, le dissocier complètement de la question de la formation est un peu artificiel, car d'autres stratégies pourraient permettre de canaliser cela.

Valérie GIBAJA rappelle qu'avait été évoquée en 2013 l'apposition sur ordonnance d'une indication pour traitement cancéreux permettant de vérifier la conformité de l'indication avec l'AMM. Or, dans la réglementation actuelle, seule la confirmation de certains examens biologiques est apposable.

Nicolas AUTHIER trouve assez gênant qu'un système de santé laisse un accès remboursé hors AMM pendant des années à du fentanyl à action rapide et apporte ensuite des réponses qui vont avoir un impact négatif sur l'accès à ces antalgiques pour les patients qui eux sont dans l'AMM.

Caroline VIGNEAU pense qu'il serait positif d'avoir comme challenge de former les médecins plutôt que de restreindre l'accès à ce médicament. Il est difficile de voter quelque chose qui va pénaliser les patients.

Fabrice OLIVET ajoute que la douleur doit être traitée du point de vue d'un accès large.

Jean-Michel DELILE propose un élargissement officiel de sorte à encadrer les pratiques actuelles, en proposant un protocole de soins dérogatoire comme pour le sulfate de morphine.

Nathalie RICHARD propose de voter formellement sur la première question :

Êtes-vous favorables à la primo-prescription des fentanyl transmuqueux par les médecins oncologues, les médecins exerçant dans des centres de prise en charge de la douleur et les médecins spécialistes des soins palliatifs, avec un renouvellement par tout médecin prescripteur ?

- Nombre de votants : 19
 - o Contre : 15
 - o Pour : 4

Nathalie RICHARD propose que l'ANSM consulte l'Assurance maladie sur les modalités pour établir un protocole de soins et de soumettre cette proposition au vote des membres ultérieurement.

La dernière question sur laquelle les membres sont invités à se positionner est la suivante :

- *Êtes-vous favorable à la mise en place d'une formation des professionnels de santé sur le bon usage et les risques liés au mésusage des fentanyl transmuqueux*
 - o *Qui soit habilitante*
 - o *Qui ne soit pas habilitante*

Sylvain GUEHO précise que les CRPV veulent que cette formation soit réalisée indépendamment des laboratoires.

Nicolas AUTHIER signale que si la formation n'est pas habilitante, peu de monde va la suivre.

Emilie MONZON indique que l'ANSM proposera à la HAS, dans le cadre du groupe de travail sur les recommandations de prise en charge de la douleur, d'établir une fiche spécifique avec comme porte d'entrée le fentanyl transmuqueux, et non pas le type de douleur « cancer » pour appuyer cette formation auprès d'un panel de prescripteurs plus large.

Jean-Michel DELILE pense que cela pourrait être une bonne proposition.

Nathalie RICHARD indique que cette idée de fiche spécifique sera poussée auprès de la HAS et de la DGS.

Cédric MOREAU suggère de s'assurer que dans chaque université, un tronc commun évident sur le bon usage des opioïdes et sur les risques inhérents figure dans la formation initiale des médecins. Cela permettrait une universalité de la prise en charge, incluant de potentiels rappels via des formations ou des fiches indispensables, qui permettraient d'éviter cet écueil

de formations spécifiques qui sont parfois un peu chronophages ou pas forcément le meilleur moyen de s'assurer que les prescriptions sont bien faites.

Laure COPEL signale par ailleurs que beaucoup de médecins ne prescrivent qu'une fois par an et ne feront donc pas de formation. Mieux vaut une formation universelle et intégrée.

Caroline VIGNEAU pense également que la formation doit être universelle.

Marianne MAUGEZ demande si les généralistes qui ne suivraient pas la formation habilitante se verraient interdire la prescription de fentanyl.

Nathalie RICHARD répond par l'affirmative.

Marianne MAUGEZ signale que cela risque de limiter l'accès aux soins pour certains.

Nicolas AUTHIER rappelle en outre que des formations ont été proposées depuis des années. Il n'est pas sûr qu'il soit possible d'aboutir à ce qui part d'une bonne intention.

Nathalie RICHARD propose de passer au vote.

Le résultat du vote est le suivant :

- *Formation habilitante :*
 - *Pour : 2*
 - *Contre : 16*
 - *Abstention : 1*
- *Formation non habilitante*
 - *Pour : 14*
 - *Contre : 3*
 - *Abstentions : 2*

La séance est levée à 18 heures 20.