

Direction de la Surveillance

Personne en charge : Nathalie RICHARD

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°8

Jeudi 7 octobre 2021

13h30 à 17h20 en visioconférence

Membres présents

Professionnels de santé :

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

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie

Associations :

Mme GILANTON Marie-Madeleine
M OLIVET Fabrice

CEIP-A Titulaires :

Mme DAVELUY Amélie
Mme GIBAJA Valérie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse
Mme PEYRIERE Hélène
Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline

CEIP-A Suppléants :

Mme FOUILHÉ SAM-LAI Nathalie

Membres excusés

Mme MICALLEF-ROLL Joëlle
M MICHEL Laurent

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Mme RICHARD Nathalie

Participants de l'ANSM

Mme ABOU-TAAM Malak (cheffe de pôle DMM2)

Mme ALLIEZ Emilie
M DOYEN Emmanuel
Mme ESTRELLA Patricia
M FERNANDEZ Augusto
Mme GIROD Laurence
Mme MONZON Émilie
Mme MOUNIER Céline (Directrice Surveillance)
Mme PION Charlotte
Mme ROUSSEAU Delphine

Autres intervenants

Mme FRAUGER Elisabeth (CEIP-A Marseille) pour le sujet méthadone
Mme ROUSSIN Anne (CEIP-A Toulouse) pour le sujet tramadol
M Frédéric LIBERT (CEIP-A Clermont-Ferrand) pour le sujet tramadol

Codexa rédacteur

M PONS François

La séance est ouverte à 13 heures 40.

I. Introduction

Nathalie RICHARD remercie les participants pour leur présence.

Conflits d'intérêts

Charlotte PION indique que l'analyse des liens d'intérêt des membres et invités n'a pas permis d'identifier de conflits d'intérêts, n'ayant montré que des liens d'intérêts de type 1, qui ne nécessitent pas l'exclusion de participants de la réunion.

Adoption du compte rendu du CSP PSA du 10 juin 2021

En l'absence de remarques, le compte rendu du CSP PSA du 10 juin 2021 est adopté à l'unanimité.

Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour est adopté à l'unanimité.

II. Retour d'informations

Avancement de l'expérimentation sur le cannabis médical

Nathalie RICHARD indique qu'à ce jour, 830 personnes font partie de l'expérimentation. Elle présente un retour d'expérience basé sur différents éléments : données du registre suivies quotidiennement, retours d'expérience de la part des patients et des professionnels de santé faisant partie du Comité scientifique temporaire (CST) « suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis », sondage sur les causes de non-inclusion des patients réalisé avant l'été, échanges directs avec l'ensemble des professionnels de santé faisant partie de l'expérimentation, et des échanges hebdomadaires avec les fournisseurs de cannabis médical et leurs exploitants.

93 patients supplémentaires ont été inclus depuis le 8 septembre. Des patients ont par ailleurs quitté l'expérimentation, pour cause d'inefficacité ou d'effets indésirables. À l'heure actuelle, il y a 638 patients encore suivis dans l'expérimentation. Le nombre de patients croît régulièrement. Une question récurrente est de savoir si la vitesse d'inclusion des patients est suffisante, dans la mesure où 3 000 patients sont destinés à être inclus dans l'expérimentation. Au début de l'expérimentation avait été défini un quota de patients par médecin et par centre, mais ce quota a depuis été levé. Un autre frein, en cours de traitement, est celui de l'interdiction des patients en cours de chimiothérapie à visée palliative. Ce principe est en cours de révision, notamment au sujet des interactions médicamenteuses. L'interdiction de la conduite automobile est signalée aussi parfois comme un frein à l'inclusion.

Le nombre de professionnels de santé formés est en constante augmentation. Pratiquement la moitié des patients impliqués dans l'expérimentation ont désigné un pharmacien d'officine, ce qui est très positif. A contrario, peu de médecins généralistes sont formés et inclus dans l'expérimentation.

On compte actuellement 226 structures référencées et engagées dans l'expérimentation. L'inscription des structures dans l'expérimentation fait l'objet d'une décision de la part de la directrice générale de l'ANSM. D'autres centres se sont portés volontaires et peuvent être ajoutés à cette liste dans le cadre d'une nouvelle décision. 128 pharmacies hospitalières engagées disposent d'au moins un pharmacien apte à dispenser. 129 structures ont inclus au moins un patient depuis le lancement de l'expérimentation et 97 structures n'en ont encore inclus aucun.

Concernant le suivi des patients, les éléments remontés ont fait état d'éléments incomplets sur la pharmacovigilance. Concernant la pharmacovigilance, la CNIL a accepté la demande de modification des données accessibles aux pharmacovigilants et aux addictovigilants et cette évolution devrait survenir rapidement.

Il a de plus été décidé d'alléger la formation, à la suite des retours des professionnels de santé, en retirant certains chapitres et en ne laissant comme obligatoires les chapitres nécessaires aux professionnels de santé pour prescrire, pour surveiller les patients, ainsi que pour dispenser le cannabis médical pour les pharmaciens. La formation va ainsi être réduite d'une heure.

Il y a des retours positifs de la part des professionnels de santé et des patients, avec même certains témoignages enthousiastes quant à l'efficacité du cannabis médical. Il y a en revanche des arrêts pour inefficacité et pour effets indésirables. Certains de ces effets étaient un peu inattendus, par exemple des aggravations des douleurs ou une reprise de crise d'épilepsie.

Concernant le retour sur les médicaments d'expérimentation, un certain nombre de défauts qualité sont remontés, en particulier des flacons qui fuyaient. Ce défaut a été corrigé. Un autre problème était celui de fissures au niveau des bouchons après utilisation. Des tutoriels ont été mis à disposition des pharmaciens pour bien apprendre la manipulation des flacons aux patients.

Depuis août 2021, des fleurs et des vaporisateurs ont été mis à disposition pour des patients déjà traités par des huiles par voie orale.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande si le registre comporte des éléments sur l'amélioration de la qualité de vie.

Nathalie RICHARD répond par l'affirmative. Un certain nombre d'échelles permettent d'évaluer la qualité de vie, et doivent être remplies par le patient avec le médecin pendant les consultations dites complexes. Il est prévu que des éléments soient collectés en dehors du registre sur le ressenti des patients.

Nicolas AUTHIER note qu'il n'y a pas d'échelle dédiée à la qualité de vie. Il y a une question de Q5B dans le cadre de laquelle le patient évalue son état de santé sur l'échelle de 0 à 100, et des questions du type PGIC ou CGIC, c'est-à-dire sur l'impression globale de changement.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande si les médecins dans l'expérimentation sont payés au tarif d'une consultation habituelle, étant donné qu'il faut prendre un temps plus important pour recueillir ces éléments auprès du patient.

Nathalie RICHARD répond positivement. La rémunération des pharmaciens est prévue.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE remarque que cela pourrait être un frein à l'expérimentation en médecine de ville.

Cédric MOREAU remarque qu'il pourrait exister une possibilité de majorer cette consultation dans le cadre des consultations dites complexes, comme il en existe déjà dans la codification de certaines consultations en médecine générale.

Nicolas AUTHIER précise que le remplissage de registre a été très allégé pour la médecine de ville, afin que ce soit compatible avec une consultation classique, en concertation avec des représentants des médecins d'ailleurs. De plus, le registre ne représentera a priori pas l'avenir du cannabis médical. Il est utilisé dans le cadre de l'évaluation.

III. Dossiers thématiques

a. Méthadone

i. Proposition du laboratoire BOUCHARA-RECODATI de modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) et de l'indication.

Émilie MONZON rappelle que les spécialités Méthadone APHP® sont indiquées dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans. La forme gélule est prescrite en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

La primoprescription est réservée à un médecin exerçant en CSAPA¹, ou :

- à un médecin hospitalier pour le sirop,
- en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes pour la gélule.

La prescription se fait en toutes lettres, sur ordonnance sécurisée avec l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance. La durée maximale de prescription est de 14 jours pour le sirop et de 28 jours pour la gélule. La délivrance est fractionnée par période de 7 jours pour les deux formes.

En février 2020, le CSP avait émis un avis défavorable à la primoprescription de la méthadone en ville, par 10 voix contre et 8 voix pour, et un avis favorable à l'unanimité à l'assouplissement du cadre de prescription des gélules, en réduisant la période obligatoire sous la forme sirop, actuellement d'un an. Cet avis a été transmis à la Direction Générale de la Santé en septembre 2020.

Le laboratoire est revenu vers l'ANSM pour proposer des modifications de ses AMM sans toutefois soumettre un dossier de demande de variation. Cela permet de recueillir l'avis des membres du comité en amont, comme le souhaitait la Direction Générale de la Santé.

Les trois propositions du laboratoire sont les suivantes :

- L'allongement de la durée maximale de prescription de la forme sirop à 28 jours au lieu de 14 jours (alignement avec la forme gélule) ;
- La réduction de la durée de traitement sirop d'un an à 3 mois, avant de passer à la forme gélule ;
- La suppression de la prescription initiale de la gélule réservée « aux médecins exerçant en CSAPA ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes ». Le traitement par la forme gélule pourrait alors être initié par tout médecin, ville et hôpital.

Laure COPEL remarque que la méthadone (ZORYON) a obtenu une AMM dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse, d'intensité modérée à sévère. Elle demande s'il n'est question ici que d'usage de la méthadone dans l'indication traitement de substitution.

Émilie MONZON confirme ce dernier point. Il s'agit ici uniquement de la méthadone dans le traitement de substitution aux opioïdes.

ii. Données d'addictovigilance

Élisabeth FRAUGER rappelle que la méthadone est un médicament utile et important dans la prise en charge de la substitution aux opiacés (médicament essentiel de l'OMS). En raison de ses spécificités pharmacologiques et du risque de surdosage, ses modalités d'accès sont encadrées depuis sa

¹ Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

commercialisation et il y a un suivi national d'addictovigilance depuis 2008. Lors du comité de février 2020, le dernier rapport d'addictovigilance alertait sur une évolution de la situation sanitaire : une augmentation des décès, des complications sanitaires graves, de l'obtention illégale et de l'usage détourné. Le Comité avait émis un avis défavorable à la primoprescription de méthadone en ville (PPMV).

Lors du Comité de juin 2021, une étude spécifique sur les surdosages graves liés à la méthadone lors des confinements liés à la crise COVID et de l'assouplissement exceptionnel et transitoire des conditions d'accès à la méthadone avait mis en évidence une augmentation des surdosages en 2020. Si on tient compte uniquement des cas survenus et notifiés la même année, il avait ainsi été observé 1,2 fois plus de surdosages sans décès par rapport à 2019 (98 cas en 2020 contre 79 en 2019), et 2,2 fois plus de décès (41 décès en 2020 contre 19 en 2019). Cette étude avait mis en avant un décalage important entre la date de survenue de l'évènement et la date de notification en particulier pour les décès. Cette étude avait été mise en place du fait d'une surreprésentation de la méthadone parmi les cas de surdosages liés aux opioïdes et produits illicites par le suivi renforcé d'addictovigilance pendant la crise sanitaire. Entre le 16 mars et le 30 juin 2020, la méthadone était impliquée dans pratiquement la moitié des décès (14/30) et plus d'un tiers des surdosages (47/126).

Élisabeth FRAUGER présente les données d'addictovigilance sur 13 ans de suivi, à partir des dispositifs de pharmacosurveillance et de veille sanitaire du réseau français d'Addictovigilance.

Une augmentation continue du nombre de patients traités par méthadone est observée, avec un pic au mois de mars 2020, et un nombre de patients multiplié par 1,8 entre 2009 et 2020, et par 1,1 entre avril 2019 et avril 2021. En 2020, 76 % des patients sont traités par la forme gélule et 84 % des ventes sont faites en officine.

Sur 13 ans, 1 865 observations ont été rapportées au réseau d'addictovigilance, dont 29 % ces deux dernières années. Les indicateurs les plus hauts se situent sur la période d'avril 2020 à avril 2021 : nombre de notifications méthadone (n=297), nombre de cas ayant nécessité une prise en charge hospitalière (n=153), nombre de cas d'obtention illégale (n=127), nombre d'injections (n=44), nombre de décès hors DRAMES (n=21). Le nombre de prises en charge hospitalières a été multiplié par 15 entre la première et la dernière année de suivi, et par 1,2 entre la 11^e et la 13^e année de suivi (123 entre avr 2018/avr 2019 et 153 entre avr 2020/avr 2021). Le nombre de décès non comptabilisés dans DRAMES a été multiplié par 5 entre la première et la 13^e année de suivi, et par 3 entre la 11^e et la 13^e année de suivi (7 entre avr 2018/avr 2019 et 21 entre avr 2020/avr 2021).

Les complications sanitaires sont en augmentation, y compris des complications graves avec des séjours longs en réanimation, voire des décès. Sur les 150 surdosages recensés lors de la 13^e année de suivi (avr 2020-avr 2021), 47 patients étaient sous protocole de soins et 52 hors protocole (information absente pour un tiers des cas). Ces surdosages peuvent survenir chez des sujets fragiles (précaires, sujets jeunes...) et certains ont obtenu la méthadone illégalement. Les contextes sont multifactoriels : surconsommation, injection, recherche d'effets (« défonce », visée anxiolytique ou sédative, antalgique), geste impulsif suite à un conflit, intoxication médicamenteuse volontaire, contexte festif... Dans la majorité des cas, d'autres substances psychoactives étaient consommées (d'autres dépresseurs respiratoires; consommation importante de cocaïne/crack).

Sur 12 ans, le dispositif DRAMES² recense 1 452 décès impliquant la méthadone (*versus* 451 pour la buprénorphine haut dosage). Le nombre de décès impliquant la méthadone est croissant et en 2019 on observe le nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée (n=178 en 2019 ; données 2020 en cours d'analyse). La méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès (impliquée dans 35% des décès), devant l'héroïne et la cocaïne. L'estimation du taux de décès par méthadone (2,8 décès pour 1000 sujets exposés) est 7 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 sujets exposés par buprénorphine. Le taux de progression annuelle (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente) est estimé à 16 patients en plus par an (modélisation linéaire sur 5 ans). Parmi les sujets décédés, au moins 1/3 étaient sous protocole méthadone et on observe une augmentation des décès impliquant l'association de la méthadone et de la cocaïne.

² Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

Concernant les données OPPIDUM³, on constate une augmentation des consommations associées d'alcool, de cocaïne et d'héroïne. L'obtention illégale de la méthadone est en augmentation (en 2020, 14% des consommateurs de méthadone l'ont obtenue illégalement; tendance observée pour la méthadone sirop et gélule). Si l'obtention par *deal* est en première position, l'obtention par l'entourage est loin d'être négligeable, de même que l'obtention par prescripteur multiple. La diffusion de la naloxone est encore trop faible. D'après les données OPPIDUM, on observe une augmentation de l'injection de méthadone (en particulier la gélule) et la méthadone devient la 5^{ème} substance psychoactive injectée en 2020 après la cocaïne, héroïne, buprénorphine et morphine.

L'ensemble de ces données met en avant plusieurs faits marquants au regard du dernier rapport d'addictovigilance de 2019 : i) une augmentation du nombre de patients traités ; ii) une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité et de l'usage détourné ; iii) une augmentation de l'obtention illégale ; iv) une trop faible diffusion de naloxone ; v) une méconnaissance de la puissance pharmacologique de la méthadone et une banalisation de la méthadone gélule. Ces indicateurs d'abus et d'usage détourné concernent les consommateurs de méthadone dans le cadre d'un protocole de soin et ceux qui la consomment hors protocole. Un schéma récapitulatif sur l'évolution des indicateurs d'abus et d'usage détourné au regard des données de ventes et des modifications des CPD a été présenté. Il met en avant une augmentation des indicateurs en particulier après 2014 (allongement de la durée maximale de prescription de la méthadone sous forme gélule à 28 jours depuis 2014) et depuis la crise sanitaire (mesures dérogatoires de mars 2020 à mai 2021 permettant au pharmacien de renouveler l'ordonnance lorsque la durée de validité est expirée et de dispenser jusqu'à 28 jours de méthadone sirop).

Les données de la littérature mettent également en avant la poursuite d'une augmentation des décès liés à la méthadone dans différents pays.

En Europe, la France est le pays enregistrant le moins de décès par consommation de drogue. La couverture des patients bénéficiant d'un MSO est l'un des plus hauts (85 %) et l'accès à la buprénorphine est facilité contrairement à d'autres pays où c'est la méthadone. En France, la feuille de route « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes – feuille de route 2019-2022 » cible les populations à risque dont les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés. Dans le contexte des données de ce suivi il est nécessaire de diffuser la naloxone à tous les patients sous méthadone.

En conclusion, le rapporteur indique que l'analyse multisources n'est pas en faveur d'un assouplissement des conditions de prescription et de délivrance au regard de l'augmentation des complications sanitaires graves, des décès et des indicateurs d'abus et détournement, et l'augmentation constante du nombre de patients traités par méthadone. Devant l'ampleur de ces données, le rapporteur renouvelle plusieurs propositions pour une meilleure utilisation de la méthadone au bénéfice du patient : i) maintenir les modalités de prescription et de délivrance de la méthadone, tout en mettant en place des campagnes d'information et de sensibilisation sur le risque, en utilisant différents canaux de communication ; ii) mettre en place un groupe de travail pluridisciplinaire ; iii) apporter des précisions dans le RCP (interaction avec la cocaïne, sur la naloxone, sur les CPD) ; iv) améliorer l'accessibilité et la diffusion de la naloxone ; v) maintenir le suivi d'Addictovigilance et ouverture du suivi de Pharmacovigilance.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaite rappeler que le modèle français choisi en matière de méthadone est très efficace pour la prévention du VIH et des hépatites, et a vraiment donné lieu à des résultats très bénéfiques en matière de santé publique pour les usagers de drogue. Il ne faudrait pas que les données d'addictovigilance soient utilisées pour un retour en arrière. Le faible taux de décès dus aux drogues en France en comparaison à d'autres pays est aussi lié à l'accès à la méthadone et ses conditions de prescription. Un retour en arrière dans ce domaine serait très dommageable en termes de santé publique.

Nathalie RICHARD est d'accord sur ce point. La politique de substitution en France a fait ses preuves et a permis une baisse de la mortalité liée aux drogues depuis qu'elle a été mise en place

³ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

Fabrice OLIVET est également d'accord. L'OMS⁴ considère que la méthadone est un médicament essentiel surtout en termes de prévention des risques et des dommages. La difficulté est que la méthadone provoque des overdoses et plus les prescriptions de méthadone seront nombreuses, plus il y aura d'overdoses. Il n'est pas possible de mesurer précisément, ce que la méthadone prévient : combien de vies sauvées, combien le confort social est amélioré, combien on améliore l'adaptation à des situations compliquées pour l'usager de drogue, etc. Une lecture de ces chiffres sans explication pour le grand public pourrait être interprétée de manière très négative.

Luc DE HARO remarque que la communication réalisée quelques années plus tôt dans les centres antipoison avait eu un impact très important sur les risques pédiatriques, mais non pérenne. Il faut donc prendre conscience que ces communications nécessitent d'être répétées au fil du temps. Les centres antipoison ont beaucoup travaillé sur la buprénorphine récemment, ce produit présentant sept à dix fois moins d'intoxications graves que la méthadone dans les données remontées par ces centres, alors que la distribution de méthadone en France est bien moindre que celle de buprénorphine.

Nathalie RICHARD est d'accord sur le fait que le risque d'intoxication pédiatrique avec la méthadone est un point majeur et que la communication sur ce point est à renouveler.

Marie DEBRUS demande, au vu de l'augmentation des overdoses, si le bon levier pour limiter les risques est la modification des mesures de prescription de la méthadone sous forme gélule.

Élisabeth FRAUGER répond que certains pays ont mis en place des mesures *a posteriori* pour encadrer la prescription et délivrance de méthadone suite à l'augmentation des décès et l'augmentation de son obtention illégale. Il serait intéressant de connaître en détail les conditions de prescription et de délivrance appliquées dans les différents pays. Au Canada par exemple, la suboxone a été préconisée de préférence à la méthadone en première intention. La politique française se définit par un accès large à la buprénorphine et un accès encadré à la méthadone, en raison des risques liés à la méthadone. Au regard de l'augmentation des indicateurs de morbi-mortalité et de l'usage détourné, alléger les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone ne serait pas approprié car on risquerait une nouvelle augmentation des décès et des surdoses. Les conditions ont déjà été allégées en 2014 et 2011 et pour éviter tout retour en arrière justement, il conviendrait de maintenir les conditions de prescription et de délivrance actuelles, en parallèle d'actions régulières d'information et d'actions pratiques de prévention des surdoses et des usages détournés.

Jean-Michel DELILE confirme que les traitements de substitution aux opioïdes ont eu un impact positif sur le plan sanitaire vis-à-vis du VIH et des hépatites, mais également un impact positif sur le risque de décès par overdose aux opioïdes. Pendant la crise sanitaire COVID-19, il y a eu pour des raisons évidentes, à la demande des professionnels de santé, un assouplissement des conditions de délivrance de la méthadone notamment, ce qui a été accompagné d'une augmentation différée des décès par overdose. C'est un effet qui doit être relativisé par les morts épargnées. Jean-Michel DELILE indique avoir participé à une conférence internationale sur le traitement de la dépendance aux opiacés, avec des études de données sur les États-Unis, le Canada, La France, ou encore la Belgique et la Suisse. Il en ressortait que les pays ayant procédé à un assouplissement des règles de prescription et de délivrance pour éviter les effets de rupture d'approvisionnement en opiacés (ce qui est l'angoisse majeure d'une personne dépendante, et va l'amener, en cas de rupture d'approvisionnement, à se fournir en produits illégaux et donc à un risque majeur d'overdose) ont connu une légère augmentation. En revanche, dans certains états des États-Unis ou provinces du Canada ayant connu des ruptures d'approvisionnement, l'augmentation des décès n'était plus de 10 ou 20 %, mais de 50, 60, voire 100 % dans certains cas.

Des études seraient par ailleurs nécessaires quant aux effets croisés de l'association méthadone/cocaïne. Cette association, inhabituelle jusqu'alors, est ressortie plusieurs fois dans les investigations sur des décès survenus à la suite du confinement. Enfin, l'analyse des autorités sanitaires des États-Unis sur l'augmentation des décès par overdoses sur leur territoire, ayant pris une ampleur dévastatrice (l'accès aux traitements de substitution étant plus ou moins facilité ou compliqué selon les états), conclut à une recommandation de faciliter l'accès aux traitements de substitution, dont l'impact est globalement évalué comme positif. Il ne faudrait donc pas remettre en cause son accessibilité.

⁴ Organisation Mondiale de la Santé

Par ailleurs, les mesures proposées sont en continuité avec des mesures d'assouplissement modérées, opérées les années précédentes. Il ne semble pas y avoir de rupture dans les courbes après les mesures d'assouplissement, et enfin, il semble que la prudence de la Commission des stupéfiants dans ses précédentes décisions était sans doute de bon aloi.

Élisabeth FRAUGER note que dans le cas des États-Unis, les premiers produits impliqués dans les décès sont les fentanylloïdes alors qu'en France c'est la méthadone. Concernant les indicateurs, on observe une augmentation depuis plusieurs années en particulier depuis la crise sanitaire. L'augmentation de ces indicateurs est proportionnellement plus forte que celle du nombre de sujets exposés. Il y a visiblement une banalisation de la méthadone au regard de l'augmentation de son obtention illégale (situation de vente/partage à l'entourage), des overdoses, des contextes différents de consommation (surconsommation, injection).

Cédric MOREAU estime qu'il faut distinguer dans la discussion l'indication et la place de la méthadone dans les choix thérapeutiques qui seraient l'occasion d'une discussion des mesures qui sont aujourd'hui présentées permettant d'améliorer la qualité du suivi clinique et de l'accès aux soins des patients. Le nombre de décès lié à la méthadone rapporté ici est bouleversant, mais ne doit pas faire oublier que la grande majorité de patients traités avec ce médicament ne présente pas de complications spécifiques avec, de surcroît, une très bonne compliance au traitement et efficacité thérapeutique.

La première mesure, consistant à passer la méthadone sirop à 28 jours, est une mesure d'équité pour permettre aux patients de choisir de conserver la forme sirop ou gélule. Il y a des patients qui font le choix de la gélule par défaut, parce qu'elle peut être délivrée pour 28 jours, a contrario de la forme sirop. Le second point, concernant le passage de relais de 12 mois à 3 mois, ne signifie pas, en termes de suivi de patient, que les médecins généralistes vont d'emblée prescrire la forme gélule. Il restera évidemment le prérequis d'une première prescription en CSAPA, suivi le cas échéant d'une prescription minimum de trois mois sous la forme sirop, avant un possible relais vers la forme gélule.

Il faudrait à ce sujet s'interroger sur le temps qui peut s'écouler, d'un CSAPA à un autre, entre un appel téléphonique et le premier jour d'initiation, ou de relais forme sirop vers la forme gélule de la méthadone en CSAPA. Lorsque le patient bénéficie d'un relais de prescription en cabinet de médecine générale, une relation thérapeutique se met en place lors de chaque consultation.

Au bout de 12 mois (ou 3 mois selon cette proposition) il faut de nouveau que le patient retourne en CSAPA, alors qu'une élaboration clinique au cabinet de médecine générale est mise en place avec toute la charge de l'alliance thérapeutique ainsi instaurée. Il paraît inopportun qu'un nouveau passage en CSAPA pour le relais sirop – gélule soit effectué d'autant que, selon les régions, les consultations en CSAPA sont déjà très remplies. Il s'agit plutôt de privilégier l'interaction CSAPA – cabinet de médecine générale pour les patients qui posent des difficultés dans leur prise en charge médicale, sanitaire ou sociale.

Il manque une quatrième mesure, à savoir la possibilité de relayer pour un médecin exerçant en cabinet de médecine générale vers un autre médecin généraliste notamment lorsque des médecins partent à la retraite. Les patients doivent dans ce cas repasser dans un centre, par obligation légale, le médecin ne pouvant donc pas déléguer un suivi de parfois dix ou quinze ans vers un autre confrère/consœur qui d'ailleurs le plus souvent a accepté en connaissance le suivi du(de la) patient(e).

La remarque est également valable en cas de changement de région. Le patient doit actuellement repasser par un CSAPA. Il faudrait donc une mesure permettant à un médecin généraliste de pouvoir déléguer à un autre médecin généraliste pour poursuivre une prise en charge qui somme toute, ne serait pas plus difficile que d'autres prises en charge dès lors qu'elle est bien codifiée.

Enfin, concernant le temps de consultation médicale ou de renouvellement, il faut se méfier de la chronicisation des renouvellements. C'est peut-être un sujet dont il faudrait discuter à un autre moment, pour aborder les questions de l'indication, de la prescription, de la dangerosité potentielle de la méthadone et de ses interactions. Les médecins ont désormais une forte incitation à utiliser des logiciels permettant de repérer les interactions médicamenteuses. Pour ce qui est de la naloxone, il y a peut-être une réflexion à mener. Une obligation de prescription ou d'usage sans explication ne fonctionnerait pas.

Hélène PEYRIERE remarque que les surdoses sont souvent plus fréquentes en début de traitement, lorsque l'on essaie de définir la posologie idéale. Elle demande si des données sont disponibles quant au stade de traitement des personnes ayant fait des surdoses, pour évaluer si une durée de prescription maximale à 28 jours augmenterait le risque de surdose.

Élisabeth FRAUGER répond que la majorité des patients concernés sont sous protocole depuis un certain temps, plusieurs mois voire plusieurs années. Les surdosages résultent de différents facteurs comme des consommations associées, des surconsommations et parfois des cas d'injection chez des personnes sous protocole. Ce phénomène lors des titrations existe, mais reste minoritaire dans les cas d'addictovigilance.

Hélène PEYRIERE indique qu'en pratique, les CSAPA ne respectent parfois pas du tout le délai du sirop, parce que les patients veulent des gélules. Dans sa compréhension, ce délai visait à ce que les patients soient équilibrés. Passer d'un an à trois mois pourrait être trop radical. Un délai de trois mois pourrait être insuffisant pour stabiliser le patient. Six mois serait peut-être plus équilibré.

Élisabeth FRAUGER explique que l'on constate depuis plusieurs années une augmentation de l'usage détourné de la méthadone sous forme gélule, alors que les patients sont déjà suivis depuis au moins un an.

Marie-Madeleine GILANTON invite à ne pas « jeter le bébé avec l'eau du bain ». Certains médicaments ont été enlevés de la pharmacopée ainsi et sont encore regrettés aujourd'hui. Ces décès sont dramatiques, mais il faut aussi voir ce que les prescriptions de méthadone ont apporté. Il faudrait peut-être voir les profils des personnes décédées pour cibler la communication et les moyens à utiliser.

Nicolas AUTHIER est d'accord avec M. MOREAU quant à l'allongement de la durée de prescription de 14 à 28 jours pour la forme sirop. Certains patients souhaitent effectivement rester au sirop, même s'ils ne sont pas majoritaires, et devoir aller voir un médecin et se rendre en pharmacie tous les 14 jours représente une contrainte extrêmement forte. Peu de traitements, voire aucun, ne font l'objet d'une telle contrainte, alors que la majorité des patients traités par méthadone sont stabilisés et vont mieux.

Nicolas AUTHIER est en revanche opposé à la réduction du délai de traitement sous forme sirop avant de passer à la gélule, par souci d'uniformisation. Il préférerait qu'il soit possible de primoprescrire la forme gélule ou la forme sirop, et que ce relais ne soit pas maintenu. La durée avant passage à la gélule est de son point de vue totalement empirique, et pouvait s'expliquer par prudence lors de l'arrivée de la forme gélule, mais plus maintenant. Il serait préférable de supprimer le protocole de soins pour passer de l'une à l'autre, qui dans les faits est souvent purement administratif. Concernant l'ordonnance de délégation, la question de sa pertinence peut se poser. Enfin, il n'y a pas de raison de faire de la primoprescription de méthadone en ville (PPMV) de la forme gélule alors que l'on devrait pouvoir faire de la primoprescription de gélule en centre.

Fabrice OLIVET suppose que l'augmentation de la consommation de méthadone est clairement due, notamment pendant la crise sanitaire, à des personnes qui se dirigent sciemment vers la méthadone et non vers la buprénorphine, souvent parce qu'elles ont l'expérience de ces traitements en dehors de la prescription. Il y a une tendance naturelle, en matière de toxicomanie, et lorsque des décès et des problèmes sont constatés, à restreindre encore plus et codifier les traitements. C'est contre-intuitif, parce que le modèle français est le plus libéral du monde et a fait la preuve de son efficacité. L'Australie applique par exemple la délivrance supervisée, et affiche des chiffres de surdoses bien plus élevés qu'en France. En revanche, les réserves sur le sirop pourraient venir de la question du détournement du sirop vers l'injection. Il pourrait y avoir un effet loupe de ce détournement, qui nourrisse cette restriction à 14 jours. De plus, si l'on ramène le phénomène de l'injection aux 60 000 patients environ qui sont aujourd'hui traités sous méthadone, l'effet est anecdotique.

Nathalie RICHARD précise qu'il s'agit ici d'un suivi d'addictovigilance et non d'une étude spécifique. Il est de plus normal de mettre en lumière les éléments rapportés, notamment sur les décès. C'est à mettre en perspective avec tous les bénéfices des traitements de substitution, mais ces éléments doivent être pris en compte.

Nicolas AUTHIER remarque, au sujet des conditions de prescription et de délivrance de la méthadone, qu'un élément n'est sans doute plus à jour, dans le 4.2, à savoir la notion de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone. Cette notion avait été introduite au départ pour éviter que des patients aillent se fournir en méthadone en plusieurs endroits, à l'époque

où il n'existait pas de marché noir de la méthadone. Or, à présent, dans la majorité des bilans urinaires avant traitement, le patient qui vient consulter, et qui n'est d'ailleurs pas en état de manque, s'est déjà auto-médiqué avec de la méthadone ou de la buprénorphine. Il est à ce titre gênant que ce point demeure comme un élément de refus d'instauration d'un traitement.

Cédric MOREAU demande s'il existe une distinction dans les données collectées au sujet de l'injection, entre formes gélule et sirop.

Élisabeth FRAUGER indique qu'il y a beaucoup plus de forme gélule dans les injections rapportées. Par ailleurs, elle précise que la forme gélule présente plus de risque dans le cas de l'obtention illégale que la forme sirop, de consommation à l'insu de la personne concernée dans les contextes de soirée notamment. Elle rappelle que la méthadone gélule est le 1^{er} médicament obtenu illégalement par rapport à toutes les autres substances d'après les données OPPIDUM 2020. Enfin, concernant les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone, plusieurs données mettent en avant la surreprésentation de la méthadone dans la survenue de surdosage par rapport à d'autres opioïdes. Dans ce contexte, la dispensation de méthadone gélule sur 28 jours doit rester exceptionnelle. La délivrance de volumes aussi importants peut être un facteur d'augmentation d'épisodes de surconsommation et de sa diffusion sur le marché de rue ou à l'entourage d'où l'intérêt d'un fractionnement des dispensations. Enfin, elle précise que l'augmentation de l'obtention illégale n'est pas liée au manque d'accessibilité de la méthadone étant donné que l'on observe en parallèle une augmentation du nombre de patients traités par méthadone.

Cédric MOREAU rappelle que sur ce point, il s'agit simplement d'ouvrir une possibilité de dispensation sur 28 jours, sachant que tout dépendra ensuite de la pratique clinique. Certains de ses patients se rendent ainsi tous les jours à la pharmacie. La dispensation tient aussi compte de la trajectoire des uns et des autres. Mais pour certains patients, le traitement sur 28 jours ne pose pas de difficultés.

Frédérique ALARÇON demande si des données sont disponibles quant à la part représentée par les volumes délivrés en une seule fois pour la forme sirop.

Élisabeth FRAUGER n'a pas ces données. On sait simplement qu'il y a eu une augmentation des quantités dispensées pendant la période de confinement comme par exemple délivrance en une fois de 28 jours de traitement au lieu d'un fractionnement de 7 jours ou 14 jours.

Jean-Michel DELILE note qu'en ce qui concerne la première question, le rythme de dispensation sécurise le dispositif. Généralement, les délivrances par défaut sont plutôt hebdomadaires en début de prescription. Ce n'est que plus tard, le cas échéant, qu'il est possible de préciser que la délivrance peut avoir lieu en une fois, lorsque l'on estime que les patients sont stabilisés. Pour cette raison, Jean-Michel DELILE serait favorable à la première proposition, étant donné que revenir tous les 14 jours, pour les patients stabilisés sous la forme sirop, est une réelle contrainte.

Il se dit plus réservé au sujet de la deuxième proposition (12 mois à 3 mois), ayant participé à la commission qui avait proposé ce délai entre le passage à la forme sirop et le passage à la forme gélules. Il avait au départ proposé un délai de six mois. À l'époque, toutes les données, américaines notamment, montraient qu'il s'agissait du délai pour que l'héroïne disparaisse et que l'on observe une stabilisation sur le plan psychologique et social. Une réduction du délai actuel serait à éviter notamment parce que les injections sont en majorité réalisées à partir de gélules. Il est donc préférable d'observer une période de stabilisation suffisante, quitte à éventuellement revenir à une période de six mois.

Concernant le troisième point, Jean-Michel DELILE serait favorable à ce qu'il ne soit pas nécessaire de repasser en CSAPA, dès lors que la primoprescription en CSAPA est maintenue. Le médecin traitant, après un suivi de plusieurs mois, est en effet le mieux placé pour prendre la décision.

Malak ABOU-TAAM souhaite recontextualiser au vu de toutes les questions soulevées et précise qu'actuellement le laboratoire n'a soumis aucun dossier de demande de variation. Lorsque le laboratoire aura soumis un dossier de demande de variation, les données soumises feront l'objet d'une évaluation et d'investigations complémentaires par l'ANSM.

Émilie MONZON propose d'ajouter deux questions aux trois questions initiales sur lesquelles le comité doit se prononcer, à savoir un relais à six mois et la suppression du relais.

Élisabeth FRAUGER quitte la séance.

Frédérique ALARÇON indique, concernant la première question (allongement de la durée maximale de prescription de la forme sirop), serait favorable, mais avec une délivrance bloquée à 14 jours.

Émilie MONZON indique que la délivrance reste fractionnée à 7 jours, même s'il existe des dérogations.

Amélie DAVELUY se dit également favorable, mais avec la même réserve que Mme ALARÇON.

Valérie GIBAJA exprime elle aussi un vote favorable avec la même réserve.

Le nombre de votants est de 17.

*Les questions 1, 2 et 5 ont été soumises par le laboratoire BOUCHARA RECORDATI
Les questions 3 et 4 ont été ajoutées suite aux discussions en séance*

1/ Les membres du comité se prononcent sur la proposition de l'allongement de la durée maximale de prescription de la forme sirop de la méthadone TSO à 28 jours au lieu de 14 jours.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables : 17⁵ dont 3 avec la réserve exprimée ci-dessus.
- Votes défavorables : 0
- Abstentions : 0

2/ Les membres du comité se prononcent sur la proposition de réduction de la durée de traitement de la forme sirop de la méthadone TSO d'un an à trois mois, avant de passer à la forme gélule.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables : 0
- Votes défavorables : 17⁶
- Abstentions : 0

3/ Les membres du comité se prononcent sur la proposition de réduction de la durée de traitement de la forme sirop de la méthadone TSO d'un an à six mois, avant de passer à la forme gélule.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables : 10⁷
- Votes défavorables : 7⁸
- Abstentions : 0

4/ Les membres du comité se prononcent sur la proposition de suppression du relais de prescription sirop vers gélule avec maintien de la prescription initiale restreinte pour le sirop et la gélule.

Le résultat du vote est le suivant :

⁵ Votes favorables (POUR) : Frédérique ALARÇON (avec délivrance maximale bloquée à 14 jours), Nicolas AUTHIER, Laure COPEL, Marie DEBRUS, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie-Madeleine GILANTON, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Amélie DAVELUY (avec délivrance maximale bloquée à 14 jours), Nathalie FOUILHE SAM-LAI, Valérie GIBAJA (avec délivrance maximale bloquée à 14 jours), Maryse LAPEYRE-MESTRE, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

⁶ Votes défavorables (CONTRE) : Frédérique ALARÇON, Nicolas AUTHIER, Laure COPEL, Marie DEBRUS, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie-Madeleine GILANTON, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Amélie DAVELUY, Nathalie FOUILHE SAM-LAI, Valérie GIBAJA, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

⁷ Votes favorables (POUR) : Frédérique ALARÇON, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Amélie DAVELUY, Nathalie FOUILHE SAM-LAI, Valérie GIBAJA, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

⁸ Votes défavorables (CONTRE) : Nicolas AUTHIER, Laure COPEL, Marie DEBRUS, Marie-Madeleine GILANTON, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Hélène PEYRIERE

- Votes favorables : 7⁹
- Votes défavorables : 10¹⁰
- Abstentions : 0

Hélène PEYRIERE précise qu'elle est favorable à la suppression du relais, mais dans le cas où celui-ci serait maintenu, elle souhaiterait que le délai soit maintenu à six mois et non trois mois.

Cédric MOREAU propose de préciser, dans la question 5 soumise au comité, qu'il s'agit de la suppression de la prescription initiale de la gélule en relais de la forme sirop. Dans le cas contraire, on pourrait comprendre que la forme gélule pourrait être primoprescrite en médecine de ville sans prescription préalable de la forme sirop.

Nathalie RICHARD estime que la précision est utile.

Émilie MONZON soumet donc au vote la suppression de la prescription initiale de la gélule en relais de la forme sirop de la méthadone TSO, réservée aux médecins exerçant en CSAPA ou en centre hospitalier.

5/ Les membres du comité se prononcent sur la proposition de suppression de la prescription initiale de la gélule réservée « aux médecins exerçant en CSAPA ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes » avec maintien du relais de la forme sirop vers la gélule. Le traitement par la forme gélule en relais du sirop pourrait alors être initié par tout médecin, ville et hôpital.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables : 13¹¹
- Votes défavorables : 4¹²
- Abstentions : 0

b. Tramadol

i. Données d'addictovigilance

Anne ROUSSIN rappelle que le suivi national annuel d'addictovigilance du tramadol est effectué depuis 2010. Le tramadol est un opioïde atypique dans la mesure où celui-ci a des effets sérotoninergiques et noradrénergiques. Au début du suivi, il était indiqué dans les RCP¹³ des médicaments à base de tramadol, « faible potentiel d'abus et de dépendance, et syndromes de sevrage très rares ». Depuis, il a été constaté que les syndromes de sevrage n'étaient pas rares. Le suivi d'addictovigilance a montré que les signes psychiques du sevrage étaient plus fréquemment rapportés que les signes corporels, notamment des troubles de l'anxiété. Ce suivi a aussi permis d'observer des convulsions, notamment en cas de dépassement de la dose maximale de l'AMM (400 mg par jour), et de suivre l'évolution des décès, en contexte de polytoxicomanie, ou dans des usages à visée suicidaire par exemple. Le nombre de cas croissant d'année en année a permis d'identifier deux types d'usage : les problèmes de sevrage et de *craving* dans le cadre d'un traitement de la douleur et les usages détournés pour la recherche d'effets psychoactifs. On observe une diminution de l'âge au sein de ce deuxième groupe d'utilisateurs.

⁹ Votes favorables (POUR) : Nicolas AUTHIER, Laure COPEL, Marie DEBRUS, Marie-Madeleine GILANTON, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Hélène PEYRIERE

¹⁰ Votes défavorables (CONTRE) : Frédérique ALARCON, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Amélie DAVELUY, Nathalie FOUILHE SAM-LAI, Valérie GIBAJA, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

¹¹ Votes favorables (POUR) : Frédérique ALARCON, Nicolas AUTHIER, Laure COPEL, Marie DEBRUS, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie-Madeleine GILANTON, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Hélène PEYRIERE

¹² Votes défavorables (CONTRE) : Amélie DAVELUY, Nathalie FOUILHE SAM-LAI, Valérie GIBAJA, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

¹³ Résumé des Caractéristiques du Produit

Malgré une stabilisation des ventes de tramadol en France depuis 2013, on constate une augmentation régulière des cas notifiés et des cas enregistrés dans les enquêtes du réseau d'addictovigilance, et notamment de la proportion de fausses ordonnances avec tramadol présentées en pharmacie (OSIAP¹⁴). Chaque année depuis 2013, le tramadol est le plus cité dans l'enquête DTA¹⁵ (incluant les suicides).

La baisse des ventes de tramadol amorcée en 2016 s'est accentuée, avec une diminution des spécialités associant tramadol et paracétamol, plus prononcée que la baisse du tramadol seul, amorcée en 2019.

En 2019 et en 2020, le tramadol est le deuxième antalgique opioïde cité derrière la morphine dans l'enquête OPPIDUM. Dans l'enquête 2020, les citations du tramadol sont en baisse, mais c'est également le cas pour la morphine. On constate une augmentation des données indiquant que le tramadol était le premier produit entraînant une dépendance, et une hausse assez régulière de l'obtention par deal, qui représentait 17 % des cas d'obtention en 2020, toujours selon OPPIDUM.

Au regard des notifications, on constate une augmentation des cas de polytoxicomanie, ainsi qu'une augmentation des cas notifiés sans usage détourné du tramadol, c'est-à-dire des cas de dépendance souvent après de longues périodes d'usage de tramadol prescrit. On constate aussi des cas d'abus avec crises convulsives. En 2020, les patients substitués pour une dépendance au tramadol représentaient un quart du groupe des patients ne présentant pas d'usage détourné, ce qui montre une réelle addiction en primodépendance dans un contexte de traitement de la douleur.

Le nombre de cas d'usage détourné augmente également, passant à 183 cas déclarés (73 % des cas) contre 70 cas déclarés (50 % des cas) en 2017. La polytoxicomanie augmente, dans laquelle la part des mineurs a atteint 13 % en 2020. Cette part a presque doublé entre 2019 et 2020. L'âge moyen parmi les 236 cas notifiés est de 34 ans, soit le plus faible âge observé durant les 11 dernières années. On constate une augmentation de la part des jeunes adultes et des mineurs.

Une [lettre aux professionnels de santé](#) a été envoyée le 20 janvier 2021, rappelant notamment les éléments suivants :

- Le tramadol est un antalgique opioïde indiqué uniquement dans le traitement des douleurs modérées à intenses ou sévères ;
- Il doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible ;
- Pour une douleur aiguë ou post-opératoire, la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée rapidement ;
- Il n'est pas recommandé dans le traitement de la migraine ;
- Le risque de convulsions est majoré en cas de dépassement de la dose maximale recommandée ;
- Pour éviter un syndrome de sevrage, la posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement.
- Il doit être délivré dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription.

Les éléments d'addictovigilance montrent, malgré une diminution des ventes de tramadol, une augmentation des cas de polytoxicomanie, une augmentation de l'obtention illégale (notamment par fausses ordonnances), un usage problématique concernant un nombre plus élevé de personnes plus jeunes.

Dans ces conditions, il paraît recommandé de poursuivre le suivi annuel d'addictovigilance du tramadol. Pour compléter la communication auprès des professionnels de santé, il pourrait être envisagé, afin de prévenir les troubles d'usage et l'entrée dans la polytoxicomanie pour les plus jeunes :

- D'ajouter des recommandations d'usage suivant les types de douleur (en rappelant notamment que le tramadol n'est pas recommandé en première intention de la douleur neuropathique) ;

¹⁴ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

¹⁵ Décès Toxiques par Antalgiques

- De communiquer pour une orientation vers une prise en charge spécialisée d'une addiction au tramadol.

Il pourrait aussi être envisagé, à l'image de ce qui se pratique en Amérique du Nord, de demander un accord entre le médecin et le patient à l'instauration de traitement par tout antalgique opioïde concernant la stratégie de traitement et son arrêt. Enfin, une mention pourrait être portée sur les conditionnements des médicaments antalgiques opioïdes.

ii. Impact de la modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD)

Amélie DAVELUY remarque que le nombre de comprimés par boîte des spécialités à base de tramadol est très variable. Une boîte de 30 comprimés délivrée pour un traitement de courte durée expose ainsi au risque d'une consommation sur une durée plus longue que prévu. Par ailleurs, on observe très souvent, lors de sortie d'hospitalisation pour chirurgie, des ordonnances mentionnant « Tramadol si besoin ». Or, dans une telle situation, le patient va naturellement demander en pharmacie la boîte de tramadol, en cas de besoin. Certaines ordonnances paraissent de plus automatiques dans ce domaine. L'accord proposé serait utile, y compris entre le chirurgien ou le chirurgien-dentiste et le patient. Il serait cependant difficile à mettre en place dans une ordonnance « en cas de besoin ».

Nathalie RICHARD indique que l'ANSM ne peut pas imposer une taille de conditionnement aux laboratoires, mais peut en revanche faire des propositions à la HAS¹⁶ quant au remboursement des conditionnements.

Malak ABOU-TAAM explique avoir sondé des pharmaciens et constaté que très peu d'entre eux savaient qu'il existait des présentations avec très peu de comprimés, qui sont sans doute très peu délivrées. Une sensibilisation des pharmaciens sur ce point serait utile.

Marie-Madeleine GILANTON apporte son témoignage, ayant pris du tramadol pendant cinq ans. Une notion importante avec ce produit est qu'à un certain stade, celui-ci peut être pris non pas pour le traitement de la douleur, mais pour l'énergie qu'il fournit, y compris pour les patients douloureux. Il existe certainement des détournements de ce fait. Un problème est le sevrage. Souvent, les patients ne connaissent pas les modalités d'arrêt du traitement (que les médecins ne communiquent pas) et ignorent par exemple qu'il existe des spécialités à 50 mg, ou encore des spécialités LP, avec lesquelles il est moins difficile d'arrêter. Le sevrage engendre également des effets physiques, comme des tremblements de la mâchoire.

Marie-Madeleine GILANTON s'interroge aussi au sujet du détournement de produits, étant donné que peu de gens supportent le tramadol, en raison d'effets indésirables, tels que des vomissements. En conséquence, il y a sans doute beaucoup de boîtes qui restent dans les tiroirs de patients qui arrêtent après quelques prises, et ces produits sont ensuite accessibles à l'entourage.

Un autre problème est que l'usage du tramadol est trop banalisé chez le grand public et que ses effets addictifs potentiels sont à l'inverse souvent peu connus. Les patients peuvent ainsi confondre un état de douleur sans prise de tramadol avec un état de manque, sans le savoir. Il y a donc une éducation à faire aux patients.

Concernant l'accord sur la sortie de traitement, celui-ci risque d'être difficile à discuter avec un patient en situation post-opératoire très douloureuse. Il existe aussi des associations de patients qui font un travail de prévention important. Enfin, il faut signaler que beaucoup de patients, après un certain temps d'usage et lorsqu'ils ont pu arrêter, se demandent si le tramadol n'avait pas fini par induire des douleurs.

Hélène PEYRIERE a le sentiment que la prescription de tramadol est très facile à l'hôpital, avec parfois plusieurs antalgiques sur la même ordonnance, dont du tramadol au cas où la douleur ne passerait pas avec les antalgiques moins forts. Le tramadol est le premier opioïde prescrit en sortie d'hospitalisation, que ce soit des urgences ou les services d'orthopédie, etc.

¹⁶ Haute Autorité de Santé

Nathalie RICHARD précise que des recommandations sont en cours de rédaction par la HAS au sujet des traitements par opioïdes.

Émilie MONZON ajoute que ces recommandations seront aussi déclinées selon le type de douleurs. Il s'agit de recommandations conséquentes, le groupe de travail sur le sujet ayant débuté deux ans plus tôt. La publication est attendue au premier trimestre 2022.

Nathalie RICHARD estime que l'augmentation du nombre de cas rapportés avec le tramadol chez les jeunes est inquiétante.

Marie-Madeleine GILANTON remarque que dans le cas des jeunes, il serait intéressant de comprendre ce que le tramadol remplace. Peut-être que par le passé, des patients ressortaient de l'hôpital après une opération avec une prescription de Skenan (sulfate de morphine), remplacé aujourd'hui par du tramadol. De la même manière, il serait intéressant de savoir par quoi le tramadol est remplacé, avec la baisse de la prescription. Au niveau des associations de patients, la communication auprès des patients a entraîné des modifications de comportement, notamment le fait de ne pas retirer toutes les boîtes prescrites à la pharmacie, pour éviter que ces produits traînent dans les tiroirs, en particulier à portée des jeunes. Il arrivait aussi que ces patients consultent plusieurs médecins, sans mauvaises intentions, avec des médecins prescrivant des produits censés être « préférables » au tramadol, et en fait similaires. Il ne faut pas oublier les associations de patients dans les communications, qui peuvent avoir un réel effet.

Amélie DAVELUY ajoute qu'il serait intéressant de prévoir une communication générale quant à la nécessité de mettre les médicaments à l'abri des adolescents, et pas seulement des enfants en bas âge.

Malak ABOU TAAM précise être favorable à une communication. L'ANSM travaille en particulier sur un dossier thématique sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur, dans lequel des rappels de bon usage sur le tramadol y seront faits.

Frédéric LIBERT est favorable à la mise en place d'un accord entre médecin et patient. À l'heure actuelle, les patients ne sont pas informés, par la grande majorité des médecins, sur les conditions de traitement avec du tramadol et surtout, sur les conditions d'arrêt du tramadol dans un traitement qui peut être long. Un accord, même simplifié, donnant les conditions d'utilisation et conditions d'arrêt d'un traitement, serait intéressant et permettrait d'éviter des dérives régulièrement constatées.

La séance est levée à 17 heures 20.