



Le rôle des Centres d'Addictovigilance (CEIP-A) dans la détection et la prévention du mésusage des médicaments

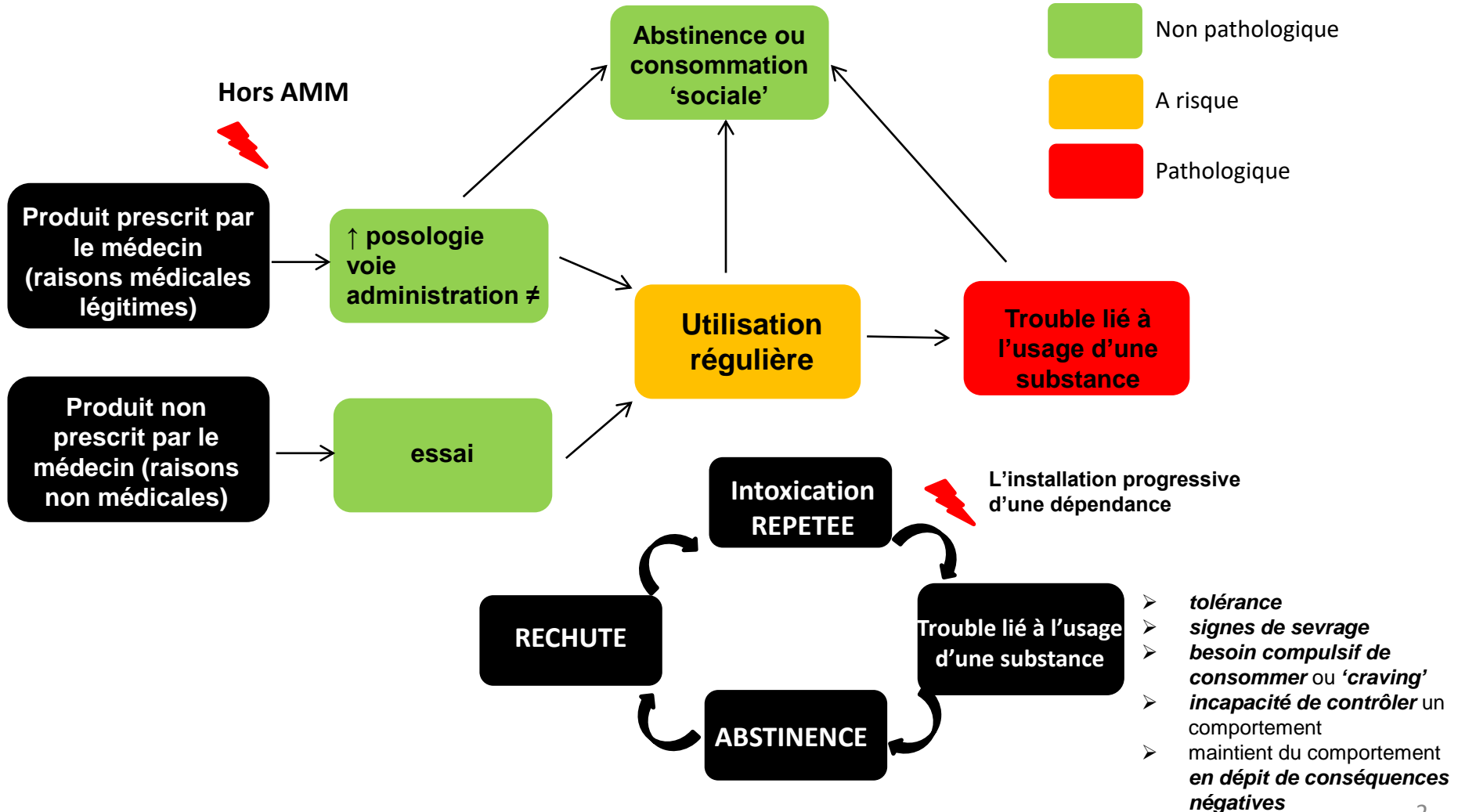
Juliana TOURNEBIZE et Valérie GIBAJA

ceip@chru-nancy.fr

APHAL – Formation
Formation Jeudi 11 et 18 mars 2021

Mésusage des médicaments : définition et conséquences

MESUSAGE : utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (article R.5151-152 du code de la santé publique)

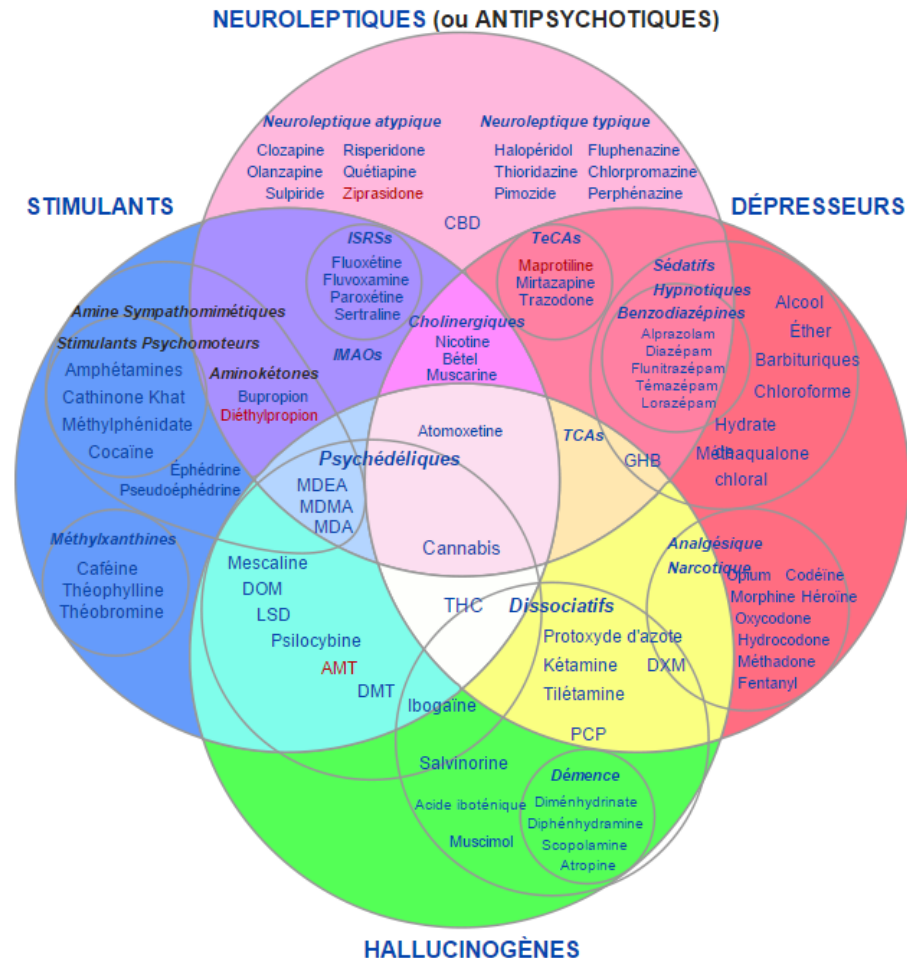


Mésusage des médicaments : les substances à risque

Différentes familles de médicaments sont concernées

- Mais surtout les médicaments à potentiel addictif reconnu :

- Anxiolytiques et sédatifs
- Antalgiques opioïdes
- Médicaments pour le rhume et la toux
- Stimulants
- Anesthésiques
- Anti-migraineux
- Anti-histaminiques sédatifs
- Anti-parkinsoniens



Mésusage des médicaments : épidémiologie



ORGANE INTERNATIONAL
DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS

Rapport 2007

L'abus de médicaments délivrés sur ordonnance dépasserait, d'ici peu au sein des usagers de drogues, la consommation de drogues illicites traditionnelles



ORGANE INTERNATIONAL
DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS

Rapport 2015

Dans certains pays, l'usage non médical des médicaments est un problème de santé publique

Expansion du marché illicite de médicaments soumis à prescription (Amérique du Nord ++)

L'OICS s'inquiète des risques associés à la →

- * prescription injustifiée de BZD chez les personnes âgées
- * surprescription de BZD chez les personnes âgées

Mésusage des médicaments : épidémiologie

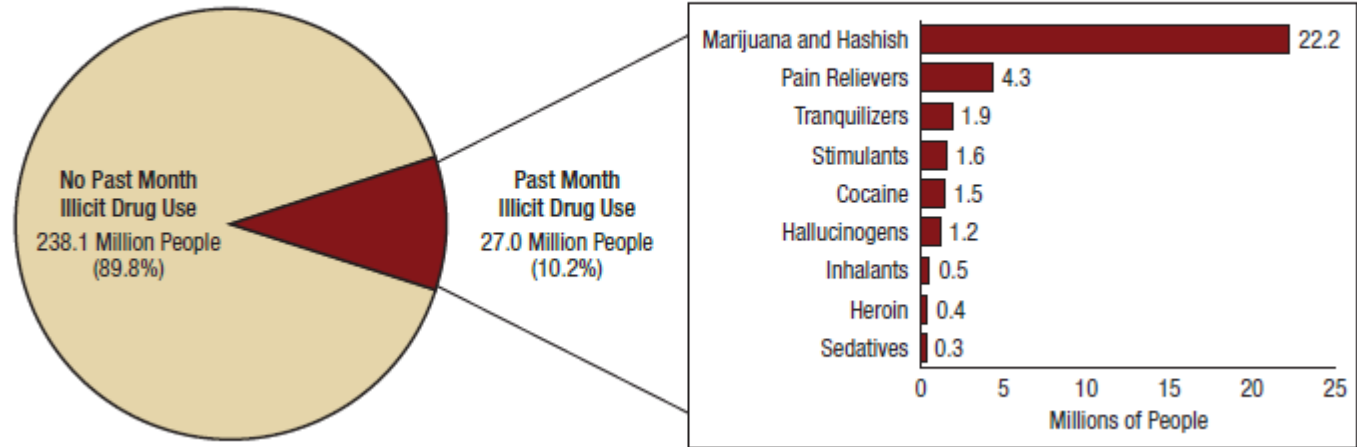
USA



Figure 1. Numbers of Past Month Illicit Drug Users among People Aged 12 or Older: 2014



National Survey on
Drug use and Health
2014



- 6,2 millions d'américains (2,5 % de la population) (12 ans et plus) utilisaient chaque mois des médicaments d'ordonnance à des fins non médicales
- 4,3 millions (1,6% de la population) → médicaments anti-douleurs
- 1,9 millions (0,7% de la population) → tranquillisants
- 1,6 millions (0,6% de la population) → stimulants

Mésusage des médicaments : épidémiologie

USA



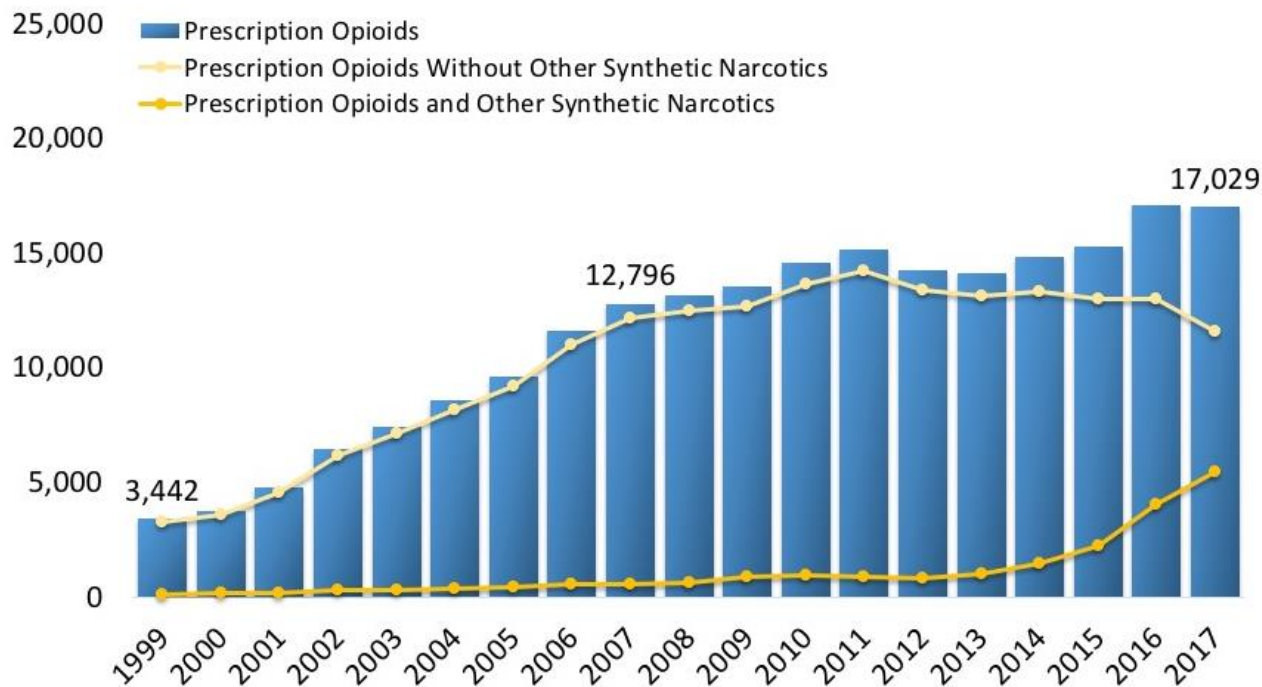
* DAWN : *Drug Abuse Warning Network*

- Entre 2004 à 2011, le **nombre de visites aux urgences** impliquant un usage non médical d'un médicament a **augmenté de 132 %**
- En 2011, **1,2 millions des visites aux services des urgences** → liées au mésusage de médicaments (46% médicaments anti-douleur)
- Selon les services de la *Drug Enforcement Administration* des Etats-Unis, le coût de l'**usage non médical de médicaments** s'élèverait à lui seul à **plus de 53 milliards de dollars chaque année**



Mésusage des médicaments : épidémiologie

USA



Entre 1999 - 2017

X 4,9

Source : Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2017 on CDC WONDER Online Database, released December, 2018

La surmédication tue plus que l'héroïne et la cocaïne, selon le LA Times

Un œil sur la pop culture

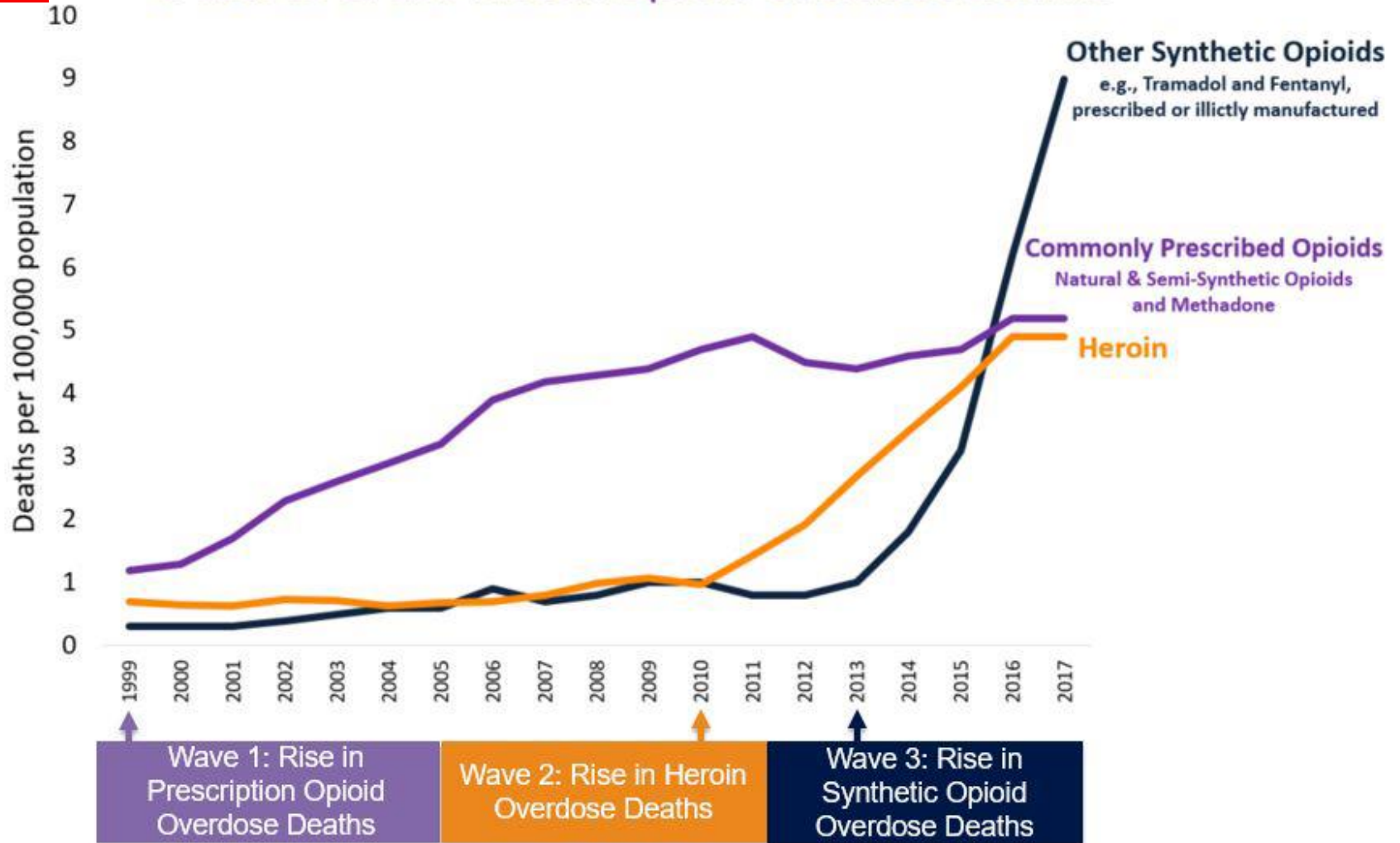
Les médicaments anti-douleur seraient à l'origine de plusieurs milliers de décès chaque année, révèle le *Los Angeles Times* (21/11/2012)

Mésusage des médicaments : épidémiologie

USA



3 Waves of the Rise in Opioid Overdose Deaths





Canada

Canadian Tobacco, Alcohol and Drug Survey (CTADS)
2017

- Les médicaments antidouleurs opioïdes ont été les plus consommés en 2017. Près d'un Canadien sur huit (12 %) (âgé de 15 ans et plus) a déclaré avoir consommé un antidouleur opioïde au cours des 12 mois précédant l'enquête (3% ont déclaré en avoir fait un usage problématique)
- En 2017, 12 % des Canadiens de 15 ans et plus ont déclaré avoir consommé des sédatifs au cours de derniers mois (1 % ont déclaré en avoir consommé pour se 'geler')
- En 2017, 2 % des Canadiens de 15 ans et plus ont déclaré avoir consommé un stimulant au cours des 12 derniers mois (19 % ont déclaré en avoir un usage problématique)

LE HUFFINGTON POST

**Surdoses liées au fentanyl : 11
décès en 16 jours à Vancouver**

Canada: un analgésique fait des

VANCOUVER, 23 mars 2016

Le fentanyl, un analgésique vendu sur ordonnance souvent utilisé comme drogue, où il est de plus en plus répandu et a déjà causé plusieurs décès

Mésusage des médicaments : épidémiologie



Europe



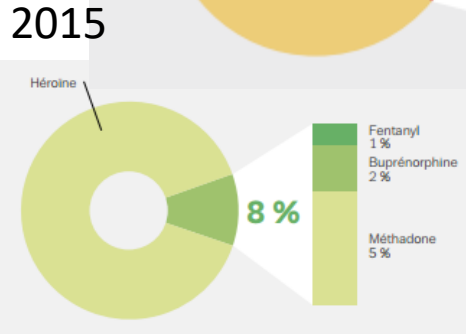
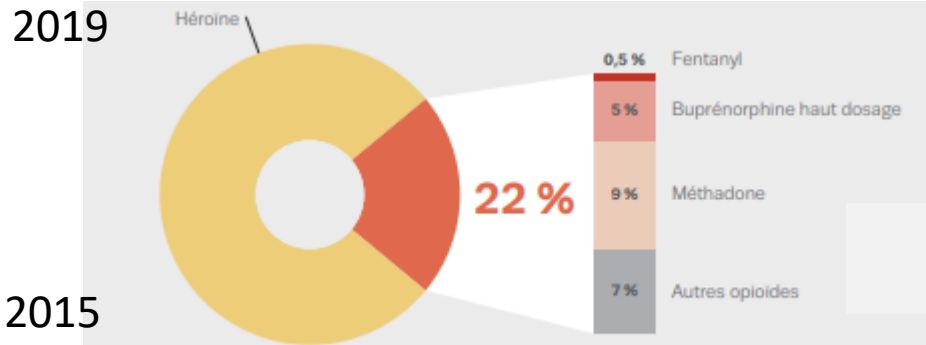
2011 *L'usage des médicaments à des fins non médicales n'est pas un problème majeur*



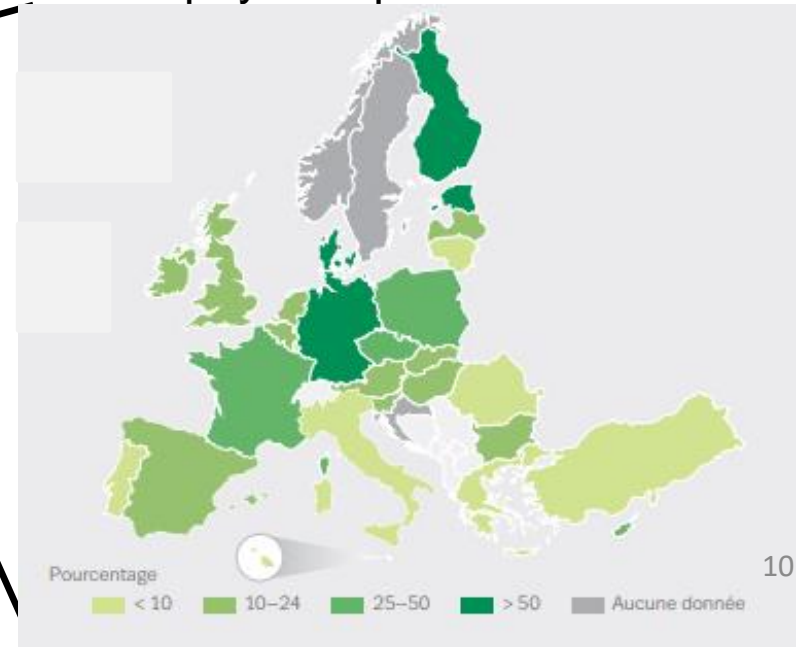
2015 *L'usage des médicaments à des fins non médicales est en augmentation*

Patients admis en traitement citant les opiacés comme drogue posant le plus de problèmes : par type d'opiacés (à gauche) et en pourcentage du total des patients admis en traitement pour une dépendance à un opiacé autre que l'héroïne (à droite)

Opiacés posant les plus de problèmes



Les pays les plus concernés





Europe

European
Addiction
Research

Research Report

Eur Addict Res 2012;18:228–245
DOI: [10.1159/000337028](https://doi.org/10.1159/000337028)

Received: August 2, 2011
Accepted: January 30, 2012
Published online: May 4, 2012

Misuse of Medicines in the European Union: A Systematic Review of the Literature

Alicia Casati^a Roumen Sedefov^b Tim Pfeiffer-Gerschel^{a, c}

^aInstitut für Therapieforschung, Munich, Germany; ^bEuropean Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon, Portugal; ^cGerman Focal Point of the EMCDDA, Munich, Germany

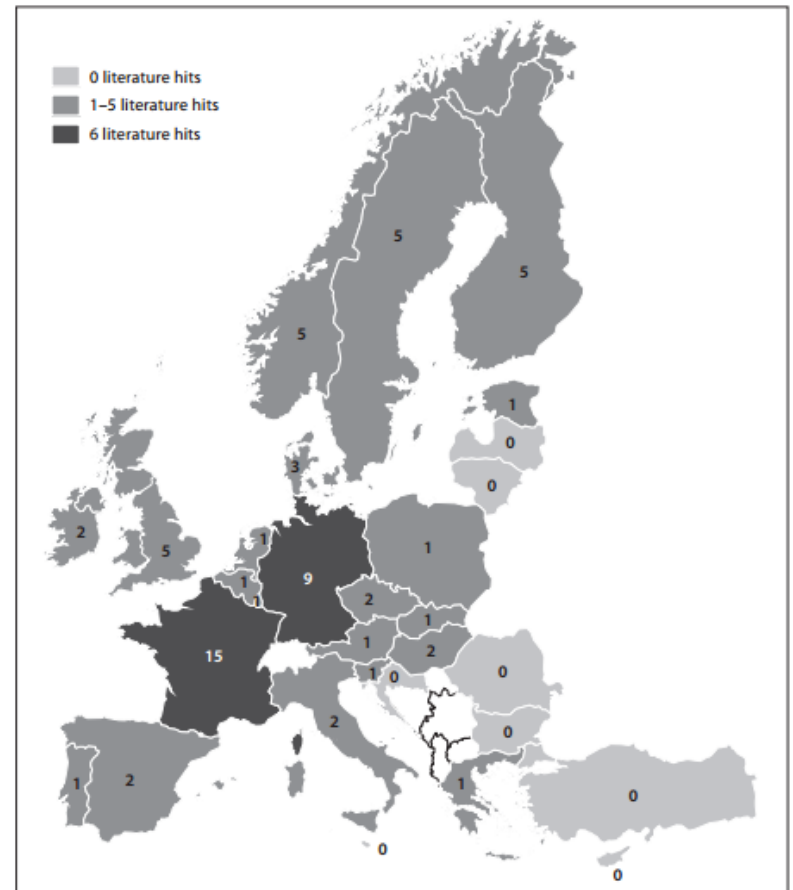
Revue de la littérature sur les phénomènes européens d'abus et de dépendance médicamenteuse

Information venant de quelques publications : France, Allemagne, UK

Analgésiques (codéine, tramadol, fentanyl)

TSO

Sédatifs/hypnotiques



Utilisation des médicaments psychotropes : quelques chiffres



Europe



ORGANE INTERNATIONAL
DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS

Rapport 2013

L'utilisation globale de médicaments psychotropes en France est estimée comme étant l'une des plus élevées en Europe

Pour certains médicaments psychotropes, la France fait partie des pays européens les plus consommateurs :

- Pour les hypnotiques, la France arrive en 2^{ème} position après la Belgique;
- Pour les anxiolytiques, en particulier ceux issus de la famille des benzodiazépines, la France se situe en 4^{ème} position en Europe après la Belgique, le Portugal et l'Espagne;

En revanche, la situation de la France est plutôt en retrait pour :

- Les psychostimulants, tels que le méthylphénidate, dont le niveau d'utilisation en France est 40 fois inférieur à celui du pays le plus consommateur, l'Islande;
- Les médicaments de substitution aux opiacés tels que la buprénorphine dont le niveau est très inférieur à celui de la Grande-Bretagne et de la Belgique ; et la méthadone, dont le niveau d'utilisation est 5 fois inférieur à celui de la Suisse

Comment la France évalue le mésusage des médicaments ?

Il existe un certain nombre de programmes/enquêtes permettant de surveiller l'usage et le mésusage des médicaments

		Enquête	Coordination	Population	Fréquence de l'enquête
Population générale		Baromètre santé	Inpes	15-75 ans (jusqu'à 85 ans en 2010)	Tous les 5 ans
		NOTS (Notifications spontanées)	CEIP-A	-	En continu
		ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)	CEIP-A	Patients traités par des antalgiques stupéfiants	Annuelle
		OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus possible)	CEIP-A	Patients se présentant en pharmacie d'officine avec une ordonnance suspecte de falsification	Annuelle
		OPEMA (Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire)	CEIP-A	Patients usagers de drogues illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire	Annuelle
		Soumission chimique	CEIP-A	-	Annuelle
		DRAMES (Décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances)	CEIP-A	-	Annuelle
Populations spécifiques	adolescents	ESCAP (<i>European School Survey Project on alcohol and other drugs</i>)	OFDT	15-16 ans	Tous les 4 ans
		ESCAPAD (Enquête sur la santé et les consommations lors de la journée d'appel et de préparation à la défense)	OFDT	17 ans	Tous les 3 ans (initialement annuelle)
	usagers de drogues	OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)	CEIP-A	Patients présentant un trouble lié à l'usage d'une substance pris en charge dans une structure spécialisée	Annuelle
		Recap (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge)	OFDT	Usagers des CSAPA	Recueil en continu (analyse annuelle)
		Ena-CAARUD (Enquête Nationale-CAARUD)	OFDT	Usagers des CAARUD	Tous les 2 ans
		Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues)	OFDT	Population à forte prévalence d'usage de drogues	Annuelle

Comment la France évalue le mésusage des médicaments ?

Quelle population les utilise ?
 Quelle est l'importance de leur usage et de leur détournement ?
 Quel est le profil des sujets ?
 Quelles sont les modalités de consommation ?
 Quels sont les modes d'obtention ?
 Quels sont les effets recherchés ?
 Quelles sont les conséquences sanitaires ?

Médicaments psychoactifs

Enquête « SOUMISSION CHIMIQUE »
 (Usage criminel de produits psychoactifs)

CEIP de :

Date d'enregistrement :
 N° local d'enregistrement de :

* Origine de la notification :
 - Ville :

* Structure :

* Médecin examinateur :
 - Nom :

* Toxicologue analyste :
 - Adresse :

Soumission chimique

NOT'S
 ansm
 Agence Nationale de Sécurité Médicament
 Notifications spontanées

Notifications spontanées

Notifications des professionnels de santé

SAU, UMJ, CAP-TV, CRPV, laboratoires d'analyses toxicologiques *

Patients vus par les CSAPA/CAARUD

Patients vus par les médecins généralistes

Pharmaciens

Données de la littérature

Experts médicaux-légaux

Addictovigilance



Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse



Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

DRAMES

Décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances

Tableau de données pour DRAMES

Déclaration d'ordonnances falsifiées

Nom de l'Officier d'hygiène:	Cadre postal et ville:												
<table border="1"> <tr> <th>Date de prescription de l'ordonnance</th> <th>Sexe & (Date) admission/renouvellement de permis</th> <th>Ordonnance suspecte</th> <th>Date de la prescription</th> <th>Signature</th> <th>Commentaire</th> </tr> <tr> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> </table>	Date de prescription de l'ordonnance	Sexe & (Date) admission/renouvellement de permis	Ordonnance suspecte	Date de la prescription	Signature	Commentaire
Date de prescription de l'ordonnance	Sexe & (Date) admission/renouvellement de permis	Ordonnance suspecte	Date de la prescription	Signature	Commentaire								
.....								

OSIAP
 Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus possible

A remplir pour toute présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant

Fiche enquête ASOS-16

Ordonnance : règles de rédaction

Ordonnance sécurisée oui non

Prescrit en toutes lettres oui non

Cadre de sécurité rempli oui non

Espace anti- oui non

ASOS
 Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

NE se pas remplir de bleu...

* a-t-il d'autres médicaments en cours pour traiter la douleur ? non oui

Si la prescription concerne uniquement du fentanyl d'action rapide : y a-t-il un traitement de fond par antalgique stupéfiant en cours ? non oui

- *SAU : Service d'Accueil des Urgences
- UMJ : Unité Médico Judiciaire
- CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance
- CAP-TV : Centre AntiPoison et de Toxicovigilance

Comment la France évalue le mésusage des médicaments ?

Les outils des CEIP-Addictovigilance

NOT'S 
 Notifications spontanées


 Observation des Produits
 Psychotropes Illicites ou Détournés
 de leur Utilisation Médicamenteuse

OPEMA
 Programme d'Observation des
 Pharmacodépendances En Médecine
 Ambulatoire

Objectifs	MED	NON MED	Interlocuteurs	Période	Date de mise en place
Recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus.	x	x	Tous professionnels de santé	En continu	1990
Surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes, alerter sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et sur les associations de substances potentiellement dangereuses	x	x	CSAPA, CAARUD, ELSA, services d'urgences, milieu pénitentiaire, addictologie hospitalière	Octobre	1995
Améliorer les connaissances et le suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients consommant des drogues illicites ou des médicaments détournés de leur usage thérapeutique et qui sont pris en charge en médecine ambulatoire	x	x	Médecins généralistes	Novembre	2008

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction pour Usagers de Drogues ; CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ; ELSA : équipe de liaison et de soutien en addictologie ; MED : médicament ; NON MED : substance non médicamenteuse.

Comment la France évalue le mésusage des médicaments ?

Les outils des CEIP-Addictovigilance

Déclaration d'ordonnances falsifiées

Nom de l'Officine: _____ Code postal et ville: _____

Date de délivrance de l'ordonnance (Date, jour, mois, année)	Nom du (des) médicament(s) prescrit(s) (Nom, dose, présentation)	Ordonnance simple ou renouvelable	Nom de la pharmacie	Catégorie d'ordonnance	Commentaire

OSIAP
Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus possible

Si vous constatez une copie anormale des ordonnances, pour tout renseignement, contactez le CEIP - A.P.A. à l'adresse suivante: 01 65 42 76 00 ou ceip.addictovigilance.paris@hls.aphp.fr

Fiche enquête ASOS-16

Ordonnance : règles de rédaction

Ordonnance sécurisée oui non Temps de la Pharmacie

Prescrit en toutes lettres oui non

Carte de sécurité remplie oui non

ASOS
Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

À compléter par tout prescripteur de Dites... méthadone, buprénorphine haut dosage, meprobamate.

- Y a-t-il d'autres médicaments en cours pour traiter la douleur ?
 non oui Lequel ? _____

- Si la prescription concerne uniquement du fentanyl d'action rapide - y a-t-il un traitement de fond par antalgique stupéfiant en cours ?
 non oui Lequel ? _____

Identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, classer les médicaments les plus détournés sur les plans régional et national par rapport aux chiffres de vente

X

Pharmacies d'officine

Mai et novembre

2001

Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, leurs modalités d'utilisation, évaluer le respect des règles de prescription

X

Pharmacies d'officine

Juin

2001

Comment la France évalue le mésusage des médicaments ?

Les outils des CEIP-Addictovigilance

Enquête « SOUMISSION CHIMIQUE »
(Usage criminel de produits psychoactifs)

CEIP de

Date d'enregistrement :
N° local d'enregistrement de cas :

*Origine de la notification :
- Ville :
- Structure

Médecin examinateur :
- Nom :
- Adresse

Psychologue analyste :
- Nom :
- Adresse

Soumission chimique

Recenser les cas d'administration de substances psychoactives à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles.

DRAMES

Décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances

DRAMES

Décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances

Recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite), évaluer leur dangerosité et estimer l'évolution du nombre de décès

X	X	Services d'urgences médicales ou médicojudiciaires, services de médecine légale, laboratoires d'analyses toxicologiques, tous professionnels de santé	En continu	1998
X	X	Laboratoires d'analyses toxicologiques	En continu	2002

Utilisation des médicaments psychotropes en France



Enquête Baromètre santé (INPS)* 2010 :

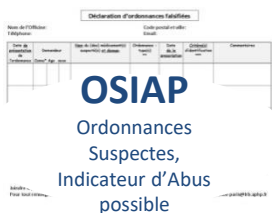
* enquête déclarative menée en France dans la population générale tous les 5 ans

- Environ 18% de la population des 18-85 ans déclarent avoir consommé au moins un médicament psychotrope, et 35% au cours de la vie
- Le nombre de consommateurs augmente progressivement avec l'âge puis se stabilise vers la cinquantaine
- Quel que soit l'âge, les sujets consommateurs de médicaments psychotropes sont majoritairement des femmes : 23% *versus* 13% chez les hommes

	Alcool	Tabac	Médicaments psychotropes*	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne
Expérimentateurs	44,4M	35,5M	16,0M	13,4M	1,5M	1,1M	500 000
dont occasionnels	41,3M	15,8M	11,0M	3,8M	400 000	150 000	//
dont réguliers	8,8M	13,4M	//	1,2M	//	//	//
dont quotidiens	5,0M	13,4M	//	550000	//	//	//

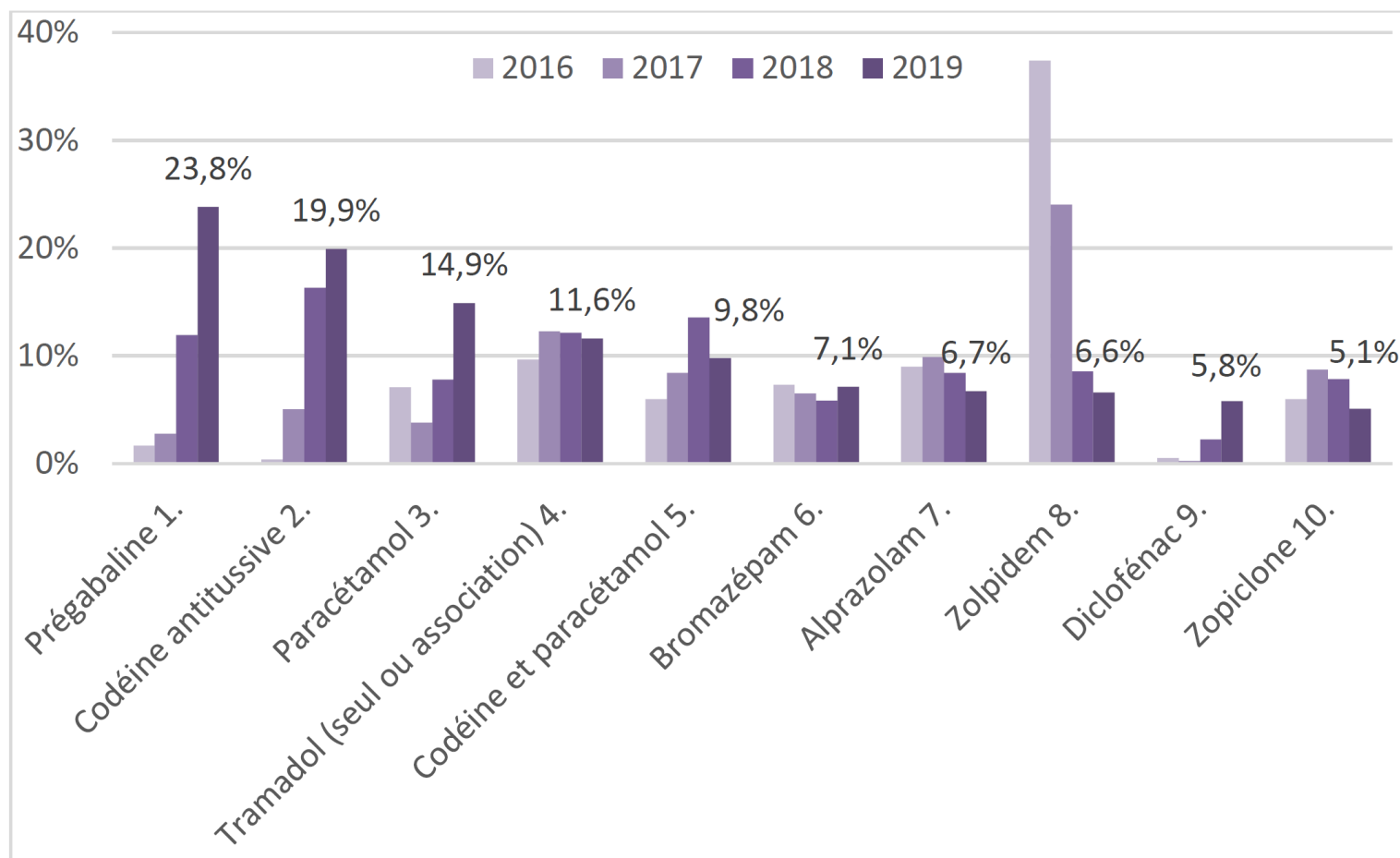
Sources : Baromètre santé 2010 et 2005* INPES, ESCAPAD 2008 et 2003* (OFDT), ESPAD 2007 et 2003* (OFDT), HBSC 2006 (service médical du rectorat de Toulouse// non disponible

Mésusage des médicaments en France : en population générale



Source: Enquête
OSIAP-CEIP

Evolution du TOP 10 des médicaments cités dans les ordonnances falsifiées 2016-2019 (source OSIAP)



Les spécialités contenant du tramadol (seul et en association au paracétamol) ont été regroupées

Mésusage des médicaments : en population générale

Surveillance annuelle par l'Agence *via* le réseau de 13 centres d'Addictovigilance (CEIP-A)

Médicaments	Substance active	Domaine ou classe thérapeutique	Risques motivant la surveillance
Abstral [®] , Actiq [®] , Effentora [®] , Instanyl [®] , Pecfent [®]	Fentanyl	Douleurs cancéreuses (accès paroxystique)	<ul style="list-style-type: none"> Abus et dépendance Surdosage Utilisation hors AMM Intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant Usage détourné
Concerta [®] , Quasym [®] , Ritaline [®]	Méthylphénidate	Psychoanaleptique	<ul style="list-style-type: none"> Abus et usage détourné Risques neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et cardiovasculaires et effet possible sur la croissance et la maturation sexuelle Usage hors AMM
Contramal [®] , Topalgic [®] et génériques Ixprim [®] et Zaldiar [®]	Tramadol (seul ou en association avec du paracétamol)	Antalgique	<ul style="list-style-type: none"> Modification du profil de sécurité d'emploi en raison du report de prescription suite au retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène Abus et dépendance Syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement Surdosage volontaire
Meopa : Antasol [®] , Entonox [®] , Kalinox [®] , Oxynox [®]	Oxygène protoxyde d'azote	Douleur (sédation consciente)	<ul style="list-style-type: none"> Surdosage Abus et dépendance Usage détourné
Méthadone APHP, sirop et gélules	Chlorhydrate de méthadone	Traitement de substitution de la dépendance aux opiacés	<ul style="list-style-type: none"> Abus, mésusage et surdosage accidentel, notamment chez l'enfant
Rivotril [®]	Clonazépan	Benzodiazépine	<ul style="list-style-type: none"> Abus, dépendance et usage détourné Usage hors AMM Risque de soumission chimique
Stablon [®]	Tianeptine	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> Abus et dépendance
Stilnox [®] et génériques	Zolpidem	Troubles du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> Dépendance, abus et usage détourné
Subutex [®] et génériques	Buprénorphine	Traitement de substitution	<ul style="list-style-type: none"> Abus, dépendance et mésusage Usage détourné et trafic Atteintes hépatiques, endocardites Expositions pendant la grossesse, troubles fœtaux et néonataux
Xyrem [®]	Oxybate de sodium	Narcolepsie	<ul style="list-style-type: none"> Surdosage Syndrome de sevrage Usage détourné



Soumission chimique

NOT'S
Notifications spontanées

CEIP

Addictovigilance

PubMed
WEB OF SCIENCE™

OSIAP
Ordonnances suspectes, Indicateur d'Abus possible

DRAMES

Décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances

OPEMA

Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

oppidum

Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

ASOS

Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

Mésusage des médicaments : le fentanyl

DONNEES D'ADDICTOVIGILANCE

Fentanyl transmuqueux versus Fentanyl transdermique : différents profils d'utilisation

Fentanyl transmuqueux
2013-2015 => 109 NotS

Stable, proportion faible parmi l'ensemble des NotS

→ Pas de détournement de la voie

→ Usage hors AMM

- indication hors AMM (72%)

- traitement de fond inexistant ou insuffisant (17 %)

→ Effets recherchés : **1 profil**

1) Effets antalgiques (100 %) :

femmes (51 %), ~ 48 ans, traitées pour des douleurs hors cancer +++, ATCD addictifs (24 %) ou psychiatriques (28 %)

- dépendance primaire dans 91% des cas
- 14% des patients recherchent un effet autre en plus de l'effet antalgique (anxiolytique, bien-être, antidépresseur, euphorisant, stimulant..)

Fentanyl transdermique
2010-2015 => 147 NotS

→ Détournement de la voie

Voie	Nb (%)	Nb décès
Orale	13 (9 %)	0
Injectable	4 (3 %)	1
Inhalée	1 (1 %)	0

→ Effets recherchés : **2 profils**

1) Effets antalgiques (74 %) :

femmes (61 %), ~49 ans, traitées pour des DCNC (93 %), ATCD addictifs (24 %) et/ou psychiatriques (46 %)

2) Effets psychiques (26 %) :

homme (82 %), ~ 36 ans, obtention illégale (60 %), ATCD addictifs et/ou psychiatriques (87 %)

Focus sur les décès : DRAMES, DTA, NotS

DRAMES Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances, DTA Décès Toxiques par Antalgiques

Fentanyl transmuqueux
2013-2015 => 2 DECES

→ TOUS : contexte d'abus/dépendance

- absence d'usagers de drogue

- 2 patients algiques (Actiq®, Instanyl®)

Fentanyl transdermique
2010-2015 => 25 DECES

→ 8 décès par surdosage (but suicidaire)

→ 17 décès : contexte d'abus/dépendance
8 NotS, 5 DRAMES et 4 DTA

- 11 cas utilisation de plusieurs patches, dont :
- 4 chez des usagers de drogues
- 5 chez des patients algiques

- 1 avec détournement de la voie (IV)
- 5 cas de surdosage en polythérapie

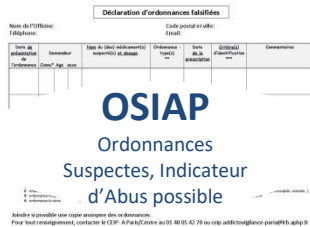
Mésusage des médicaments : le tramadol



Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol

Anne Roussin^{1,2}, Odile Doazan d'Ouince², Hélène Géniaux³, Clémence Halberer², et le réseau français des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (Centres d'Addictovigilance)

- 1 Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Centre d'Addictovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, Hôpitaux de Toulouse, France
- 2 Pharmacopépidémiologie, UMR1027 INSERM - Université de Toulouse III, France
- 3 Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Centre d'Addictovigilance, Département de Pharmacologie, CHU de Bordeaux, France



2.1.2. Usage détourné du tramadol à des fins autres que l'antalgie dans un cadre médical

La proportion de sujets concernés a fortement augmenté, passant de 12 % en 2010 à 37 % en 2011, puis se stabilisant autour de 30 % en 2012 et 2013. Les raisons décrites sont : recherche d'un effet stimulant, anxiolytique, hypnotique, euphorisant, bien être, oubli des problèmes, pour palier le manque d'opioïde fort ou encore, pour un cas, la recherche d'un effet dissociatif. Pour la moitié des cas en 2012 et un tiers en 2013, l'usage initial de tramadol était pour le traitement de la douleur et ce n'est que secondairement que les sujets en faisaient un usage détourné avec recherche d'effets psychoactifs. Par ailleurs, la proportion de cas d'usage détourné du tramadol par des usagers de substances psychoactives a doublé entre 2012 et 2013, passant de 6/22 à 13/22. Parmi ces 13 notifications en 2013, six décrivent l'utilisation du tramadol conjointement à des opioïdes forts (y compris méthadone et buprénorphine dans un traitement de substitution). Dans un cas, il est mentionné que le tramadol est utilisé comme la codéine pour palier le manque d'opioïde fort.

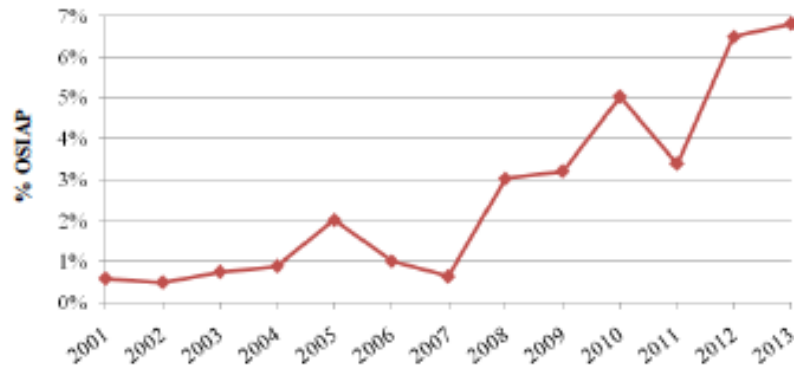


Fig. 1. Evolution du pourcentage d'ordonnances suspectes contenant du tramadol de 2001 à 2013.

Mésusage des médicaments : le méthylphénidate



Données françaises sur le potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate

Abuse potential of methylphenidate in France

S. Djezzar*, M. Marillier*, C. Chevallier*, A. Batisse* et le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A)

- Mésumage en augmentation
- Sujets masculins
- Age moyen ~ 35 ans (12 à 74 ans)
- Signaux :
 - Prescription hors AMM ++
 - Administration par voie IV
 - Dopage intellectuel (effet stimulant recherché)

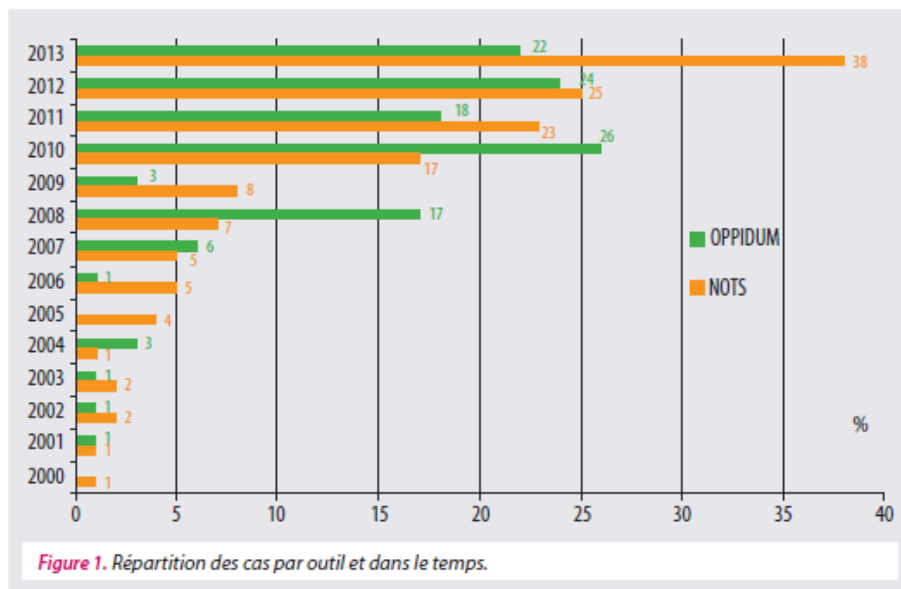


Figure 1. Répartition des cas par outil et dans le temps.

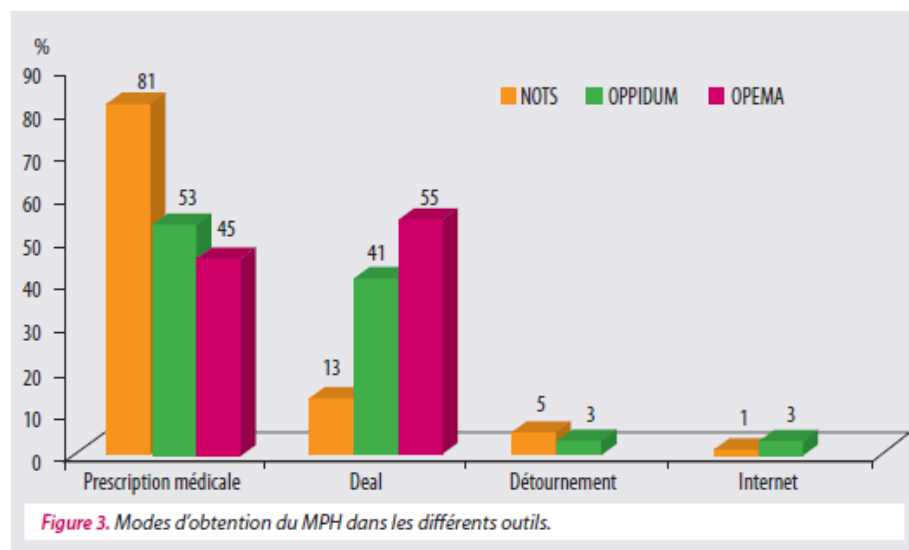


Figure 3. Modes d'obtention du MPH dans les différents outils.

Mésusage des médicaments : le méthylphénidate

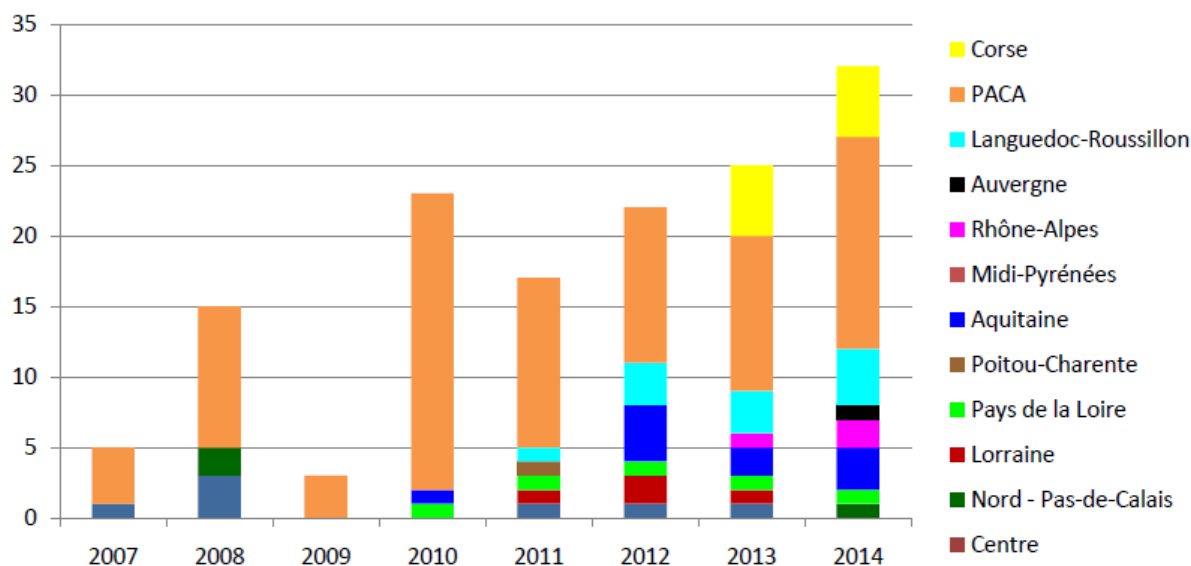


Données françaises sur le potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate

Abuse potential of methylphenidate in France

S. Djezzar*, M. Marillier*, C. Chevallier*, A. Batisse* et le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A)

Evolution du nombre de consommateurs de méthylphénidate par région



2014 n=32 sujets consommateurs de MPH dont :

- ✓ 22 sujets par voie IV (69%)
- ✓ 24 sujets l'ont obtenu illégalement (80%)

Mésusage des médicaments : le sulfate de morphine



Détournement et mésusage du sulfate de morphine en France: état des lieux

Diversion and non-medical use of morphine sulfate in France: an update

H. Peyrière*, L. Di Trapani*, C. Eiden*, C. Diot*

Depuis plusieurs années, le sulfate de morphine, particulièrement le Skénan[®], est détourné de son usage. On peut distinguer deux profils d'usagers : ceux qui en abusent et ceux qui le consomment comme traitement de substitution aux opiacés. Autres caractéristiques de son mésusage : son injection par voie intraveineuse et de fortes quantités injectées quotidiennement.

- Période 1996-2013 : 867 notifications
- Homme ++; âge médian 35 ans
- Fortes doses journalières : médiane 400 mg (3 500 mg dose MAX)
- Skénan[®] (90,5% de cas)
 - Abus et détournement d'usage (89,8% de cas)
 - Usage comme TSO (10,2%)
- Obtention
 - Prescription médicale (44,4%) et dans la rue (47,4%)

Mésusage des médicaments : les benzodiazépines et apparentées

- **3 types de risques :**
 - abus, dépendance et usage détourné
 - usage criminel, soumission chimique
 - prescription hors AMM
- **Zolpidem**
 - tous les outils des CEIP le positionnent comme problématique



ZZ drugs: deux vrais-faux jumeaux ? Potentiel d'abus et de dépendance de la zopiclone et du zolpidem

ZZ drugs: are they real twins?

The abuse potential and addictive properties of zolpidem and zopiclone

C. Victorri-Vigneau^{*,**}, M. Rousselet^{*,**,*}, S. Bulteau^{***}, M. Gerardin^{*,**},
M. Guerlais^{*}, F. Perrouin^{*,**}, H. Lomenech^{*}, M. Bronnec^{***,*}, P. Jolliet^{*,**}

Tableau I. Résultats de la recherche bibliographique réalisée dans pubmed (juin 2015).

Termes de la requête	zopiclone	zolpidem
Abuse	192	315
Dependence	72	166
Substance use disorders	147	240

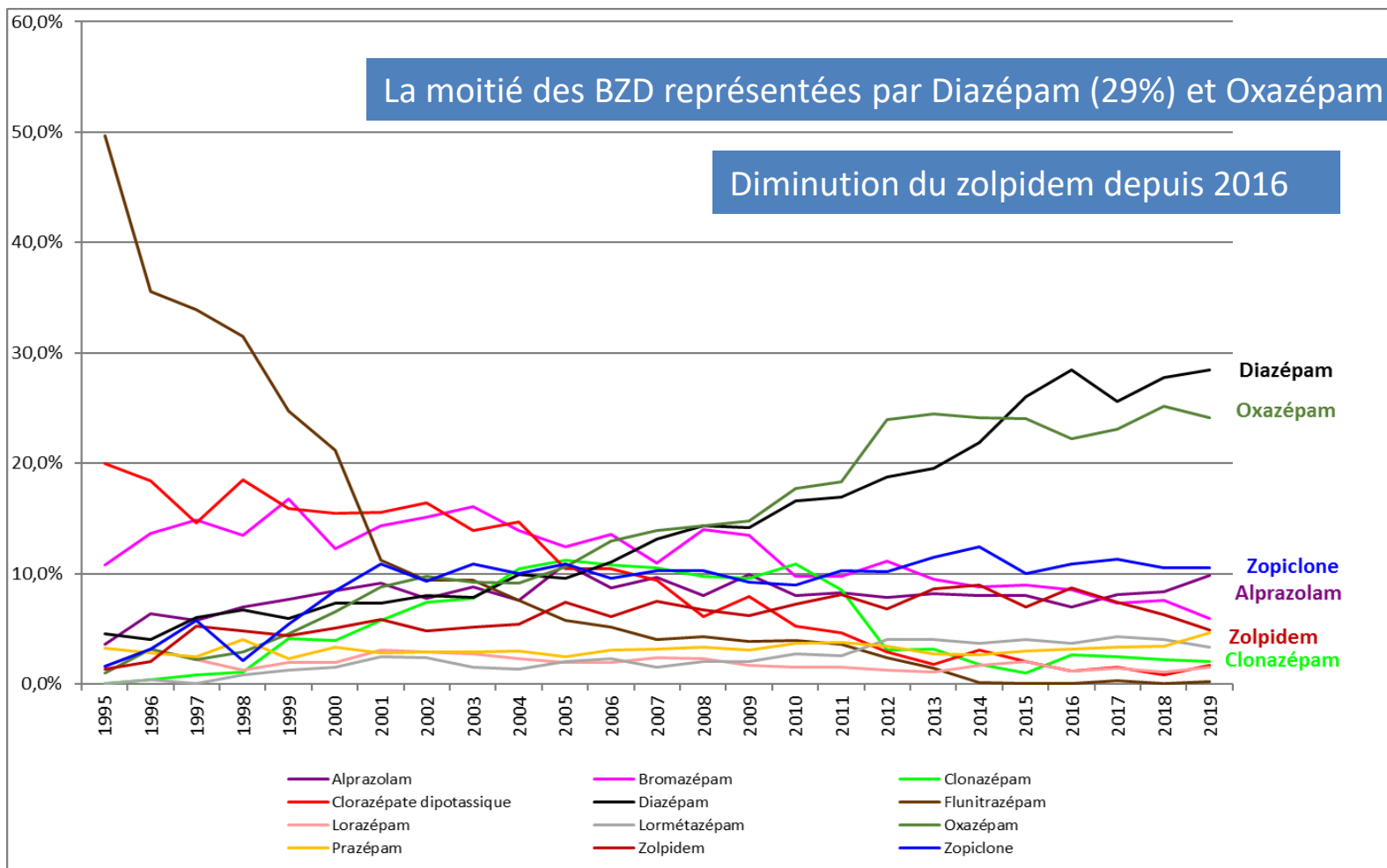
- **Clonazépam**
 - détournement d'usage, trafic vers les pays de Maghreb, hors AMM
- **et demain?...**

Mésusage des médicaments : les benzodiazépines et apparentées

Place des BZD en 2019 dans

oppiidum
oppiidum

- 19 % des sujets dépendants interrogés sont consommateurs de BZD





UNE CRISE DES GABAPENTINOÏDES ?

La prégabaline (Lyrica® et génériques) est indiquée chez l'adulte, dans le traitement de l'épilepsie, des douleurs neuropathiques et du trouble anxieux généralisé.

Elle appartient, avec la gabapentine (Neurontin® et génériques), à la classe des gabapentinoïdes. **Les gabapentinoïdes, dérivés structurels du GABA sans action directe sur les cibles pharmacologiques du GABA, modifient l'activité des canaux calciques voltage-dépendants** localisés à la terminaison synaptique de différents neurones du système nerveux central. Le blocage de ces canaux (présynaptiques) inhibe l'entrée de calcium dans les neurones et la libération secondaire de neurotransmetteurs (dont le glutamate); **ils diminuent ainsi l'excitabilité des neurones.**

La prégabaline et la gabapentine présentent un mécanisme d'action similaire mais se distinguent par leurs propriétés pharmacocinétiques :

1/ **une absorption plus rapide par voie orale de la prégabaline** (concentrations plasmatiques maximales atteintes en 1h contre 3-4 h avec la gabapentine)

2/ **une absorption linéaire de la prégabaline** (augmentation des concentrations plasmatiques proportionnelle à la dose administrée, contre une absorption non linéaire et un effet plateau avec la gabapentine).

Ces propriétés sont en faveur d'un **potentiel d'abus supérieur de la prégabaline par rapport à celui de la gabapentine.**

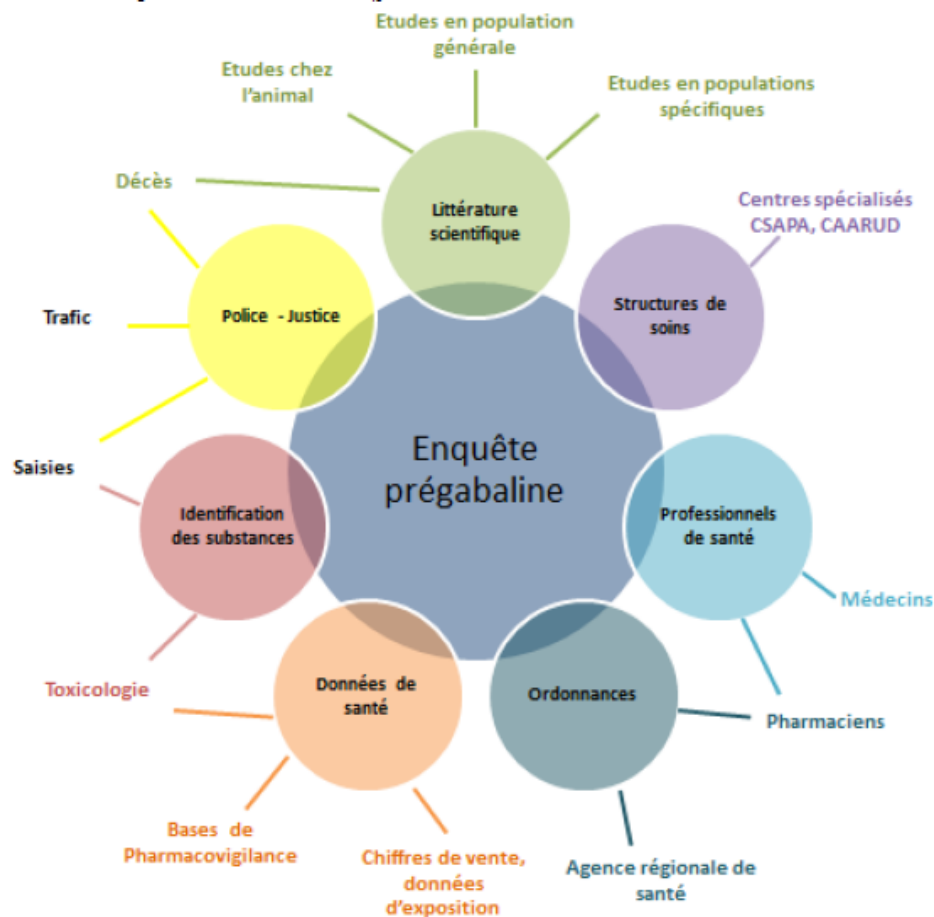
Contexte international du mésusage des gabapentinoïdes

- ✓ Commercialisation de la gabapentine (fin des années 1990) et de la prégabaline (début des années 2000), présentées alors comme étant sans risque d'abus.
- ✓ 2000 : 1^{er} cas d'abus rapporté en Europe avec la gabapentine
- ✓ 2010 : 1^{ers} signaux d'abus/dépendance de la prégabaline en Suède et en Allemagne. Des premières données retrouvent une implication des gabapentinoïdes dans les décès liés à l'abus de substances.

Historique et bilan des enquêtes précédentes du réseau français d'Addictovigilance

- ✓ 2011 : 1^{er} cas d'usage récréatif de prégabaline en France, rapporté par un médecin généraliste au réseau d'Addictovigilance
- ✓ 2012 : ouverture de l'enquête officielle d'Addictovigilance visant à évaluer le potentiel d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné de la prégabaline
- ✓ 2013 :
 - Utilisations médicales hors indications de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans un contexte de forte pression pour réduire le recours aux benzodiazépines
 - Premiers cas d'usages détournés en France
- ✓ 2015 :
 - Obtention par fausses ordonnances ou nomadisme médical/pharmaceutique
 - Utilisation par des sujets sous médicaments de substitution opioïde ou avec des antécédents d'abus

Enquête d'Addictovigilance : sources des données utilisées pour la mise à jour au 31 décembre 2018



Potentiel d'abus et de mésusage de la prégabaline

- **Augmentation récente du nombre de cas d'usages problématiques** (complications en contexte de polyconsommation, escalade des doses, difficultés à arrêter...)
Notifications d'Addictovigilance (France)
- **Recherche d'effets euphorisants, sédatifs ou de défonce**, d'emblée ou après une prise en charge thérapeutique.
Notifications d'Addictovigilance (France)
Al-Husseini et al. (Jordanie), 2017
- **Effet renforçant (incitant à répéter la consommation)** montré chez l'animal
Coutens et al., 2019
- **Chez des usagers occasionnels de substances récréatives, la prégabaline (450 mg) procure des effets psycho-comportementaux similaires aux benzodiazépines**
Mendell et al. (USA-Canada), 2019

Deux populations identifiées :

- **Chez des sujets faisant une polyconsommation de substances psychoactives**, notamment l'héroïne ou d'autres opioïdes, en contexte non médical ou médical
Notifications d'Addictovigilance (France)
Lyndon et al. (UK, Pays de Galles), 2017
Sason et al. (Israël), 2018
Wagner et al. (Allemagne), 2018
- **En population générale : 8 à 12 % des sujets initiant la prégabaline en contexte thérapeutique présentent un mésusage** par l'utilisation de doses supérieures aux doses maximales thérapeutiques
Driot et al. (France), 2019
Schjerning et al. (Danemark), 2016
Boden et al. (Suède), 2014

- Un **moyen d'obtention illégal** (deal, fausses ordonnances, nomadisme médical/pharmaceutique) est **mentionné dans plus de la moitié des cas d'usage problématique**
Notifications d'Addictovigilance (France)
- Un médicament faisant l'objet de deal, **disponible au marché de rue**
Notifications d'Addictovigilance (France)
Saisies douanières et policières
- **Nette augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées** présentées en pharmacie mentionnant la prégabaline
Enquête d'Addictovigilance OSIAP (France)



Interaction prégabaline-opioïdes

- Un effet démontré chez l'animal de la **levée de la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires des opioïdes**.

Une faible dose de prégabaline associée à de la morphine entraîne une dépression respiratoire chez des animaux tolérants à la morphine pour lesquels la dose de morphine seule n'entraîne pas de dépression respiratoire.

Lyndon et al., 2017 ; Hill et al., 2018

- **Augmentation du risque de décès par overdose opiacée par un facteur 3 chez des sujets présentant une dépendance aux opioïdes** exposés à la prégabaline

Abrahamsson et al. (Suède), 2017

- **Prévalence d'usage de la prégabaline supérieure (facteur 4) chez des sujets décédés consommant de l'héroïne**

Nahar et al. (UK), 2019

D'après cette même étude, l'absence de recherche systématique des gabapentinoïdes dans les décès liés à l'usage de substances conduit à une sous-estimation de plus de 50% du nombre de décès liés à ces produits.

ADDICTOVIGILANCE ET PANDÉMIE DE COVID-19 / CONFINEMENT : QUELS ENSEIGNEMENTS ?

Rappel : pandémie de COVID-19 & modifications réglementaires appliquées



Si les préoccupations sanitaires initiales concernaient avant tout la maladie elle-même et les médicaments proposés à visée préventive/curative de la COVID-19, le confinement a fait émerger d'autres problématiques potentielles, relatives aux substances/médicaments psychoactifs. En effet, afin de **faciliter la continuité des soins pendant le confinement** et de ne pas interrompre brutalement des traitements chroniques, plusieurs mesures réglementaires ont été prises visant à **assouplir les Conditions de Prescription et de Dispensation (CPD)** de divers médicaments :

1. **médicaments de substitution aux opioïdes (MSO)** : méthadone et buprénorphine haut-dosage
2. **médicaments stupéfiants et assimilés hors MSO** : par ex. fentanyl, méthylphénidate, zolpidem ou encore clonazéпам
3. **médicaments anxiolytiques et/ou hypnotiques**

Le contexte et ces modifications réglementaires laissaient dès lors craindre un **risque accru de surdoses aiguës** ou de **modifications des consommations** (surconsommations, report vers d'autres substances psychoactives (SPA) ou même sevrage inopiné).

Rappel : risques sanitaires identifiés & pharmacovigilance renforcée

Dans ce contexte particulier de pandémie virale, un dispositif spécifique de surveillance renforcée a été mis en place avec le réseau français d'Addictovigilance et le réseau français de Pharmacovigilance.

ADDICTOVIGILANCE : focus sur

- cas de surdoses, mortelles ou non, impliquant la méthadone, les antalgiques opioïdes forts, ainsi que les substances psychoactives illicites
- impact de ce contexte particulier de confinement strict sur la consommation de substances psychoactives, médicamenteuses ou non
- ordonnances suspectes de falsification présentées en pharmacie d'officine



PHARMAVOIGILANCE : focus sur

- effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints de la COVID-19 : toutes les molécules utilisées dans ce contexte ont été concernées par le suivi.

Ce dispositif s'est en outre articulé avec avec la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique SFPT (<https://sfpt-fr.org/covid19>).

Surveillance renforcée d'Addictovigilance : principaux résultats

SURDOSES : substances concernées et points marquants

METHADONE



- opioïde le plus fréquemment rapporté
- overdoses chez des sujets naïfs ou peu tolérants, notamment au sein de populations vulnérables (sans-abris, migrants, ou sujets présentant des comorbidités psychiatriques, ...)
- obtention auprès d'amis/connaissances/famille ou dans la rue et parfois utilisation hors indication (anxiolyse, antalgie...)
- recours à la naloxone à disposition des usagers peu rapporté

ANTALGIQUES OPIOÏDES



- tramadol et oxycodone sont les antalgiques opioïdes les plus fréquemment rapportés
- à noter, chez de jeunes adultes, des cas de surdosage avec le tramadol seul ou associé à d'autres SPA (cannabis) ou après usage concomitant de codéine et de prométhazine (*Purple Drank*)

SUBSTANCES ILLICITES : HEROÏNE & COCAÏNE



- circulation persistante de ces 2 substances
- héroïne : surdoses chez d'anciens usagers, avec toxidromes opioïdes sévères
- cocaïne : même tendance avec complications cardiogéniques sévères

illustrations médicaments d'après Médoc'GO medocgo@hotmail.com

CONFINEMENT : substances concernées et points marquants

PREGABALINE



- demandes suspectes auprès de médecins généralistes de prescriptions par des sujets jeunes, possible reflet chez ces derniers d'un trouble de l'usage objectivé
- plusieurs cas de surdosages dont certains ont nécessité une prise en charge hospitalière

BENZODIAZEPINES & APPARENTES



- aucun signalement de sevrage inopiné (probablement en lien avec l'assouplissement des CPD)
- cas d'abus et de mésusage à visée anxiolytique, en association avec alcool ou d'autres SPA : clonazépam, alprazolam, oxazépam et zolpidem les plus mentionnés

PROTOXYDE D'AZOTE



- persistance de signalements d'usage détourné avec consommation à la hausse du fait de l'inactivité, ou encore *craving* à l'arrêt
- recours à des commandes sur Internet, avec livraison
- persistance des cas d'atteintes neurologiques

SUBSTANCES ILLICITES : CANNABIS & COCAÏNE



- **cannabis** : sevrages inopinés du fait d'une hausse des prix et/ou d'une rupture d'approvisionnement / intoxications accidentelles pédiatriques
- **cocaïne** : disponibilité et concentration de la cocaïne variable d'une région à l'autre mais signalements plus nombreux que pour d'autres SPA illicites

Mésusage des médicaments : chez les adolescents

En population spécifique adolescente



Tableau 2 - Expérimentation de médicaments psychotropes par sexe à 17 ans en 2014 (%)

		Garçons 2014	Filles 2014	Sex-ratio 2014		Ensemble 2008	Ensemble 2011	Ensemble 2014	Évolution 2011/2014
Médicaments psychotropes	Expérimentation	19,3	30,0	0,64	***	26,9	21,7	24,6	↗
Tranquillisants	Expérimentation	11,5	20,3	0,57	***	18,4	15,0	15,8	↗
Somnifères	Expérimentation	10,6	14,7	0,72	***	14,6	10,7	12,6	↗
Antidépresseurs	Expérimentation	3,9	7,8	0,50	***	7,2	5,6	5,8	→
Phytothérapie/Homéopathie	Expérimentation	16,9	36,9	0,46	***	30,4	30,3	26,7	↘

Source : ESCAPAD 2008, 2011 et 2014 ; OFDT

- Les usages de médicaments psychotropes au cours de la vie sont orientés à la hausse entre 2011 et 2014
- Chez les jeunes de 17 ans, 16% ont déjà pris au cours de leur vie des tranquillisants, 13% des somnifères et 6% des antidépresseurs. Les filles sont davantage concernées par l'usage de ces médicaments
- En revanche, les niveaux des antidépresseurs se révèlent relativement stables depuis 2008
- Les usages de médicaments psychotropes se trouvent plus fréquents parmi les filles (quelque soit la catégorie de psychotropes)

Mésusage des médicaments : la codéine



Faits marquants 2017 : illustrations à travers l'enquête OSIAP

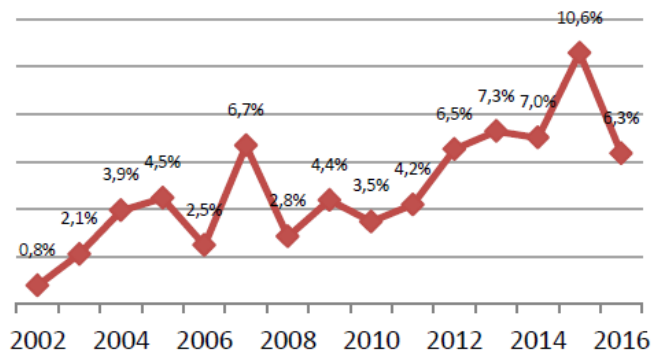
'PURPLE DRANK' : des dérives sous surveillance



CODÉINE

La codéine est un médicament opioïde utilisé en association dans la douleur, et en traitement symptomatique de la toux non productive. Certaines des spécialités contenant de la codéine étaient jusqu'à peu de **prescription médicale facultative**. La codéine est un **pro-médicament métabolisé en morphine** par une O-déméthylation (voie métabolique mineure impliquant le CYP2D6). En 2013, le réseau d'Addictovigilance rapporte les premiers cas d'usage détourné de ces spécialités à visée récréative chez des jeunes adolescents sans antécédent de polyconsommation, notamment dans le cadre du cocktail « Purple Drank ». Depuis juillet 2017, suite à la survenue de cas de décès chez des sujets mineurs, toutes les spécialités à base de codéine doivent être prescrites sur ordonnance.

Evolution du pourcentage d'ordonnances mentionnant des spécialités à base de codéine dans les OSIAP de 2002 à 2016



Données OSIAP

- Profil des demandeurs habituellement décrit pour les spécialités contenant de la codéine : femmes, âge moyen 44 ± 14 ans
- Spécialités citées (classées par fréquence de citation) : Dafalgan codéine®, Efferalgan codéine®, Klipal codéine®, Codoliprane®

Faits marquants (d'après les données locales du CEIP-A de Toulouse) : Entre le 1^{er} et le 15/12/2017 : 16 ordonnances mentionnant de l'EUPHON® sirop ont été présentées soit 57% de l'ensemble des notifications reçues dans cette période. Il y avait eu au total au niveau national 13 citations de codéine sirop entre 2002 et 2016.

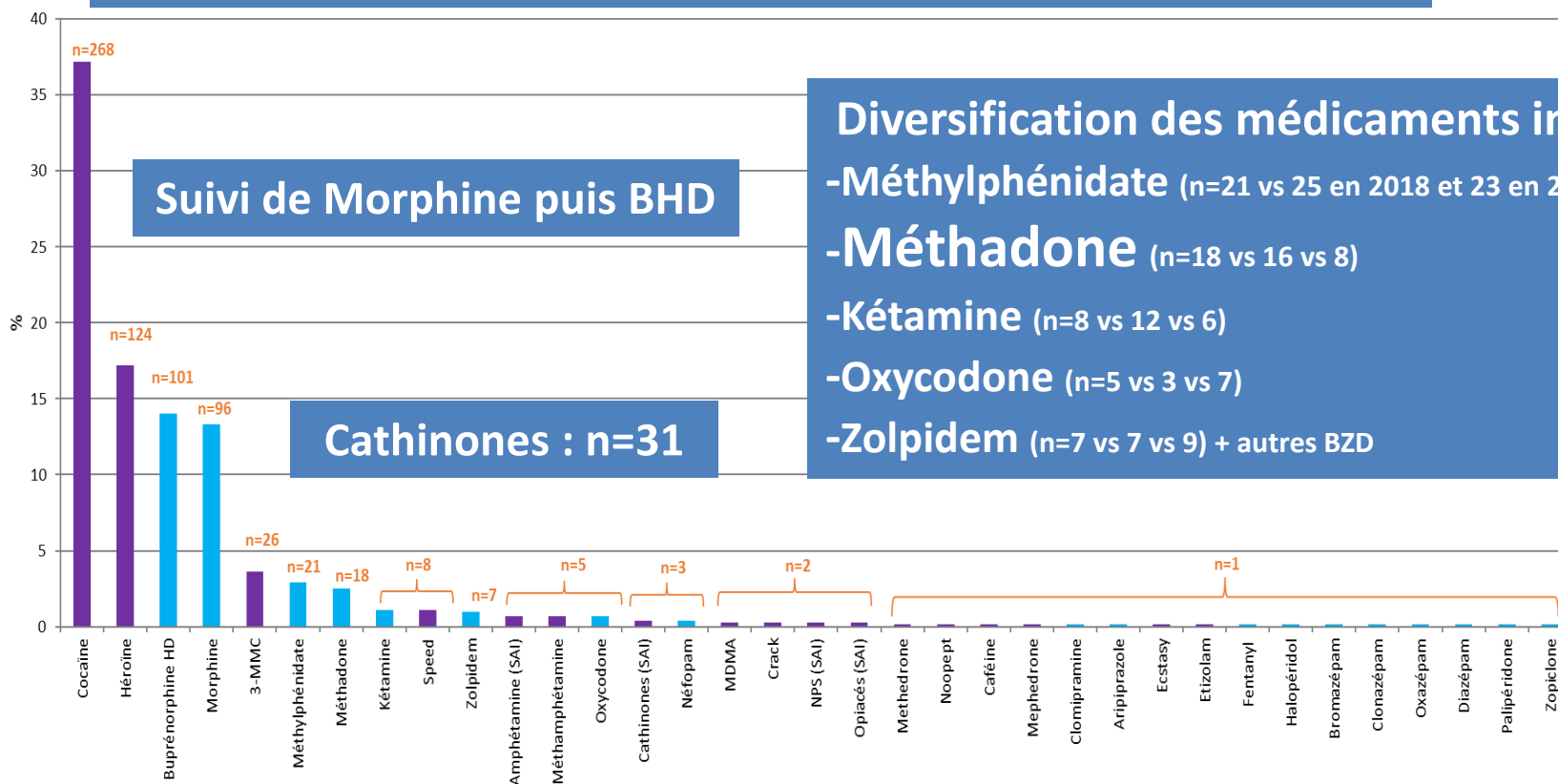
Mésusage des médicaments : chez les usagers de drogues

En 2019, répartition des SPA injectées (n = 722) :

38 % des SPA injectées sont des médicaments (n = 271 médicaments)



2 fois plus d'injection de cocaïne que d'héroïne



Suivi de Morphine puis BHD

Cathinones : n=31

Diversification des médicaments injectés :

- Méthylphénidate (n=21 vs 25 en 2018 et 23 en 2017)
- Méthadone (n=18 vs 16 vs 8)
- Kétamine (n=8 vs 12 vs 6)
- Oxycodone (n=5 vs 3 vs 7)
- Zolpidem (n=7 vs 7 vs 9) + autres BZD



- Focus en 2019 : 1142 consommateurs de BHD

- 32% consomment un générique
- 4,6% consomment la BHD hors protocole (vs 5% en 2018)
- Parmi les patients sous protocole
- Obtention illégale :
 - Subutex® 18% (vs 14% en 2018) et GNR 9% (vs 10%)
- Utilisation de la voie IV :
 - Subutex® 13% (vs 12%) et GNR 2% (vs 3%)
- Augmentation de la consommation associée de cocaïne/crack :
 - Subutex® 19% (vs 18%) et GNR 17% (vs 17%)

Mésusage BHD

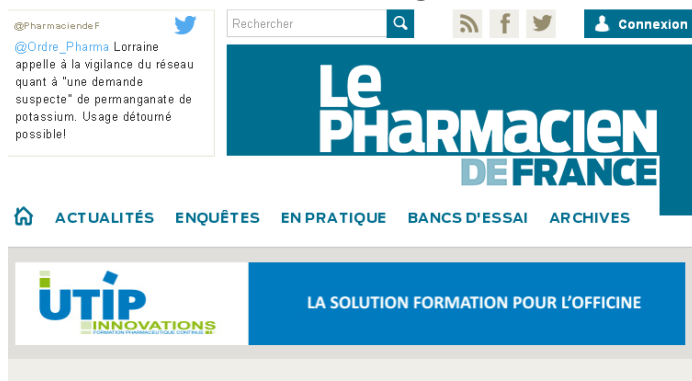
- Nécroses cutanées suite à l'injection IV de génériques du Subutex®



British Journal of Dermatology (2015) 172, pp1412–1414

Livedo-like dermatitis and necrotic lesions after high-dose buprenorphine injections: a national French survey

- Nouvelles formulations galéniques des génériques depuis sept 2014



@PharmacienneF
@Ordre_Pharma Lorraine appelle à la vigilance du réseau quant à "une demande suspecte" de permanganate de potassium. Usage détourné possible!

Rechercher

Le PHARMACIEN DE FRANCE

ACTUALITÉS ENQUÊTES EN PRATIQUE BANCS D'ESSAI ARCHIVES

UTIP INNOVATIONS LA SOLUTION FORMATION POUR L'OFFICINE



Les génériques du Subutex évoluent

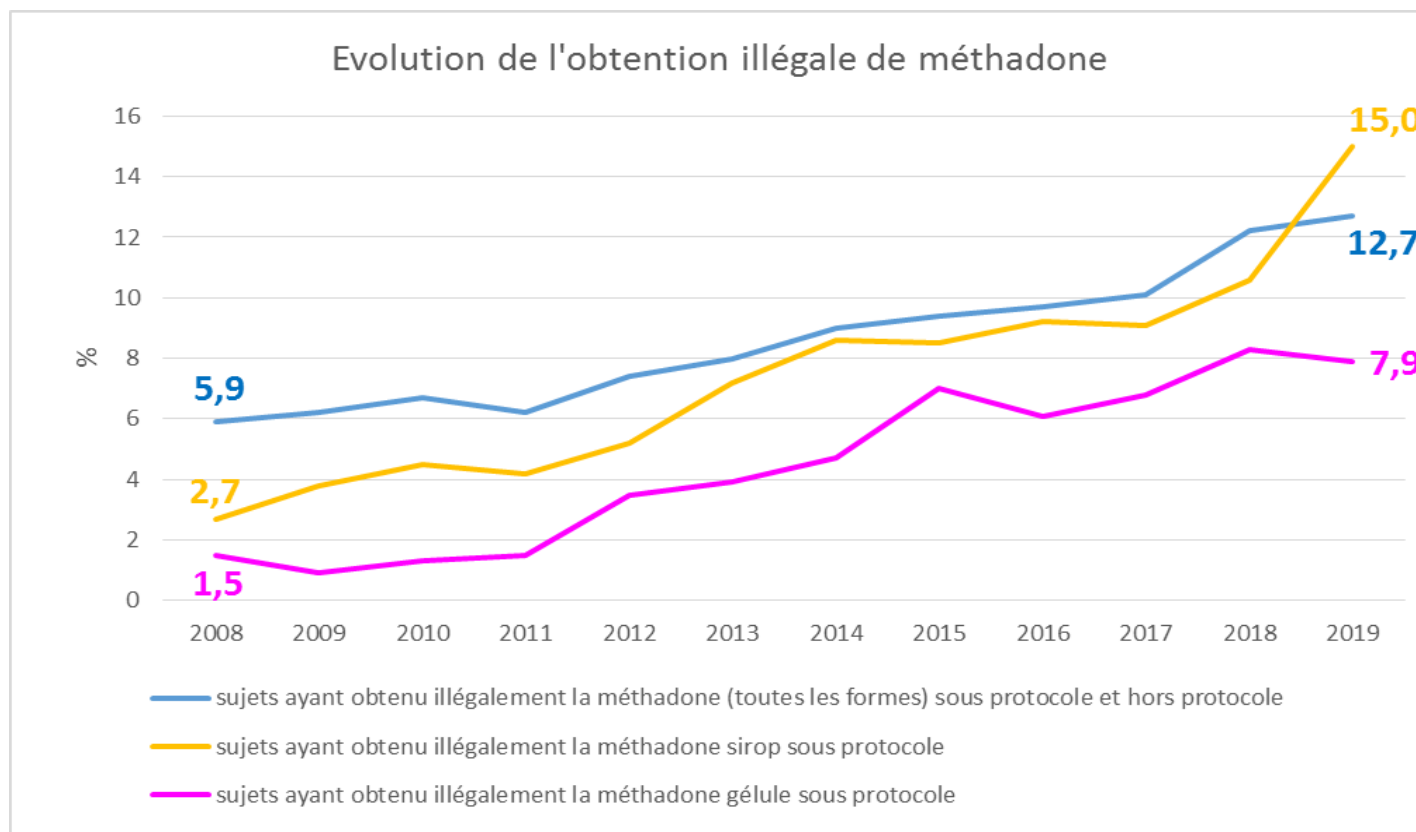
Suite à des cas de mésusage par injection ayant entraîné des lésions cutanées, la formulation des cinq génériques du Subutex disponibles sur le marché français – Arrow, Biogaran, Mylan, Sandoz et Teva [...]

La lecture de cet article est réservée

Mésusage des médicaments : la méthadone

En 2019, 2771 sujets sous méthadone (51 % des inclus) :

oppidum



-Augmentation de la part d'obtention illégale parmi l'ensemble des consommateurs de méthadone (5,9% en 2008 versus 15% en 2019)



Addictovigilance

n°7
Mai 2018

Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance

www.addictovigilance.fr

Rédigé par le centre d'Addictovigilance de Marseille
& le centre d'Addictovigilance de Grenoble

Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone : Apport des données d'Addictovigilance

Mise en place d'un suivi national d'Addictovigilance

En Avril 2008, la commercialisation de la méthadone gélule® a été accompagnée d'un **Plan de Gestion des Risques** visant à minimiser les risques de décès et de surdosage, d'intoxication accidentelle, d'abus, d'usage détourné et trafic.

Le suivi national d'Addictovigilance est réalisé avec une approche multi-sources à partir des dispositifs de surveillance et de veille sanitaire du réseau Français d'addictovigilance (notifications spontanées, OSIAP, OPPIDUM, DRAMES) en lien avec différents partenaires (CSAPA, CAARUD, services hospitaliers, médecins, pharmaciens...) afin de décrire les caractéristiques de consommation de la méthadone et les complications sanitaires associées.

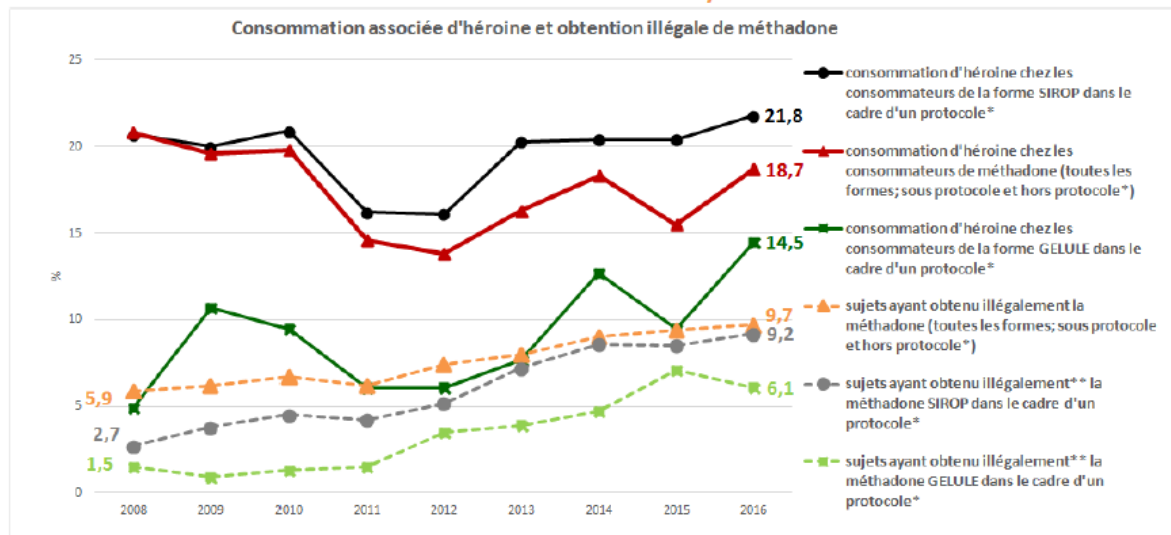
Spécificités pharmacologiques de la Méthadone : agoniste opiacé puissant et complet, demi-vie variable et longue, risque d'accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distances des premières prises, variabilité interindividuelle et intra-individuelle, nombreuses interactions médicamenteuses, et toxicité cardiovasculaire.

Quelles conséquences cliniques ? Le maniement de la méthadone est complexe ; les sujets se trouvent exposés à un risque d'overdose (dépression respiratoire, trouble de la conscience et myosis) et il peut être nécessaire de réitérer les doses de naloxone.

Quels sont les principaux facteurs de risque d'overdose ?

La consommation de méthadone par des sujets naïfs, consommation associée d'autres dépresseurs respiratoires (benzodiazépines, autres opiacés, alcool...), certaines comorbidités, consommation par voie intraveineuse, deux périodes bien identifiées à risque : à l'initiation du traitement et au cours du mois qui suit l'arrêt en cas de reprise intempestive d'un opioïde (héroïne, méthadone non prescrite) (perte de la tolérance pharmacodynamique ou « accoutumance »).

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



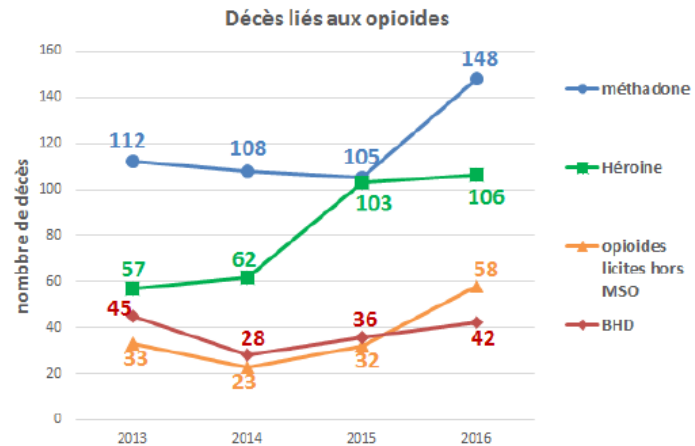
* OPPIDUM permet de distinguer si la méthadone est consommée dans un cadre sanitaire (protocole) ou en dehors d'un cadre sanitaire (hors protocole)

** Pour les patients sous protocole, obtention illégale en plus d'une obtention par prescription

- Taux les plus élevés de consommation associée d'héroïne en 2016 : 14,5% des consommateurs de méthadone gélule dans le cadre d'un protocole ont consommé également de l'héroïne au cours des 7 jours précédents.
- Consommation de méthadone en dehors du cadre sanitaire par 2,2% des patients en 2016.
- Augmentation de l'obtention illégale de méthadone.

Données DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

- La méthadone est toujours la substance la plus impliquée.
- Il y a davantage de décès avec la méthadone qu'avec l'héroïne dans ce registre (pas de biais de sélection a priori).
- En 2016 : nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée.
- A partir des données 2016, l'estimation du taux de décès par méthadone est de 2,7 décès pour 1000 patients traités. Ce taux est 7 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 patients traités par buprénorphine.

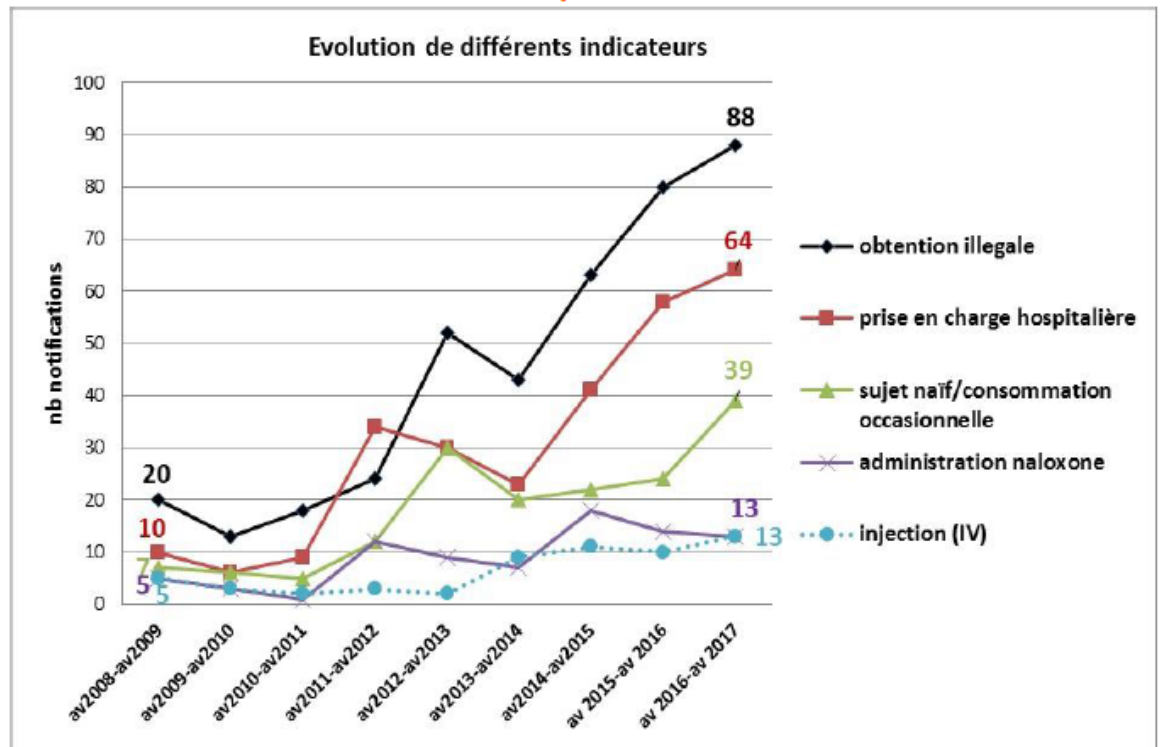


Données issues des Notifications spontanées

- 804 notifications en 9 ans dont plus de la moitié en 3 ans (avril 2014-avril 2017).

- **Augmentation** de :

- l'obtention **illégal**e de méthadone,
 - du nombre de **sujets naïfs** ou sujets ayant consommé la méthadone **occasionnellement**,
 - des patients ayant nécessité une **prise en charge hospitalière** et ayant présenté un **coma** profond.
- Nécessité d'administrer de la **naloxone** dans certains cas de surdosage.



Données OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) : Le nombre d'ordonnances suspectes a **doublé** entre 2015 et 2016 (de 8 à 16 OSIAP).

Ce suivi d'Addictovigilance met en évidence :

- ↪ Une augmentation de l'obtention illégale de méthadone, d'une consommation par des sujets naïfs ou occasionnels, de consommations associées d'autres opiacés exposant à des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, overdose) et des décès.
- ↪ Des prescriptions hors AMM de méthadone dans la douleur hors recommandations de l'Afssaps de 2010 (douleurs rebelles en situation palliative avancée) exposant les patients douloureux aux mêmes risques.
- ➔ Face à ces évolutions, il est important de travailler ensemble sur une meilleure utilisation (prescription, dispensation et modalités de consommation) de la méthadone au bénéfice du patient qui doit être mieux informé.

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

Principaux résultats enquête DRAMES 2018

- Mise en place en 2002, l'enquête DRAMES a pour objectifs de **recueillir les cas de décès** liés à l'usage abusif de substances psychoactives, **d'identifier ces substances 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**.
- Ces décès sont notifiés par des **toxicologues analystes volontaires** et experts judiciaires, des médecins légistes ainsi que par les **CEIP-A**, répartis sur le territoire français au Pôle Stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants de l'**ANSM** et au **CEIP-A de Grenoble**, chargé de l'enquête.

Résultats 2018

582 notifications ont été envoyées par 45 experts issus de 27 structures couvrant 80 % du territoire français.

506 décès ont été inclus et 76 dossiers ont été exclus.

Age : la moyenne d'âge des sujets reste basse à 37,5 ans, la médiane est à 38 ans avec comme valeurs extrêmes : 14-72 ans. **Sexe** : les décès concernent majoritairement des hommes dans 84 % des cas.

Lieu de décès : renseigné dans 90 % des cas avec 63 % à domicile, 2,5 % dans un domicile temporaire, 10 % sur la voie publique, 8 % à l'hôpital, 2 % en prison, 1,5 % en milieu festif et 13 % dans un « autre lieu » ou inconnu. Les **antécédents médicaux** sont renseignés dans 63 % des cas avec 65 % d'antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, 41 % de pathologies associées et 39 % d'éthylisme. Le **stade de l'abus** est renseigné dans 44 % des cas : chez 60 % persiste un abus intermittent ou permanent, 34 % des sujets étaient en cours de traitement de substitution, 6 sujets en cours de sevrage et 12 sont décrits comme naïfs. Une autopsie a été pratiquée pour 89 % des cas inclus.

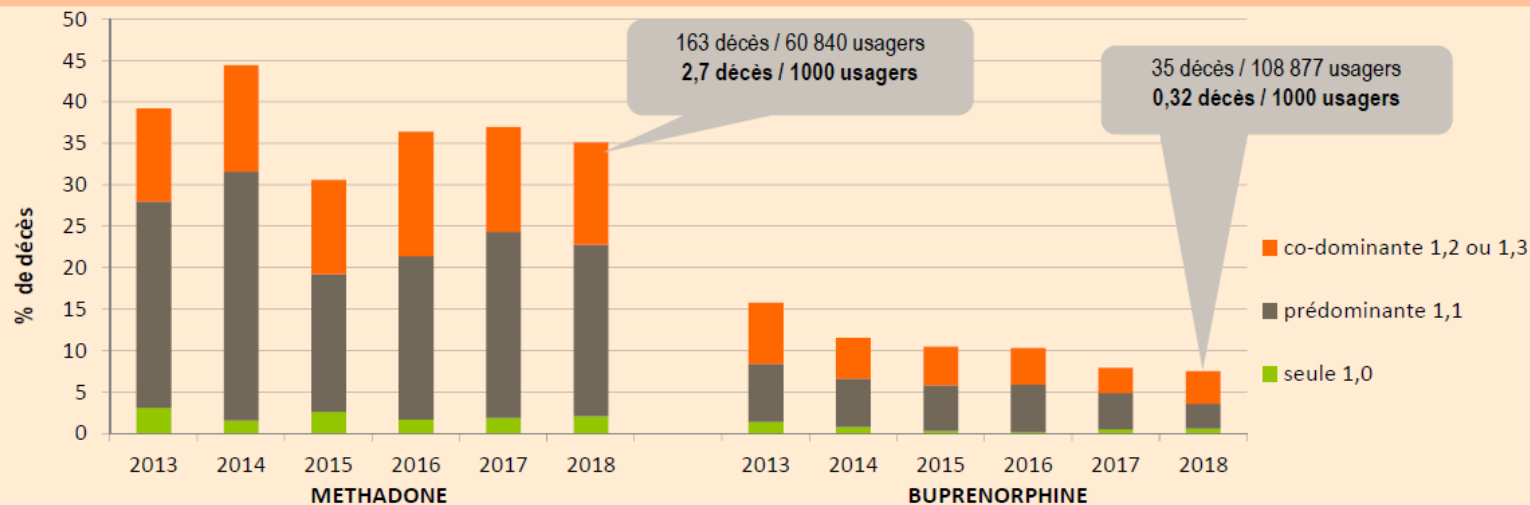
La grande majorité des cas concerne des décès directement liés aux produits avec **464 décès** (432 en 2017), les 42 autres cas étant indirectement liés aux produits (40 en 2017).

Décès Indirects (N = 42)

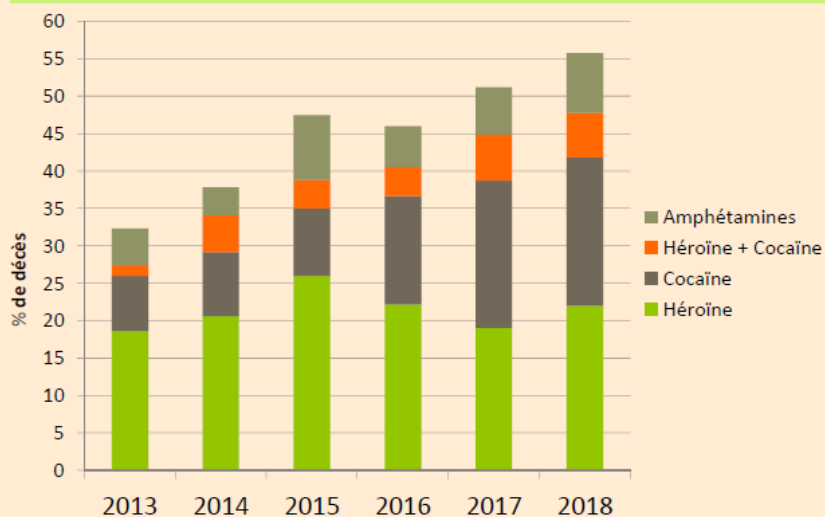
Cause de décès	Substances	Impliquées (n)
<ul style="list-style-type: none"> 18 chutes d'un lieu élevé 11 immersions 9 traumatismes 1 incendie 1 hypothermie 1 électrocution 1 asphyxie 	Cannabis	24
	Cocaïne	14
	MDMA	7
	Méthadone	7
	Buprénorphine	4
	Héroïne	3
	Amphétamine	2
	Cyamémazine	1
	Lorazépam	1
	LSD	1
	Méphédronne	1
	Morphine	1
	Nordiazépam	1
	Oxazépam	1
Rispéridone	1	
Tropatépine	1	

Résultats 2018 – Décès directs (N = 464)

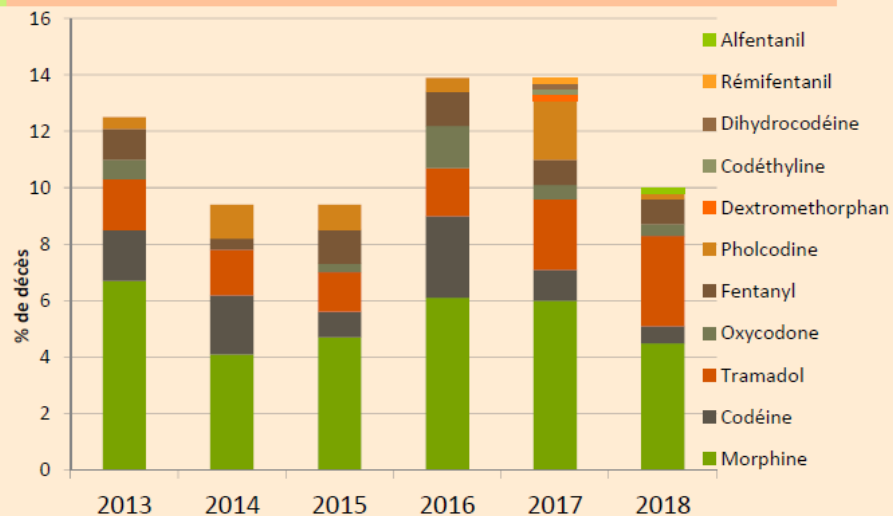
Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) 2013-2018



Les stupéfiants illicites 2013-2018



Les opioïdes licites hors MSO 2013-2018



Depuis 2013, l'enquête annuelle prospective Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) a pour objectifs de **recueillir les cas de décès** liés à l'usage de médicaments antalgiques, **d'identifier les médicaments impliqués**, **d'évaluer leur dangerosité** et **d'estimer l'évolution du nombre de ces décès**. Cette étude a été décidée après l'annonce du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène en juin 2009, et en raison d'un risque de report vers d'autres substances actives antalgiques dont le profil de sécurité d'emploi peut être moins favorable, en particulier le tramadol.

Ces décès sont notifiés par des **toxicologues analystes volontaires** et experts judiciaires ainsi que par les **CEIP-A**, répartis sur le territoire français au Pôle Stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants de l'**ANSM** et au **CEIP-A de Grenoble**, chargé de l'enquête.

Données sociodémographiques et cliniques

- **Cent dix-neuf (119) dossiers**, envoyés par 31 experts issus de 21 laboratoires, ont été **inclus**
- Le **lieu de décès** est principalement le domicile dans 78 % des cas, la voie publique représente 8,5 % des cas, l'hôpital 4 % et autres 2 % ; le lieu de décès est inconnu dans les 7,5 % des cas restants
- Le **sex-ratio** est de 0,78 (52 hommes/67 femmes)
- La moyenne d'**âge** est de 50,5 ans, la médiane à 52 ans et les valeurs extrêmes comprises entre 16 et 91 ans
- Les **antécédents médicaux** sont renseignés dans 48 % des cas. Ils comportent des pathologies diverses : douloureuses (18 %), potentiellement mortelles (7 %) ou psychiatriques (70 %).

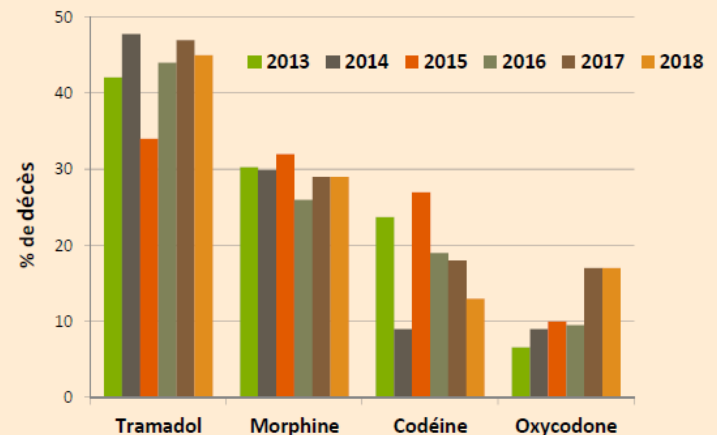
Résultats

Parmi les 119 dossiers, on compte **109 décès directs** dont 65 cas (60 %) de décès toxiques sans autre précision, 43 cas (39 %) de suicides et 1 cas accidentel.

- **4 molécules sont principalement impliquées** : la tramadol ($n=49$), la morphine ($n=32$), l'oxycodone ($n=18$) et la codéine ($n=14$)
- 9 décès imputables au *paracétamol* (dont 5 cas dans un contexte suicidaire)
- 4 décès imputables au *fentanyl* (dont 1 cas dans un contexte suicidaire)
- 2 décès imputables à la *prégabaline*
- 1 décès imputable à la *dihydrocodéine*

On compte **10 décès indirects** (5 suicides par arme, 3 pendaisons, 2 immersions) où la substance **impliquée** est le tramadol (6 cas), la morphine (2 cas) la codéine et la dihydrocodéine (1 cas chacune).

Molécules principalement impliquées dans les décès directs. Résultats 2013 à 2018



La soumission chimique (SC) est l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives (SPA) à l'insu de la victime ou sous la menace.

- 544 observations ont été notifiées essentiellement par :
 - Des laboratoires d'analyses toxicologiques experts médico-judiciaires dans 361 cas (66%)
 - Des urgences médico-judiciaires et des services de médecine légale dans 159 cas (29%)
 - Divers autres services (médical, judiciaire) dans 24 cas (5%)

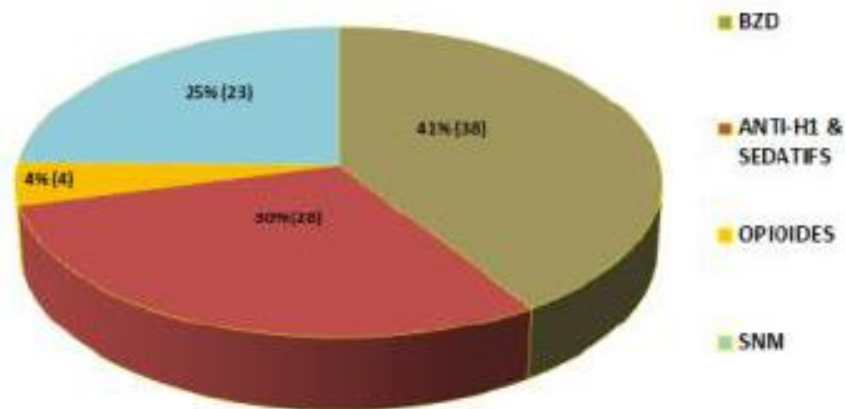
- 462 cas (augmentation de 36% par rapport à 2016) répartis en :
 - 68 cas (15%) de SC vraisemblable (12% en 2016)
 - 241 cas (52%) de SC possible (51% en 2016)
 - 153 cas (33%) de vulnérabilité chimique (37% en 2016)

- 423 cas (92 %) ont déposé plainte

Victimes : 68 victimes ont été identifiées dont 9 enfants de moins de 15 ans

- Prédominance féminine (71% / 48) avec un sex-ratio de 0.41
- Elles sont âgées de 4 Jours à 97 ans avec une de médiane de 25 ans ; on dénombre 14 victimes mineures
- Elles (> 12 ans) ont consommé volontairement de l'alcool dans 46 % des cas et/ou du cannabis dans 33%.
- Une amnésie est décrite dans 51% (31 / 61 victimes de plus de 10 ans)
- Les faits relevés sont :
 - Une agression sexuelle (AS) seule (56% / 38 cas), associé à un vol (1% / 1 cas)
 - Un vol (12% / 8 cas)
 - Une maltraitance (7% / 5 cas), sédation (12% / 8 cas),
 - Une tentative de SC (10% / 7 cas)

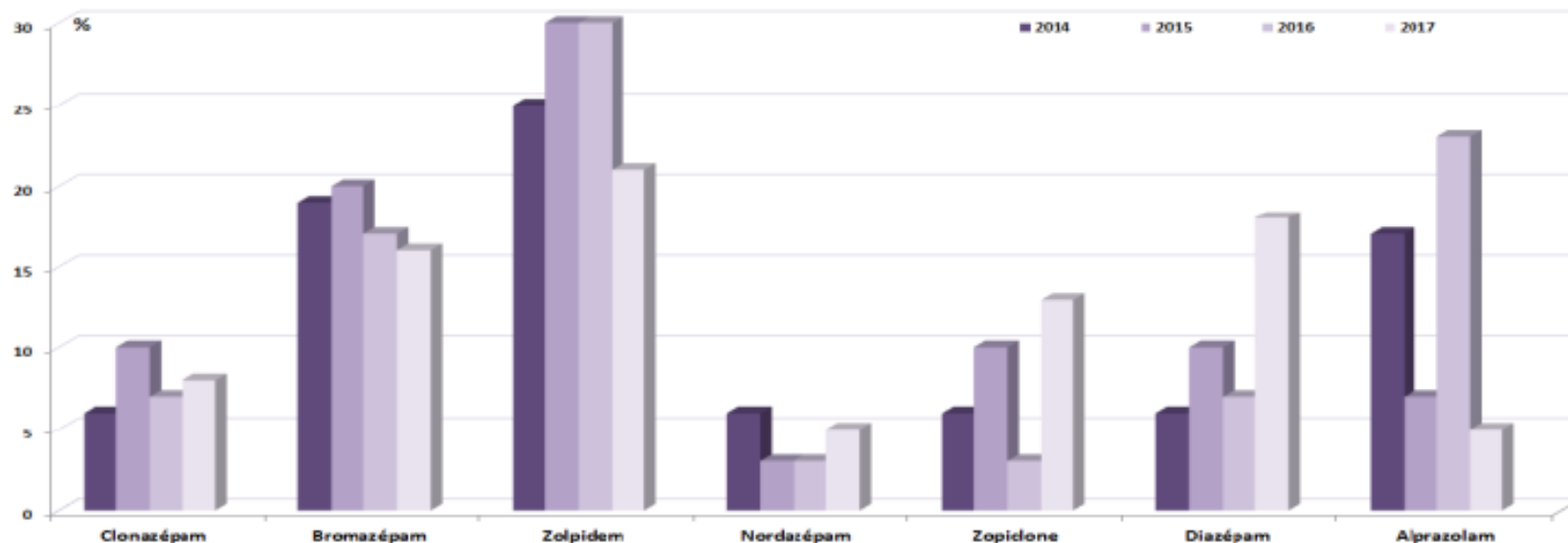
FAMILLES DE SUBSTANCES DANS LA SCV 2017



La famille des benzodiazépines et apparentés (BZD) prédomine toujours, avec en tête le zolpidem (qui amorce une chute) suivi du diazépam (↑), du bromazépam et de la zopiclone (↑).

Parmi les sédatifs divers, la cyamémazine et les antipsychotiques arrivent en tête suivis de l'hydroxyzine.

Les SNM (23 mentions) sont représentées par le MDMA (10 cas), l'alcool (6), la cocaïne (3), le GHB (3) et le cannabis (1).



CONCLUSION

- Plusieurs instances permettent d'obtenir des informations sur le mésusage médicamenteux grâce à leurs programmes de surveillance
- La France est le seul pays européen à disposer d'un réseau organisé et spécialisé dans les problématiques de mésusage, d'abus et de dépendance dont le champ d'action inclut les médicaments psychotropes et stupéfiants et en capacité d'expertiser les données recueillies
- MAIS ce réseau ne peut exister efficacement que grâce aux échanges avec les professionnels de terrain : seule une collaboration active et réactive permet l'identification de signaux et la diffusion des données à visée informative et préventive
- La connaissance du mésusage médicamenteux est nécessaire à la prévention et à la prise en charge mais ce comportement, bien souvent dissimulé, concernent un nombre de sujets restreint et/ou une population spécifique en comparaison des conditions normales d'utilisation de ces mêmes médicaments
- Il apparaît nécessaire que de telles situations soient déclarées de façon la plus exhaustive possible afin de ne pas passer à côté d'un signal voire d'une alerte utile au maintien de la santé publique