

Direction de la Surveillance
Personne en charge : Nathalie RICHARD

Comité scientifique permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions » N°17 Séance du 23 mai 2023

Ordre du jour

	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
--	----------------	---

PARTIE II - EXPERTISE

1. Introduction

1.1	Adoption de l'ordre du jour de la séance	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations publiques d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information

2. Dossiers thématiques

2.1	Présentation des données de l'enquête d'addictovigilance concernant la méthadone (avril 2021-avril 2022)	Pour discussion
2.2	Présentation des données de l'enquête DTA 2021	Pour discussion
2.3	Présentation des données de l'enquête DRAMES 2021	Pour discussion
2.4	Bilan du mandat du CSP PSA 2019-2023	Pour information

3. Retour d'informations

3.1	Point d'étape sur l'expérimentation du cannabis à usage médical	Pour information
-----	---	------------------

PARTIE II - EXPERTISE

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visio confé rence	Absent /excusé
Membres				
ALARCON Frédérique	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AUTHIER Nicolas	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE HARO Luc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELILE Jean Michel	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREAU Cédric	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Membre titulaire (asso. patients)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLIVET Fabrice	Membre titulaire (asso. patients)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEHEUL Sylvie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DJEZZAR Samira	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FOUILHE SAM-LAI Nathalie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre titulaire CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICALLEF-ROLL Joëlle	Membre titulaire CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	Membre titulaire CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Membre titulaire CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE

BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Modératrice de la partie II	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe du pôle Sécurisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe du pôle Gestion du Signal	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THERY Anne-Charlotte	Cheffe du pôle Pilotage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOULIKA Sophie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2

ABOU-TAAM Malak	Cheffe du pôle Antalgie, Anesthésie, Rhumatologie, Médicaments des addictions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GIROD Laurence	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORVAN Anne-Sophie	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autres participants

FRAUGER Elisabeth	CEIP-A Marseille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------	------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------

1. Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour de la séance (partie II, Expertise)

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les déclarations publiques d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts

Après avoir vérifié que les DPI des membres sont à jour, il est précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour, en ce qui concerne la partie Expertise du CSP.

2. Dossiers thématiques

2.1. Présentation des données de l'enquête d'addictovigilance concernant la méthadone (avril 2021-avril 2022)

Numéro/type/nom du dossier	Présentation des données de l'enquête d'addictovigilance concernant la méthadone (avril 2021-avril 2022)
Laboratoire(s)	BOUCHARA RECORDATI
Direction produit concernée	DMM2
Expert(s)	CEIP-A Marseille

Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Marseille, rapporteur de l'enquête d'addictovigilance des spécialités à base de méthadone.

Introduction

La méthadone est un médicament utile et important dans la prise en charge de la substitution aux opiacés. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé. Depuis sa commercialisation en 1995, les modalités d'accès à la méthadone sont encadrées en raison de ses propriétés pharmacologiques et du risque de surdosage.

Un suivi national d'addictovigilance a été mis en place à partir de 2008.

Le dernier rapport de suivi d'addictovigilance, qui avait pour objectif d'évaluer la situation de la méthadone au cours de la pandémie COVID-19, a été présenté au CSP PSA d'octobre 2021. Le rapport de 13 ans de suivi a montré une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité et de mésusage de la méthadone au cours du temps et une amplification de ce phénomène au cours de la crise sanitaire. La spécialité ZORYON® (méthadone sous forme gélule 5, 10, 20 et 40 mg et sirop), indiquée dans la douleur d'origine cancéreuse et commercialisée depuis aout 2020 est incluse dans cette analyse.

Par ailleurs, en décembre 2021, suite à la déclaration du décès accidentel d'un enfant transmis par la firme, l'ANSM a publié une information de sécurité « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – Rappels des règles de bon usage » accompagnée d'une lettre aux professionnels de santé ([ANSM, décembre 2021](#)).

En mars 2022, l'HAS a publié des recommandations "Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses" dont une partie est consacrée aux Médicaments de substitution aux Opiacés (MSO) ([HAS, mars 2022](#)).

Par ailleurs, en novembre 2022, suite aux signalements en augmentation d'hospitalisations et de décès liés à un surdosage en méthadone chez les usagers de drogues, l'ANSM a publié une information de sécurité « [méthadone : les précautions à prendre pour éviter le surdosage](#) ».

Dans ce contexte et suite à la remontée de plusieurs cas marquants, l'ANSM a demandé au CEIP-Addictovigilance PACA Corse de mettre à jour l'enquête d'addictovigilance.

Méthodologie de l'étude

Ce rapport intègre les données d'addictovigilance recueillies avec la méthadone pour la période allant du 16 avril 2021 au 15 avril 2022. Ces données ont été comparées d'une part à l'ensemble des données recueillies au cours des 14 années de suivi (avril 2008-avril 2022) et d'autre part à celles présentées dans le dernier rapport d'enquête d'addictovigilance de 2021 (période 16 avril 2020- 15 avril 2021). Il a donc pour objectif de dégager les principales tendances sur 14 ans de suivi et au cours de la dernière année de suivi (avril 2021-avril 2022).

Ce rapport intègre les données d'addictovigilance recueillies par le réseau français d'addictovigilance (notifications spontanées « NOTS », OSIAP¹, OPPIDUM², DRAMES³, soumission chimique) afin de décrire les caractéristiques de consommation de la méthadone et les complications sanitaires associées. Il comprend également les données transmises par le laboratoire et d'autres données d'intérêts (faits marquants issus de la littérature et au niveau international).

Résultats

Globalement durant ces 14 ans de suivi, le nombre estimé de patients sous méthadone a augmenté progressivement pour atteindre : i) d'après les données de vente, 70 770 patients en mars 2022 dont 77% avec la forme gélule (multiplication par un facteur 1,9 entre l'année 2009 et l'année 2021) ; ii) d'après les données de remboursement, 71 648 patients en 2021.

En parallèle, les indicateurs d'abus et de mésusage/usage détourné continuent à augmenter :

I. Les notifications spontanées

Elles ont augmenté au cours du temps avec un nombre cumulé de 2 079 cas en 14 années de suivi dont 36% (n=757) signalés ces 3 dernières années. Corrélé à l'augmentation de la consommation, on observe le nombre le plus élevé de cas sur la période **avril 2020 - avril 2021 (n=297)**, correspondant à la période de la crise sanitaire.

Au cours des 14 ans de suivi, on observe une augmentation : i) du nombre de notifications (multiplié par 6 entre la 1^{ère} et 14^{ème} année de suivi) ; ii) des indicateurs d'abus : nécessité d'une prise en charge hospitalière (multiplié par 12); iii) des indicateurs de mésusage/usage détourné : prise non quotidienne (multiplié par 8) et obtention illégale (multiplié par 5).

Pour la période avril 2021-avril 2022 (n=214), on retrouve en partie les mêmes indicateurs que dans la période « d'avant crise sanitaire ».

L'analyse des notifications met en avant :

- une augmentation de la part des signalements chez les jeunes adultes < 25 ans (13% des cas au cours de la 14^{ème} année de suivi) ;
- une augmentation des consommations non quotidiennes de méthadone (sujets naïfs, consommateurs occasionnels ou réguliers) (n=53) ;
- la méthadone reste consommée dans des contextes variés en dehors du traitement de substitution : *en absence d'héroïne*, usage festif, *pour gérer la descente de cocaïne*, *craving* à la prégabaline, *pour prendre une drogue*, geste impulsif, et avec une recherche d'effets divers (sédatif, *défonce*, anxiolytique, relaxant, antalgique, etc.) ;
- des consommations à une dose importante (21% ont consommé des doses > à 120 mg) avec une surconsommation y compris chez des patients sous protocole de substitution ;
- des consommations de méthadone par voie intraveineuse (9%) ou nasale (4%) ;

¹ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

² Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

³ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

- une polyconsommation dans 3/4 des notifications avec en 1ère position l'association avec la cocaïne/crack (38% des cas), d'autres opioïdes (36%), de l'alcool (29%), des benzodiazépines (26%) et dans quelques cas avec la prégabaline (5%) ;
- Plus de la moitié des sujets, quand l'information est fournie, ont obtenu exclusivement la méthadone de façon illégale (deal et entourage) ;
- 2/3 des signalements sont en lien avec des complications cliniques majoritairement graves (coma, dépression respiratoire, quelques cas d'arrêt cardio-respiratoire, pneumopathie d'inhalation, atteinte rénale, atteinte hépatique, défaillance multiviscérale et décès suite à un arrêt cardiorespiratoire). L'analyse des observations cliniques a identifié plusieurs contextes de survenue de ces complications parfois associés :
 - des sujets qui consomment la méthadone en dehors d'un protocole (sujets naïfs, consommateurs occasionnels ou réguliers),
 - des patients sous protocole de soins (augmentation de la dose prescrite, prise en plus de méthadone « illégale », association avec d'autres substances...),
 - des sujets fragiles (précaires, jeunes...),
 - la polyconsommation,
 - l'obtention illégale,
 - différents contextes d'usage en dehors du traitement de substitution après injection (quelques cas).

Il n'y a pas eu de cas d'addictovigilance rapportés avec Zoryon pendant la période couverte par l'enquête. Les chiffres de vente sont faibles pendant la même période.

II. Selon le dispositif DRAMES

- En 2020 :
 - la méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès dans un contexte d'usage de drogues ;
 - les décès liés à la méthadone augmentent selon les 3 indicateurs suivants : en nombre (n=230 vs 178 en 2019), en proportion parmi les décès (41% vs 35% en 2019) et en nombre de décès pour 1000 sujets exposés (3,4 vs 2,8 en 2019) ;
 - 2 de ces indicateurs en 2020 ont le niveau le plus haut en 13 ans de suivi (nombre de décès et taux de décès annuel pour 1000 sujets exposés) ;
 - le taux de progression annuelle de décès liés à la méthadone a été estimé, selon une modélisation linéaire sur 12 ans, à 9 décès en plus par année. En 2020, le nombre de décès observé est très au-dessus du nombre de décès estimé selon cette modélisation (230 au lieu de 182) ;
 - parmi les décès liés à la méthadone, au moins 1/3 étaient sous protocole de substitution méthadone.
- En 2021 (mise à jour des données du rapport en mai 2023) :
 - la méthadone est toujours la substance la plus souvent impliquée dans les décès, devant l'héroïne, la cocaïne et les autres opioïdes ;
 - la nette augmentation des décès observée durant la crise sanitaire en 2020 n'a pas été suivie d'une baisse du nombre de décès liés à la méthadone en 2021 et on reste au niveau le plus haut pour 2 indicateurs : le nombre de décès (n=235) et le nombre de décès annuel pour 1000 sujets exposés est au niveau le plus haut (3,4 /1000 usagers ; le même qu'en 2020) ;
 - Il y a 7 fois plus de décès liés à la méthadone qu'avec la buprénorphine (3,4 décès/1000 sujets exposés à la méthadone versus 0,5 décès/ 1000 sujets exposés à la buprénorphine) ;
 - les décès liés à la méthadone co-dominante augmentent, impliquant la cocaïne, l'héroïne et depuis quelques années la prégabaline.

III. Selon le dispositif OPPIDUM 2021 (chez les usagers des CSAPA⁴, CAARUD⁵),

On note :

- une augmentation des sujets ayant déclaré la méthadone comme le 1er produit consommé ;

⁴ Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

⁵ Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

- que la méthadone est obtenue illégalement par 13% des sujets ;
- des consommations associées d'héroïne, de prise concomitante d'alcool et de cocaïne/crack importantes avec le niveau le plus haut en 2021 pour la cocaïne (23% des consommateurs de méthadone) et la prise concomitante d'alcool (24%) ;
- quelques cas rapportés d'injection et de sniff de méthadone ;
- l'augmentation de la diffusion de naloxone prête à l'emploi auprès des consommateurs de méthadone (30% en ont à disposition *versus* 24% en 2020 et 16% en 2019) mais celle-ci reste insuffisante.

Les données d'addictovigilance sont complémentaires du suivi de pharmacovigilance de la méthadone (2012-2022) qui mettait en avant :

- La survenue de syndrome de sevrage, surdoses et décès chez des patients traités
- interactions médicamenteuses à risque de complications cliniques avec de nombreux médicaments.

IV. Faits marquants de la littérature, du contexte international et français

Une étude française réalisée auprès de médecins généralistes montre que seulement un tiers des médecins pensent que la buprénorphine est moins à risque d'overdose que la méthadone (8% pensent que la buprénorphine est plus à risque, 19% pensent qu'il y a le même risque, 40% ne savent pas) (Lepine et al 2021).

Aux Etats-Unis une augmentation des décès liés à la méthadone a été rapportée durant la crise sanitaire COVID 19 (Kaufman et al 2023, Kleinman et al 2023). D'après les données issues du « National Vital Statistics System », on observe une augmentation des décès liés à la méthadone : de 2762 décès cumulés rapportés sur 12 mois glissants en janvier 2020 à 3815 décès cumulés sur 12 mois glissants en mars 2021 ; soit + 38%. Néanmoins, le nombre de décès liés à la méthadone est très nettement inférieur aux décès liés aux opioïdes synthétiques (n=71 289 décès cumulés rapportés sur 12 mois glissants en janvier 2022) (Jones et al 2022). Certaines publications américaines relativisent l'augmentation des décès liés à la méthadone au regard de l'épidémie des décès liés aux fentanylloïdes et s'intéressent aux différentes mesures prises durant la crise sanitaire afin qu'elles soient maintenues pour faciliter l'accès aux MSO (Jones et al 2022, Welsh et al 2022). Néanmoins, l'American Academy of Addiction Psychiatry met en garde sur certains allègements au regard de la situation américaine au début des années 2000 (augmentation des décès liés à la méthadone en parallèle à l'augmentation de son utilisation dans la douleur) et de la situation française.

La situation française concernant la méthadone est différente de la situation américaine : en France, la méthadone est toujours la première substance impliquée dans les décès dans un contexte d'usage de drogue (devant l'héroïne, la buprénorphine, les autres opioïdes, la cocaïne). La politique de substitution aux opiacés mise en place en France a permis d'avoir un des taux de couverture en MSO le plus haut d'Europe grâce à la diversité de l'offre sanitaire, un accès facilité à la buprénorphine via les médecins généralistes et un accès encadré à la méthadone. Néanmoins, le nombre de consommateurs de buprénorphine diminue depuis plusieurs années.

Propositions du rapporteur

Face à l'augmentation des indicateurs de morbi-mortalité en particulier d'overdoses et de mésusage/usage détourné de la méthadone identifiés au cours de ce rapport, le rapporteur propose

- de mettre en place de nouvelles actions d'information sur la méthadone en faisant régulièrement de la pédagogie auprès des professionnels de santé et patients/usagers à partir de différents supports de communication (vidéos, flyers, outils pratique d'aide à la prise en charge...) avec des messages ciblés :
 - les spécificités pharmacologiques de la méthadone et leurs implications cliniques
 - les données d'addictovigilance
 - les nombreuses interactions avec la méthadone (substances connues pour allonger l'intervalle QT avec notamment la cocaïne, les antagonistes ou agonistes partiels opioïdes, les dépresseurs du système nerveux central en particulier gabapentinoïde, les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (dont quétiapine, cannabidiol...))

- les risques sanitaires graves (facteurs de risques, signes cliniques, conduite à tenir, etc.)
- la naloxone
- améliorer l'accessibilité et la diffusion de la naloxone à tous les patients (lors de l'instauration, chez les patients stabilisés, à l'arrêt, chez les consommateurs occasionnels) et la mise à disposition d'une spécialité ayant l'AMM chez l'enfant ;
- maintenir des conditions de prescription et de délivrance actuels de la méthadone qui sont en adéquation avec son niveau de « dangerosité » ;
- mettre à jour le RCP et les mesures additionnelles de réduction des risques (MARR) :
 - mieux identifier l'interaction avec la cocaïne + conduite à tenir,
 - rajouter une rubrique sur la naloxone,
 - le risque de surdose chez les patients traités,
 - apporter des précisions sur les conditions de prescription et de délivrance : sur la fréquence d'administration (nécessité d'une dispensation quotidienne au début du traitement et ensuite selon la situation clinique ; la dispensation de 28 jours de méthadone gélule doit rester exceptionnelle) ; sur les critères de stabilisation du traitement ;
- maintenir le suivi d'addictovigilance rapproché de la méthadone.

Discussion

Un membre du CSP propose qu'un focus soit fait dans le prochain rapport de suivi sur l'association méthadone + cocaïne et les risques rapportés avec cette combinaison qui sont vraisemblablement plus sévères. Le rapporteur de l'enquête méthadone pourra exploiter les données de la BNPV et se rapprocher du rapporteur de l'enquête cocaïne. Le rapporteur précise qu'un travail a été présenté au congrès SFPT⁶ en 2022 sur cette association à risque en comparant les cas méthadone seule avec les cas méthadone + cocaïne.

Un membre du CSP souligne la nécessité de suivre précisément le nombre de décès rapportés dans DRAMES liés à la prise de méthadone dont l'augmentation en 2020, confirmée en 2021 pourrait être en partie liée à l'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance (CPD) mises en place pendant la période COVID.

Un membre du CSP rappelle la méconnaissance des médecins généraliste sur la « dangerosité » de la méthadone par rapport à la buprénorphine haut dosage (BHD) (1/3 des médecins interrogés lors d'une enquête auprès de 1000 généralistes du réseau Sentinelles dont 87% a un patient avec un trouble de l'usage aux opiacés dans sa patientèle).

Il est important d'améliorer l'enseignement sur les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) et la prise en charge des dépendances aux opiacés pour tous les étudiants en médecine et pharmacie, même s'ils n'ont pas une spécialité en addictologie. L'intérêt de la mise à disposition de la naloxone devra également être enseigné.

Un membre du CSP précise que, comparé aux Etats-Unis, l'accès aux MSO est plus facile en France, les conditions de prescription et de délivrance (CPD) sont moins strictes (délivrance supervisée de méthadone aux Etats-Unis). En revanche, l'accès à la naloxone est plus important aux Etats-Unis (notamment lié à l'épidémie d'overdoses aux opioïdes à partir de 2000). La différence en termes d'incidence d'overdose entre les 2 pays doit également prendre en compte les différences de système de soins, plus accessibles et gratuits pour les usagers de drogues en France. Cependant, il y a actuellement en France une diminution du nombre de médecins qui s'engagent dans la prise en charge des patients avec des troubles de l'usage des opiacés. Il déplore également la non délivrance de la méthadone par certains pharmaciens dont le nombre semble augmenter. Il convient donc de nuancer la conclusion sur la « dangerosité » de la méthadone. Il faut tenir compte de ce que souhaite le patient. De plus, pour un certain nombre de cas rapportés avec la méthadone, il manque des informations pour interpréter de façon précise les signalements d'overdose (par exemple le contexte social, sujets SDF ou en dehors des soins pour diverses raisons...).

Un autre membre du CSP souligne que l'éducation thérapeutique de la population ayant des troubles de l'usage des opiacés est en baisse contrairement à d'autres populations atteints de maladie

⁶ Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

chronique, comme les diabétiques ou les personnes atteintes de maladie de Parkinson qui connaissent de mieux en mieux leur pathologie. Il semble important de la redéployer dans la population des usagers de méthadone.

Conclusions du CSP

Il est proposé que la mise à jour annuelle de l'enquête d'addictovigilance portant sur les spécialités à base de méthadone soit poursuivie.

Les résultats du prochain rapport pourraient être discutés en parallèle des données de l'enquête de pharmacovigilance.

Un focus sur les risques liés à l'usage de l'association méthadone/cocaïne sera fait dans le prochain rapport.

Des communications pourront être renouvelées sur les risques liés à la prise de méthadone.

Il est nécessaire d'améliorer la mise à disposition de la naloxone sur le territoire français.

2.2. Présentation des données de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) 2021

Numéro/type/nom du dossier	Présentation des données de l'enquête DTA 2021
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Non applicable
Expert(s)	CEIP-A Grenoble

Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Grenoble, rapporteur de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques, qui a coordonné et analysé les données.

Introduction

L'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier et quantifier les médicaments impliqués directement ou indirectement, d'évaluer leur dangerosité et d'analyser chaque année l'évolution du nombre de décès par médicament au cours du temps..

Mise en place en 2013, cette étude s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès. Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre des décès induits par les antalgiques, inclus dans une liste et transmettent les cas au CEIP-A de Grenoble. Il s'agit de la 9^{ème} année pour cette enquête.

Méthodologie de l'étude

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme remplie par les toxicologues experts. Sont inclus dans cette enquête DTA les décès pour lesquels au moins un antalgique est suspecté comme responsable du décès. A la différence de l'étude DRAMES⁷, le contexte suicidaire n'est pas une cause d'exclusion.

En revanche, un contexte d'abus ou de toxicomanie/usage de drogue est un critère d'exclusion.

Pour chaque cas transmis, l'imputabilité de chaque substance présente dans le sang est faite avec 4 niveaux différents (score d'imputabilité fort (niveau 1) à faible (niveau 4)). Le niveau le plus élevé prend en compte la concentration sanguine de la(des) substance(s) identifiée(s).

Résultats

⁷ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

En 2021, 146 dossiers ont été transmis par 27 experts issus de 18 structures hospitalières, privées ou de la police scientifique (vs 132 dossiers envoyés par 28 experts issus de 20 laboratoires en 2020). Parmi ces 146 dossiers, 141 dossiers ont été inclus (124 en 2020) et 5 dossiers ont été exclus (8 en 2020).

La grande majorité des 141 cas inclus sont des décès directement liés au produit (n=135 cas versus 117 en 2020), les 6 autres cas l'étant indirectement (versus 7 en 2020).

Parmi les 141 cas, les décès concernent 40% d'hommes et 60% de femmes. La moyenne d'âge est de 49,5 ans. Les cas sont majoritairement survenus au domicile (84%). Dans 53% des cas, l'existence de pathologies préexistantes au décès est mentionnée : pathologie douloureuse (28%) (ex : séquelles post traumatisme, fibromyalgie, douleurs rhumatologiques, etc.), pathologie « potentiellement mortelle » (8%) (ex : cancer, épilepsie), pathologie psychiatrique (67%) (dépression, schizophrénie, bipolarité, etc.)

Parmi les 135 cas de décès directement liés au(x) produit(s) analysé(s), il s'agit de décès toxiques sans autre précision dans 64%, d'un décès dans contexte suicidaire dans 35% (ratio hommes/femmes à 1), dans 1 cas d'un décès dans un contexte de traitement de fin de vie et dans 1 cas dans un contexte accidentel.

La grande majorité des décès (90%) est uniquement imputable à une cause toxique. Dans 10%, le décès est lié à une pathologie sans lien (par exemple cancer) ou à une pathologie avec lien (par exemple asthme et tramadol) mentionnées ou retrouvées à l'autopsie sans que l'on puisse exclure son rôle dans la survenue du décès.

Les faits marquants concernant les substances impliquées dans les décès en 2021 par rapport à 2020 sont :

- Le maintien d'un contexte suicidaire fréquent,
- le tramadol reste le médicament antalgique le plus fréquemment identifié parmi ces cas de décès (44%) suivi de la morphine (28%) en hausse, mais leur nombre est stable,
- la codéine et l'oxycodone sont à quasi égalité en troisième et quatrième position (17% et 16%) avec un nombre de décès rapportés stable,
- le paracétamol reste souvent impliqué mais pratiquement toujours en association avec un opiacé ou un opioïde, et le nombre de cas rapportés est stable,
- le nombre de décès par prégabaline, fentanyl, gabapentine, dihydrocodéine reste stable et faible.

Le nombre de déclarations est en augmentation par rapport à la huitième année de l'enquête DTA. Il est possible que la crise sanitaire liée au Covid-19 ait continué d'avoir un impact sur le contexte suicidaire qui reste élevé en 2021.

Au cours des 9 années de l'étude, on observe globalement une augmentation du nombre de décès rapportés avec paracétamol, tramadol et oxycodone et une tendance à la baisse pour la morphine et la codéine.

Discussion

Un membre du CSP précise que les centres antipoison sont encore beaucoup sollicités depuis 2020 pour des overdoses de paracétamol, pris dans des contextes suicidaires et notamment chez les adolescents. Ceci ne prend pas en compte les cas où les patients sont directement pris en charge au niveau des services de transplantation hépatique. Il serait intéressant de connaître les résultats de l'étude d'impact, chez les patients, suite à l'ajout récent des mentions de prudence sur le conditionnement des spécialités à base de paracétamol. Cependant, les résultats sont probablement difficiles à interpréter, en raison d'autres facteurs, pour expliquer cette hausse (influence des réseaux sociaux par exemple).

Un membre du CSP déplore le trop faible nombre de centres de la douleur en France. Certains patients en situation de douleurs très importantes en arrivent à prendre des doses massives d'antalgiques. La [plaquette de l'enquête DTA 2021](#) est disponible sur le site de l'ANSM.

Conclusions du CSP

Il est proposé que l'enquête DTA soit renouvelée pour l'année 2022. Il est nécessaire d'améliorer davantage sa couverture nationale.

2.3. Présentation des données de l'enquête Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances (DRAMES) 2021

Numéro/type/nom du dossier	Présentation des données de l'enquête DRAMES 2021
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Non applicable
Expert(s)	CEIP-A Grenoble

Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Grenoble, rapporteur de l'enquête DRAMES qui a coordonné et analysé les données.

Introduction

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de substances psychoactives dans un contexte d'abus de drogue, d'identifier les substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès chaque année.

Mise en place en 2002, l'enquête DRAMES s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès. Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires.

Méthodologie de l'étude

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme remplie par les toxicologues experts. Sont inclus dans DRAMES les décès répondant à la définition définie par l'EMCDDA (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) des « décès liés à la drogue ». Certains cas sont exclus de l'enquête, notamment les suicides, les décès dus à un tiers, les intoxications accidentelles chez l'enfant non dépendant, les décès dus aux accidents de la voie publique (AVP) de conducteurs ou passagers.

Les éléments obtenus permettent de classer chaque cas en décès direct (cause toxique seule ou avec pathologie associée) ou en décès indirect (cause indirectement liée aux substances). Un score d'imputabilité, avec 4 niveaux (niveau 1 fort à niveau 4 faible) est attribué vis-à-vis de chaque substance par rapport à la survenue du décès se basant sur la concentration sanguine de la(des) substance(s) identifiée(s) (ou dans d'autres matrices) permettant de hiérarchiser les substances entre elles (substances impliquées, substances identifiées).

Résultats

En 2021, 723 dossiers ont été envoyés (663 en 2020) par 44 experts issus de 23 structures hospitalières, privées ou de la police scientifique (vs 47 experts issus de 28 structures en 2020). Parmi ces 723 dossiers, 673 dossiers ont été inclus (619 en 2020) et 50 dossiers évalués ont été exclus (44 en 2020).

La grande majorité des 673 cas inclus sont des décès directs (n=627 cas, 93%), les 46 autres cas sont des décès indirects (proportions identiques à celles observées en 2020).

Parmi les 673 cas, les décès concernent 81% d'hommes et 19% de femmes. La moyenne d'âge est de 39,2 ans. Les antécédents médicaux des sujets sont renseignés dans 63% des cas. Parmi ces sujets, des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance sont rapportés dans 69% des cas, des pathologies associées dans 40% et un éthyilisme chronique dans 33% des cas

Le stade de l'abus est renseigné dans 43,5% des décès avec :

- 71% des sujets chez lesquels persiste un abus (intermittent ou permanent),
- 35% des sujets étaient en cours de traitement de substitution (67% sous méthadone, 28% sous buprénorphine haut dosage et 5% médicament non renseigné),
- 8 sujets sont décrits comme « naïfs » (première prise ou absence de prise récente de substances selon les données cliniques),
- 11 sujets étaient en cours de sevrage.

Parmi les 627 cas de décès directement liés aux produits, la grande majorité des décès est uniquement imputable à une cause toxique (n=569, 90,6%) ou « overdose » sans pathologie décelée à l'autopsie quand elle est réalisée (86% des cas). Une pathologie en lien avec le produit impliqué dans le décès toxique (par exemple infarctus du myocarde associé à la prise très récente de cocaïne) est retrouvée dans 56 cas (8,9%).

Les faits marquants concernant les substances impliquées dans les décès en 2021 sont :

- une stabilisation du nombre de décès liés à la méthadone (en valeur absolue d'où une baisse relative) et une légère baisse de ceux impliquant la buprénorphine (en valeur absolue et relative) avec une incidence des décès pour 1000 usagers qui reste en revanche constante pour la méthadone (3,4 décès / 1000 usagers) et 7 fois plus élevée qu'avec la buprénorphine (0,48 décès/ 1000 usagers),
- une augmentation très importante des décès liés à la cocaïne (n=196 en 2021 vs 140 en 2020) ainsi qu'une augmentation moins marquée des décès liés à l'héroïne (n=173 en 2021 vs 160 en 2020),
- une relative stabilité des décès liés au cannabis (n=42 en 2021 vs 32 en 2020),
- une stabilité des décès liés aux amphétamines (n=27 en 2021 vs 28 en 2020) avec toujours une prédominance de MDMA, 3 cas impliquant la méthamphétamine et une implication pour la première fois de la 4 fluoro-méthamphétamine (4-FMA),
- une stabilité des décès avec les nouveaux produits de synthèse (NPS), toujours majoritairement représentés par la 3-MMC et 4 molécules impliquées pour la première fois (4-chloromethylcathinone (4-CMC), 3,4-methylenedioxy-- α -pyrrolidinohexiophénone (MDPHP), MDMB-4en-PINACA (décès indirect), ethcathinone (décès indirect)),
- une stabilité des décès liés au GHB/GBL et à la kétamine,
- une baisse des décès liés à la prégabaline,
- une diminution des décès par opioïdes licites (hors médicaments de substitution aux opioïdes) (n=49 en 2021 vs 64 en 2020) dont en particulier une baisse de l'implication de l'oxycodone.

Discussion

Le rapporteur indique que les décès liés au cannabis sont probablement sous-estimés car sous transmis (seuls 1/2 à 1/3 des laboratoires les déclarent aux CEIP-A).

Un membre du CSP fait remarquer que le nombre de cas de décès liés à l'héroïne est plutôt en diminution par rapport aux années avant la mise en place des traitements de substitution aux opioïdes. Cette évolution est probablement liée au système de santé efficace avec l'accès facile aux médicaments de substitution aux opioïdes. Les mesures de réduction des risques doivent être maintenues et sont essentielles pour les patients.

La [plaquette de l'enquête DRAMES 2021](#) est disponible sur le site de l'ANSM.

17h50 : N Authier, L Girod quittent la séance

Conclusions du CSP

Il est proposé que l'enquête DRAMES soit renouvelée pour l'année 2022. De même que pour l'enquête DTA, la couverture nationale doit être la plus complète possible.

2.4. Bilan du mandat du CSP PSA 2019-2023

Présentation du bilan

Le bilan du mandat du CSP PSA de juillet 2019 à juillet 2023 est présenté par Nathalie RICHARD. Il a permis de récapituler tous les rapports d'addictovigilance (et parfois également ceux de toxicovigilance), présentés en séance, concernant les médicaments et les substances non médicamenteuses. Les différents votes soumis aux membres et les actions et mesures mises en place par l'ANSM, ces dernières années, ont également été rappelés.

Enfin, l'évolution du CSP PSA en 2 sous-formations restreintes SIMAD et EXPERTISE est rappelée. Ce nouveau fonctionnement sera mis en place à compter du nouveau mandat du CSP PSA 2023-2027.

Nathalie RICHARD rappelle qu'il s'agit de la dernière séance de ce mandat 2019-2023. Elle remercie chaleureusement tous les membres pour leur collaboration et les échanges constructifs durant ces 4 années, toujours au service de la santé publique.

3. Retour d'informations

3.1. Point d'étape sur l'expérimentation du cannabis à usage médical

Le sujet n'a pas été présenté.

Informations disponibles sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>