

Direction de la Surveillance
Personne en charge : Charlotte PION

Comité Scientifique Permanent PSYCHOTROPES, STUPEFIANTS ET ADDICTIONS (PSA)

Formation restreinte EXPERTISE

Séance du 02/04/2024

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
1.2	Ordre du jour	Pour information
2	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant les nouveaux opioïdes de synthèse benzimidazolés Données jusqu'au 31/12/2023	Pour avis
2.2	Présentation de la mise à jour de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le tramadol Données du 01/01/2022 au 31/12/2022	Pour discussion
2.3	Présentation de la mise à jour de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le fentanyl transdermique Données du 01/01/2020 au 31/12/2022	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visiocon férence	Absent / Excusé
MEMBRES				
ALIX Marie-Alix	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BALANA Marie-Laurence	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BATISSE Anne	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTIN Célian	Représentant CEIP-A (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Représentante CEIP-A (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CARTON Louise	Représentante CEIP-A (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE HARO Luc	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	Expert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAULIER Jean-Michel	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GHEHIOUECHE Farid	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAUREAU Pascal	Expert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	Représentant CEIP-A (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICALLEF-ROLL Joëlle	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAILLOU Virginie	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

EXPERTS INVITES

EIDEN Céline	CEIP-A co-rapporteur pour le sujet fentanyl transdermique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FRAUGER Elisabeth	CEIP-A relecteur pour le sujet fentanyl transdermique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT	CEIP-A relecteur pour le sujet tramadol	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUSSIN Anne	CEIP-A rapporteur pour le sujet tramadol	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
LAFORST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice du projet cannabis médical Modératrice de la formation restreinte Expertise	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pôle Sécurisation – PS				
CHOULIKA Sophie	Evaluatrice référente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pilotage – PP				
PION Charlotte	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du Signal - PGS				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 2 : Antalgie, Anesthésie, Rhumatologie, Médicaments des addictions				
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HABIB-HANAWI Dina	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur a vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour. Aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

1.2. Ordre du jour

L'ordre du jour est annoncé.

2. Dossiers thématiques

2.1. Présentation de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant les nouveaux opioïdes de synthèse benzimidazolés - Données jusqu'au 31/12/2023

Laboratoire(s)	/
Direction médicale médicament concernée	/
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation
Expert	CEIP-A de Lyon

Présentation du dossier

Les données de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant les nouveaux opioïdes de synthèse benzimidazolés (NOSB) analysées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance (CEIP-A) de Lyon sont présentées par le relecteur du CEIP-A de Bordeaux.

Introduction

Les nitazènes et la brorphine sont des molécules de structure-mère « benzimidazole », dotées de propriétés opioïdes et ayant récemment émergé parmi les Nouveaux Opioïdes de Synthèse benzimidazolés (NOSB).

En France, après un cas isolé en 2021, l'année 2023 a vu les signalements relatifs aux dérivés nitazènes se multiplier, avec notamment 2 clusters d'intoxications en Occitanie et sur l'île de la Réunion, à l'origine de plusieurs signalements marquants.

Une enquête nationale d'addictovigilance relative aux NOSB a par conséquent été ouverte par l'Agence.

Méthode

Cette enquête repose sur les données d'addictovigilance colligées jusqu'au 31/12/2023 (sans limite inférieure de date) par les 13 CEIP-A. Ont ainsi été collectés et analysés les notifications spontanées (NOTS), les divers autres signaux (DIVAS) et les résultats des enquêtes pharmaco-épidémiologiques d'addictovigilance annuelles des CEIP-A.

L'évaluation s'est également appuyée sur une revue de la littérature médico-scientifique.

Enfin, toute autre source d'information nécessaire à la constitution de ce rapport a été prise en compte : littérature « grise », données de prévalence nationales et internationales le cas échéant et données réglementaires notamment.

Résultats et discussion du rapporteur

Après un focus sur les cas d'intoxications et de décès rapportés en Europe et notamment en Irlande, Royaume-Uni, Lettonie et Estonie, le rapporteur indique qu'au 31 décembre 2023, 9 dérivés nitazènes étaient placés sous surveillance intensive par l'OEDT¹ (13 substances au 25 mars 2024).

A la date du 31/12/2023 sur le territoire français, 12 dossiers impliquant un dérivé nitazène ont été rapportés au réseau d'addictovigilance, dont un décès. Tous les dossiers datent de 2023 sauf un cas survenu en 2021 (avec du métonitazène). Aucun cas n'a été rapporté avec la brorphine.

Tous les patients sont de sexe masculin, adultes avec un âge médian de 39 ans [20-42].

Ils ont tous (sauf trois pour lesquels il n'y a pas d'information) des antécédents d'abus ou de dépendance à d'autres substances psychoactives, parmi lesquels 5 d'entre eux à d'autres opiacés/opioïdes. Les notifications concernent majoritairement des intoxications aiguës (n=11/12). La symptomatologie est détaillée dans 10 cas. En aigu, les dérivés nitazènes sont à l'origine d'un syndrome opioïde typique, associant altération de la vigilance, dépression respiratoire et myosis.

Plusieurs dérivés nitazènes ont été déclarés, détectés ou formellement identifiés :

- en 2021 : métonitazène
- en 2023 : isotonitazène, protonitazène et protonitazépyne
- toujours en 2023 : dérivé(s) de type nitazène détecté(s) mais non encore identifié(s)

Les voies d'administration rapportées sont diverses : injectable intraveineuse, nasale (y compris l'instillation de liquide), inhalée ou respiratoire ou encore rectale, conformes aux données de la littérature.

¹ Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

Si une confirmation analytique a pu avoir lieu dans la majorité des cas sur le produit consommé (8/12) et/ou dans les fluides biologiques (5/12), il est à noter que :

- elle peut être incomplète, avec identification d'un dérivé de la famille des nitazènes sans pouvoir préciser sa nature, du fait d'un manque de standards ;
- elle peut faire défaut dans les fluides biologiques alors même que le dérivé nitazène a été identifié sur le produit consommé ; ceci peut s'expliquer par des concentrations résiduelles trop basses pour pouvoir être détectées, en lien avec une faible quantité consommée ou un délai de prélèvement trop long.

Parmi les notifications d'intoxication aiguë, la notion d'une utilisation de l'antidote naloxone est rapportée dans 7/10 cas d'intoxication aiguë, avec une efficacité partielle voire une absence de réponse chez 3/7 patients et une réapparition des symptômes ou une « courte durée d'action » de l'antidote chez 2/7 patients.

Pour finir, le relecteur rappelle :

- Les propriétés pharmaco-toxicologiques des NOSB qui sont des composés à risque d'overdose grave, avec un potentiel addictogène ;
- La circulation sous des présentations/dénominations multiples, avec des profils d'usagers variés, avec un risque élevé de consommation à l'insu des usagers ;
- L'apparition rapide et régulière sur le marché de nouvelles molécules, avec des difficultés d'identification analytiques qui entrave la veille sanitaire ;
- En raison notamment de la puissance des NOSB, le potentiel besoin de répéter l'administration de naloxone, comme antidote ;
- Le besoin de diffusion large de la naloxone à emporter pour les usagers.

Conclusions du rapporteur

Compte-tenu de ces éléments, le rapporteur propose de mettre en œuvre les actions suivantes :

1. Sensibilisation des structures (notamment d'aide médicale d'urgence) recevant de potentiels patients à leur existence et leurs propriétés pharmacologiques ;
2. Sensibilisation des structures spécialisées en addictologie (notamment CAARUD²) recevant de potentiels usagers à leur existence et leurs propriétés pharmacologiques ;
3. Promotion de la détection des NOSB en vue d'améliorer la veille sanitaire ;
4. Rappel de l'existence et de l'intérêt de la naloxone « à emporter », à visée de réduction des risques ;
5. Classement de l'ensemble des dérivés nitazènes sur la liste des stupéfiants ;
6. Poursuite de la surveillance et notamment de l'émergence d'autres benzimidazolones *brorphine-like*.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- la détection et le dosage de ces produits : il a été rappelé que d'un point de vue analytique, certaines molécules sont difficilement détectables. De ce fait, une sous-estimation de leur présence sur le territoire est possible.

Ces substances sont présentes dans des produits variés, les usagers peuvent également en consommer à leur insu.

Lorsque les effets rapportés ou ressentis sont différents de ceux attendus, les centres d'addictovigilance doivent être informés. La mise en place de recueils d'échantillons biologiques, voire de produit, est

² Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

indispensable, *via* le recours au dispositif SINTES³ de l'OFDT⁴. Il est important que les laboratoires de toxicologie puissent également acheter les étalons pour pouvoir doser ces molécules.

- Concernant la naloxone : elle est efficace et constitue l'antidote de ces produits, Cependant au vu de la puissance pharmacologique de certaines substances, il est parfois nécessaire de renouveler la dose jusqu'à 3 fois. Il est important de communiquer ces éléments aux urgentistes.

Il est notamment proposé de mettre des kits de naloxone à disposition dans des distributeurs et engager les patients à la culture du signalement. Les représentants des usagers (ASUD⁵ ou Technoplus) pourraient aider à mettre en œuvre ces actions de signalement.

En plus des professionnels de santé, les pompiers, les usagers, les familles devront également être informées de la mise à disposition de naloxone, notamment en prévision des jeux olympiques et paralympiques de cet été.

Un membre du CSP a précisé que la prise en charge des spécialités à base de naloxone délivrées en pharmacie ne pourra se faire que conformément à la prescription. Il encourage les médecins à prescrire plusieurs boîtes, car dans le cas contraire, le patient devra payer les autres boîtes demandées.

Il est précisé que le communiqué du réseau des CEIP-A sur les nitazènes de décembre 2023 sera ajouté dans le rapport. <https://addictovigilance.fr/rapports/communique-circulation-des-nitazenes-nouveaux-opioides-de-synthese-et-risque-pour-les-usagers/>

Conclusions et avis du CSP

Après discussion collégiale, l'avis du CSP PSAEX a été sollicité sur la question suivante et a fait l'objet d'un vote :

Etes-vous favorable à l'inscription sur la liste des stupéfiants de la famille des nitazènes benzimidazolés ?

Votes	
Nombre de votants	15
Nombre d'avis favorables	15 ⁶
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Les membres du CSP PSAEX sont favorables à l'unanimité au classement sur la liste des stupéfiants de la famille des nitazènes benzimidazolés.

Conclusions

Les membres du CSP PSAEX rendent un avis favorable à l'unanimité au classement sur la liste des stupéfiants de la famille des nitazènes benzimidazolés.

Les membres sont également favorables à :

³ Système d'Identification National des Toxiques Et Substances

⁴ Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

⁵ Association auto-support et réduction des risques des usagers de drogues

⁶ **Question 1. « POUR »** : ALIX Marie-Alix, BALANA Marie-Laurence, BATISSE Anne, CARTON Louise, DAVELUY Amélie, DE HARO Luc, GAULIER Jean-Michel, GUEHIOUECHE Farid, GILANTON Marie-Madeleine, JAUFFRET-ROUSTIDE Marie, MICALLEF-ROLL Joëlle, MICHEL Laurent, PAILLOU Virginie, PEYRIERE Hélène, PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle.

- Une communication à l'ensemble des usagers, grand public, médecins, services d'urgences, pompiers, centres antipoison, structures spécialisées de prise en charge des usagers et sans attendre le potentiel classement sur la liste des stupéfiants, en raison d'un risque avéré pour la santé publique ;
- Rappeler l'efficacité de la naloxone sur les intoxications à ces produits (avec parfois plusieurs doses nécessaires) ;
- Rappeler l'intérêt de la détection analytique auprès des structures d'analyse (tests de dépistage d'urgence) ;
- La poursuite de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant les nouveaux opioïdes de synthèse benzimidazolés.

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Lyon

2.2. Présentation des données de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le tramadol - Données du 01/01/2022 au 31/12/2022

Laboratoire(s)	ALMUS FRANCE, ARROW GENERIQUES, EUGIA PHARMA, BIOGARAN, THERABEL LUCIEN PHARMA, CRISTERS, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, EVOLUPHARM, KRKA, HCS, LABORATOIRE XO, CHAIX ET DU MARAIS, EXPANSCIENCE, LABORATOIRES FRILAB, LABORATOIRES GRUNENTHAL, MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG, SANDOZ, SANOFI AVENTIS FRANCE, TEVA SANTE, MEDA PHARMA, VIATRIS SANTE, ZYDUS FRANCE
Direction médicale médicament concernée	DMM2 / Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, rhumatologie, médicaments des addictions
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation
Expert	CEIP-A de Toulouse

Présentation du dossier

Les données de la mise à jour de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le tramadol sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse.

Introduction

L'enquête annuelle d'addictovigilance du tramadol, effectuée depuis 2010, a mis en évidence une augmentation régulière des usages problématiques, marquée par les troubles sévères de son usage et des décès. Deux profils d'usagers problématiques ont été distingués : les patients traités par le tramadol pour la douleur et les personnes l'utilisant pour ses effets psychoactifs. Le tramadol est notamment

utilisé de manière détournée pour lutter contre les symptômes de sevrage, en auto-médication pour des symptômes d'anxiété ou de dépression, ou pour un usage récréatif.

Une communication régulière sur ces données a été effectuée par le réseau français d'addictovigilance et par l'ANSM et a été renforcée par des mesures réglementaires qui ont modifié le RCP⁷ des médicaments contenant du tramadol, avec une limitation de la durée de prescription à 12 semaines à partir du 15 avril 2020.

La synthèse des données d'addictovigilance de 2020 puis de 2021 a mis en évidence une augmentation de l'usage détourné des médicaments à base de tramadol pour ses effets psychoactifs chez des personnes plus jeunes avec une augmentation de l'abus et une augmentation de son obtention illégale. L'objectif de l'enquête portant sur l'année 2022 était d'apporter des données actualisées d'addictovigilance pour optimiser la communication auprès des professionnels de santé et le grand public, s'inscrivant dans le contexte de la commercialisation à venir de tailles réduites de conditionnements des médicaments à base de tramadol.

Méthode

Les sources de données analysées dans ce rapport sont les notifications au réseau d'addictovigilance (NotS), les divers autres signaux (DivAS), les outils spécifiques de ce réseau (OSIAP⁸, OPPIDUM⁹, DRAMES¹⁰, DTA¹¹ et Soumission Chimique), les déclarations aux laboratoires pharmaceutiques, les données de vente (GERS¹²) et enfin, les données de la littérature.

Résultats et discussion du rapporteur

Les ventes annuelles de l'ensemble des spécialités de tramadol (-4% en 2022 soit -2% pour le tramadol seul et -5% pour le tramadol associé au paracétamol) continuent de diminuer. Dans ce contexte, la part des NotS concernant le tramadol s'est stabilisée autour de 4% depuis 2019 (4,2% en 2022 avec 222 NotS).

La proportion des personnes détournant du tramadol à des fins psychoactives (78%) n'a pas varié depuis 2020. Dans ce groupe, la part des jeunes adultes (18-25 ans) s'est stabilisée (25%) ainsi que celle des mineurs (10%).

La proportion des sujets consommateurs de tramadol dans l'enquête OPPIDUM 2022 est de 1,1%, semblable à l'année précédente.

La proportion des décès impliquant le tramadol dans les enquêtes DRAMES et DTA 2021 a également peu varié depuis l'année précédente (2,1% en 2022 vs 2,5% dans DRAMES (en deuxième position des antalgiques opioïdes derrière la morphine) et 44% vs 47% dans DTA avec 5% de mineurs (le tramadol reste en première position des antalgiques opioïdes depuis 2013).

Comme en 2020, la proportion de l'usage du tramadol dans les cas de soumission chimique vraisemblable est de 10% (8 cas vs 6 cas en 2020).

L'augmentation de l'obtention illégale du tramadol est objectivée par l'augmentation du nombre de DIVAS le mentionnant (41 DIVAS au total en 2022) et surtout par les données de l'enquête OSIAP avec un nombre de fausses ordonnances passant de 364 à 443 entre 2021 et 2022 pour un nombre total d'ordonnances falsifiées n'ayant que très peu augmenté (2639 vs 2579). Le tramadol a atteint la deuxième place des substances retrouvées sur les fausses ordonnances de l'enquête OSIAP (derrière le paracétamol) avec 17% des ordonnances contenant du tramadol.

L'analyse des NotS objective la poursuite de l'augmentation de la proportion de personnes avec abus de tramadol (au-delà de 400 mg/j) dans le groupe des personnes faisant un usage détourné à des fins psychoactives (25% en 2020, 35% (n=58) en 2021 et 43% (n=75) en 2022).

⁷ Résumé des Caractéristiques du Produit

⁸ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁹ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

¹⁰ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

¹¹ Décès Toxiques par Antalgiques

¹² Groupement d'intérêt économique – Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques

Le nombre de cas de convulsions parmi les personnes avec usage détourné de tramadol a doublé par rapport à 2021 (14 (8%) en 2022 vs 7(4%) en 2021).

Depuis 3 ans, les femmes sont majoritaires à consommer le tramadol dans le cadre d'un abus (53% en 2022). La part des femmes augmente également dans l'enquête OPPIDUM et représente 56% des consommateurs de tramadol dans l'enquête 2022.

En 2022, une augmentation de cas de souffrance à l'arrêt de tramadol est observée dans OPPIDUM. Enfin, les données annuelles de cette enquête mettent en exergue une augmentation du tramadol en tant que première substance psychoactive consommée et première substance ayant entraîné une dépendance.

Conclusions du rapporteur

Le rapporteur rappelle les mesures récentes mises en place : la communication des données d'addictovigilance auprès des sociétés savantes (avril 2023) et la commercialisation de conditionnements de petites tailles (10 ou 15 comprimés/gélules par boîte) (décembre 2023).

Une communication pour accompagner la mise à disposition de ces nouveaux conditionnements de petite taille est à venir (début avril 2024).

De plus: une communication a été relayée via les logiciels de prescription et de délivrance (Vidal vigie) en parallèle de l'actualité.

Les [recommandations de la HAS sur le bon usage des médicaments opioïdes](#) (mars 2022) devraient être rappelées :

- le traitement opioïde doit résulter d'une décision médicale partagée entre le médecin et le patient ;
- pour les douleurs aiguës, prescription limitée à 14 jours et ensuite revoir le patient en consultation et une coopération pluriprofessionnelle entre les médecins hospitaliers et les acteurs de soins de santé primaires (médecins et pharmaciens) est indispensable ;
- à la sortie des urgences ou d'un court séjour à l'hôpital, seuls les opioïdes à libération immédiate sont recommandés, à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte (2 à 3 jours).

Note post-CSP : Ces recommandations ont été rappelées dans [l'actualité du 10 avril 2024](#).

Enfin, la rapporteure souhaite une synthèse annuelle des données d'addictovigilance indispensable pour le choix et l'adaptation des mesures et recommandations concernant le tramadol.

Discussion en CSP :

Les discussions ont porté sur :

- la prescription du tramadol : des membres ont rappelé, au vu du risque « opioïde » lié au tramadol la nécessité de réévaluer le besoin et le dosage du tramadol à chaque prescription, et l'accompagnement des patients pour arrêter leur traitement, le cas échéant ; il a également été demandé que les prescripteurs expliquent à leurs patients les potentiels signes d'une dépendance au tramadol ;

- concernant les documents de bon usage : dans la mesure où il n'y pas d'assise réglementaire car pas de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) pour le tramadol, il est important de demander aux laboratoires de mettre à disposition un document ou guide de bon usage du tramadol. Ce travail commun devra être demandé de nouveau aux laboratoires ;

- concernant les effets du tramadol : un membre du CSP a rappelé le risque de potentialisation des effets du tramadol s'il existe une polyconsommation de substances psychoactives, dont l'alcool.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP PSAEX sont favorables à :

- La mise à jour annuelle de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le tramadol ;
- La communication de l'ANSM concernant notamment les conditionnements de petites tailles ;

Note post-CSP : elle a été publiée [ici](#) le 10 avril sur le site de l'ANSM et relayée aux différentes parties prenantes par mailing, sur les réseaux sociaux et dans la presse grand public ;

- La communication de l'ANSM concernant le dossier thématique « douleur » (publication prévue d'ici quelques semaines) ;
- Rétérer la demande auprès des industriels de mise en œuvre d'un document ou guide de bon usage du tramadol.

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Toulouse

2.3. Présentation de la mise à jour de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le fentanyl transdermique - Données du 01/01/2020 au 31/12/2022

Laboratoire(s)	ARROW, BIOGARAN, EG LABO, LAVIPHARM, JANSSEN-CILAG, SANDOZ, TAKEDA, TEVA SANTE, VIATRIS, ZENTIVA
Direction médicale médicament concernée	DMM2 / Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, rhumatologie, médicaments des addictions
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation
Expert	CEIP-A de Montpellier

Présentation du dossier

Les données de la mise à jour de l'enquête nationale d'addictovigilance du fentanyl transdermique sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A) de Montpellier.

Introduction

Une enquête nationale d'addictovigilance a été mise en place par l'ANSM depuis avril 2016.

Pour rappel, les dispositifs transdermiques à base de fentanyl sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères et rebelles aux autres antalgiques opioïdes. Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite.

Un premier rapport, présenté par le CEIP-A de Nancy avait analysé les données de 2010 à 2015. Même si le nombre de cas d'abus/dépendance identifiés restait faible (n=147) pour une période d'étude de 6 ans, ces résultats étaient préoccupants, notamment en raison des décès où le fentanyl était la seule substance responsable. Le rapporteur avait également signalé la commercialisation de plusieurs spécialités à base de fentanyl avec des quantités totales initiales et résiduelles de principe actif qui différaient d'une spécialité à l'autre avec un risque de toxicité d'autant plus majoré en cas de mésusage de certaines spécialités.

Un deuxième rapport avait été réalisé sur les données de 2016 à 2019. Les problématiques identifiées ainsi que le profil des usagers présentant une consommation problématique de fentanyl patch étaient très proches de ceux du précédent rapport.

En septembre 2021, des signalements marquants signalant des fraudes pour l'obtention de spécialités dont la teneur en fentanyl est supérieure à d'autres génériques et des pratiques émergentes d'extraction et d'injection du contenu de patches ont été remonté par différents CEIP-A (Caen, Nantes, Nancy).

L'analyse présentée concerne la mise à jour des données d'addictovigilance pour la période 2020-2022.

Méthode

Les sources de données analysées dans ce rapport sont les cas (notifications ou NotS et divers autres signaux ou DivAS) notifiés au réseau des CEIP-A ainsi qu'aux laboratoires entre le 01/01/2020 et le 31/12/2022, les données des outils annuels spécifiques d'addictovigilance (OPPIDUM¹³, SOUMISSION CHIMIQUE, OSIAP¹⁴, ASOS¹⁵, DRAMES¹⁶ et DTA¹⁷), les données de vente (GERS¹⁸) et les données issues de la littérature.

Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période d'analyse allant de janvier 2020 à décembre 2022, le nombre de boîtes vendues est quasi stable, avec une légère prédominance des génériques (57,8%) *versus* le princeps.

Entre 2020 et 2022, 109 signalements d'addictovigilance ont été retenues (57 NotS et 52 DIVAS). Les NotS sont considérées comme graves dans 59,6%, incluant des signes de surdoses pour 13 cas (25,5%) et 1 décès.

Dans toutes les NotS, un trouble de l'usage est rapporté.

Concernant les mésusages, un détournement de la voie d'administration est rapporté dans 35% des cas (orale n=14 ; injectable n=6 ; fumée n=2).

Une modification des modalités d'obtention (chevauchement, ...) est rapportée dans 45,6% des cas et des comportements de transgression (modalités d'obtention, associations à d'autres substances psychoactives) dans 37,2% des cas.

Le patch de fentanyl est obtenu par prescription médicale dans 53,1% des cas.

Ces NotS concernent majoritairement des hommes (74%).

L'âge moyen est de 44,5 ans, *versus* 51 ans sur la précédente période étudiée (2016-2019).

Des antécédents de conduites addictives sont précisées dans 61,4%.

Concernant les effets recherchés, deux profils d'usagers se distinguent :

- (1) un profil avec recherche d'effet antalgique : il s'agit de femmes (54,5%), plus âgées (53,8 ans)
- (2) un profil avec recherche d'effets psychoactifs : il s'agit d'hommes (77%) âgés en moyenne de 48 ans : ce profil est en augmentation par rapport aux précédentes évaluations (28% *versus* 10%).

Des substances psychoactives concomitantes sont mentionnées dans 31 notifications. Les médicaments associés sont principalement d'autres antalgiques (61%), des traitements de substitution aux opioïdes (29%), des benzodiazépines (22.5%), de la prégabaline (n=2) et du méthylphénidate (n=1). Une substance non médicamenteuse est associée dans 8 cas (26%) : cocaïne, cannabis et

¹³ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

¹⁴ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

¹⁵ Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

¹⁶ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

¹⁷ Décès Toxiques par Antalgiques

¹⁸ Groupement d'intérêt économique - Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques

héroïne. La part de l'association aux substances non médicamenteuses augmente par rapport à la précédente évaluation (26% *versus* 7,5%).

Concernant l'enquête OSIAP, le nombre total d'ordonnances falsifiées concernant le fentanyl transdermique reste faible par rapport au total des ordonnances recueillies (2,9% par rapport au nombre total d'OSIAP). Concernant les usagers, par rapport à la précédente analyse, il est à noter une diminution de la moyenne d'âge des usagers et de la part des hommes.

Dans l'enquête ASOS, le pourcentage de sujets inclus et consommant du fentanyl transdermique diminue passant de 39% en 2019 à 30,4% en 2022. Sur la période analysée, on note une légère diminution des indications en rhumatologie et une augmentation des indications en cancérologie qui redevient la première indication de ces spécialités. Par ailleurs, une augmentation des indications « autres » est également observée.

Dans l'enquête OPPIDUM, 5 signalements de l'usage de fentanyl transdermique ont été retrouvés sur la période 2020-2022. Il s'agit de 3 hommes et 2 femmes âgés de 55 ans à 68 ans. Il y a donc peu de signalement de l'usage ou du mésusage de fentanyl dans OPPIDUM : 1 à 2 cas par an sur la période. Ces sujets sont plus âgés que la moyenne des sujets inclus (60,4 ans *versus* 35 ans). Dans 1 cas sur 5, un abus peut être suspecté (achat par *deal*, effet positif recherché, association à du sulfate de morphine).

Concernant l'enquête DRAMES, entre 2019 et 2021, les dispositifs transdermiques à base de fentanyl ont été identifiés dans 5 dossiers (*versus* 7 décès pour la période 2015 à 2018) : ils concernaient 3 hommes et 2 femmes (moyenne d'âge 36 ans, écart : 28-44 ans). Dans 1 cas, le fentanyl était la seule substance identifiée. Dans les autres cas, la substance associée au fentanyl, responsable du décès était la cocaïne ou son métabolite (n=2), de la méthadone (n=2).

Concernant l'enquête DTA, entre 2019 et 2021, les dispositifs transdermiques à base de fentanyl ont été identifiés dans 5 cas (4 femmes et 1 homme (moyenne d'âge 58 ans écart : 51-74 ans), *versus* 9 décès pour la période 2015 à 2018. Dans 2 cas, le fentanyl était la seule substance suspecte. Dans les autres cas, les substances associées au fentanyl responsables du décès étaient de la méthadone avec de la venlafaxine et des benzodiazépines (n=1) de la prégabaline et du tramadol (n=1), de la morphine et de la cyamémazine (n=1).

Dans une étude récente¹⁹ sur l'évaluation du Doctor-Shopping, celui-ci a augmenté pour les opioïdes, dont le fentanyl toutes formes (de 0,83 à 1,34%). La quantité de Doctor-shopping a également augmenté pour le fentanyl toutes formes : +71%, de 0,7 à 1,2 DDD²⁰/100 000 habitants/jour entre 2010 et 2019.

Enfin, le rapporteur indique une augmentation à partir de 2021 du nombre d'usagers utilisant le fentanyl patch en injection signalé par la salle de consommation à moindre risque (SCMR) de Strasbourg, avec une persistance de sa consommation en 2022 ; le fentanyl était le premier opioïde injecté après la cocaïne.

Conclusions du rapporteur

Les propositions du rapporteur sont les suivantes :

- Poursuivre l'enquête nationale à un rythme de 3 ans sauf si des éléments critiques apparaissent ;
- Mettre en place une étude sur les données de l'Assurance maladie pour investiguer les problématiques de chevauchement ou de surconsommation dans la population générale ;
- Communiquer sur la place de la naloxone lors de suspicion de mésusage de fentanyl.

¹⁹ Analyse nationale (Megadose) Soeiro et al. (2023)

²⁰ Defined daily dose

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

Concernant la quantité de fentanyl en fonction des spécialités : Il existe une différence de taille des patchs (en cm²) entre les différentes spécialités (princeps et génériques également) et par conséquent de la quantité totale de fentanyl (en mg) contenue dans le patch.

Concernant la naloxone, l'ANSM s'est également rapprochée d'un laboratoire pour l'encourager à commercialiser sa spécialité et actualiser l'offre thérapeutique. Une communication est disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/actualites/surdosage-et-overdose-dopioïdes-point-sur-loffre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france>

De plus, une nouvelle communication est à venir pour rappeler l'intérêt de l'usage de la naloxone.

Concernant les mises à jour de l'information produit : suite à l'évaluation européenne des données de sécurité d'emploi (PSUSA²¹) du fentanyl transdermique, plusieurs mises à jour de l'information produit (RCP, notice) ont eu lieu. En 2021, plusieurs modifications ont été faites, dans le RCP²² (section 4.5) et de la notice (section 2) pour ajouter l'effet additif des gabapentinoïdes sur la dépression du système nerveux central. En 2022, d'autres modifications du RCP (sections 4.2, 4.4 et 4.8) ont été effectuées pour minimiser davantage le risque de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes. La notice du produit a été mise à jour (sections 2, 3 et 4) ; dans le RCP (section 4.9) a été ajouté la leucoencéphalopathie toxique comme symptôme possible d'un surdosage en fentanyl. Enfin, il a été précisé que des conditions de stockage sûres sont nécessaires et enfin, un avertissement a été ajouté sur l'emballage extérieur concernant l'utilisation et l'ingestion accidentelles du fentanyl (section 4.4 du RCP et sections 2 et 5 de la notice).

Le rapporteur de l'enquête a demandé si les patients et les professionnels de santé (infirmiers par exemple) savent qu'ils doivent rapporter à la pharmacie les patchs usagés et également ceux qui n'ont pas été utilisés.

Un membre du CSP a indiqué qu'une bonne proportion des patients le fait, mais pas la totalité des patients à qui du fentanyl a été délivré.

Il a été discuté de la place du fentanyl transdermique, comme premier produit consommé, dans la salle de consommation de Strasbourg et de la nécessité de continuer à surveiller son utilisation.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP PSAEX sont favorables à :

- la poursuite l'enquête nationale d'addictovigilance triennale (prochaine période allant du 01/01/2023 au 31/12/2025), sauf si des éléments critiques apparaissent.

A noter que :

Un appel à candidature portant sur la surveillance de la prescription et de l'usage des antalgiques en France est en cours [Appel à candidatures 2024 - EPI-PHARE](#).

Une étude Epiphare portant sur « Evaluation des trajectoires des utilisateurs de médicaments à haut potentiel d'abus : incidence de l'abus et impact sur la morbi-mortalité » est en cours, les résultats sont attendus pour décembre 2024 et portent notamment sur le fentanyl.

²¹ Periodic Safety Update Single Assessment

²² Résumé des Caractéristiques du Produit



Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Montpellier