

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 87^{ième} réunion du 18 février 2010
Adopté le 29 avril 2010*

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. ADOPTION DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DU 15 DÉCEMBRE 2009	3
3. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DU RIVOTRIL® (CLONAZEPAM) : ACTUALISATION DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE	4
4. DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE SUR LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DE LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS	9
5. POINT SUR LES DERNIÈRES DONNÉES TREND (TENDANCES RÉCENTES ET NOUVELLES DROGUES)	12

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme CASTOT, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

M. HERSZKOWICZ, représentant le Directeur Général de la Santé,

Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

Mme DORLÉAC, représentant le Directeur de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

M. GÉNY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

M. SANSOY, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie :
M. MALLARET (Président), M. THIRION (Vice-Président),
- M. BORDET (membre titulaire), Mme DEBRUYNE (membre suppléant), Mme GIBAJA (membre suppléant),
Mme JOLLIET (membre titulaire), M. LAGIER (membre titulaire)
- En qualité de psychiatre : M. BAILLY (membre titulaire)
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire),
M. MAGNIN (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant), M. POLOMENI (membre titulaire),
Mme THÉVENOT (membre suppléant)
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. SERRIE (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. LAVAL (membre suppléant),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques :
Mme SIBENALER (membre titulaire),

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 3 :

Mme DJEZZAR, CEIP de Paris

Dans le cadre du point 4 :

Laboratoires Roche

Mme FRAUGER, CEIP de Marseille

Dans le cadre du point 5 :

Mme CHOLLEY, CNAMTS

Dans le cadre du point 6 :

Mme CADET, OFDT

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

Mme COURNÉ, M. LUCAS, Mme MESSINA, Mme RICHARD, Mme STIRNWEISS.

ÉTAIENT EXCUSÉS

Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance,

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance,

Mme AVRIL, représentant les producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes,

M. DELILE, M. GAULIER, M. KARILA, M. PEPIN, M. QUENEAU, M. MONTASTRUC.

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune situation de conflit d'intérêts important, susceptible de faire obstacle à la participation des membres et experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 15 décembre 2009.

2. ADOPTION DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DU 15 DÉCEMBRE 2009

Le compte-rendu de la réunion du 15 décembre 2009 est adopté à l'unanimité des membres présents sans modification.

3. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DU RIVOTRIL® (CLONAZEPAM) : ACTUALISATION DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE

Le Rivotril® (clonazépan) se présente sous différentes formes pharmaceutiques :

- comprimé quadrisécable dosé à 2 mg, présenté en boîte de 28 comprimés,
- solution buvable dosée à 2,5 mg/ml, présentée en flacon de 20 ml,
- solution à diluer injectable, dosée à 1 mg/ml, présentée en ampoule de 1 ml.

Les formes orales sont indiquées dans le traitement de l'épilepsie soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique. La solution injectable est indiquée dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique. Le clonazépan est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

Le Rivotril® fait l'objet d'une enquête officielle d'addictovigilance depuis 2006. Les résultats, présentés à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) en 2006 puis en 2007, avaient montré, d'une part, une forte proportion de la prescription en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'autre part, un usage détourné chez des toxicomanes, ainsi qu'un usage à des fins de soumission chimique.

Sur proposition de la CNSP, un plan national de gestion des risques (PGR) avait alors été demandé, comprenant notamment :

- la réduction de la taille du conditionnement des comprimés (de 40 à 28 comprimés) ;
- la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier ;
- la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage, suivie d'une étude d'impact réalisée par le laboratoire ;
- la modification de la galénique de la solution buvable, afin de limiter le risque de soumission chimique ;
- la mise en place d'une étude de prescription chez les usagers de drogues en médecine de ville.

La CNSP avait également émis un avis favorable à la prescription sur ordonnance dite sécurisée et à la limitation de la durée de prescription proposées par le laboratoire. Cependant, ces deux propositions n'ont pas été retenues par la Commission d'AMM, qui a en effet proposé d'évaluer dans un premier temps l'impact des mesures envisagées, pour ne pas pénaliser les patients et les médecins utilisant le clonazépan conformément à l'AMM, ainsi que l'impact des mesures ayant concerné le flunitrazépan sur le report de prescription vers le clonazépan. La Commission avait aussi fait part de ses craintes quant à un report de prescription sur une autre benzodiazépine en cas de mise en place de mesures plus contraignantes pour le clonazépan.

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP) de Marseille a présenté l'actualisation des données de l'enquête officielle d'addictovigilance depuis la mise en place du PGR.

1. Données des CEIP

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

Le pourcentage de notifications concernant le Rivotril® a augmenté jusqu'en 2004 avant de se stabiliser. En 2008, 135 notifications ont été recueillies (soit 1,9% de la totalité des notifications) dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes.

Dans l'enquête 2008, les consommateurs de Rivotril® sont principalement des hommes (78%), sont âgés en moyenne de 36 ans et présentent une dépendance alcoolique dans 33% des cas. La grande majorité d'entre eux (82%) sont sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés (TSO).

Le Rivotril® est consommé :

- par voie orale, à l'exception d'un cas d'injection de la forme buvable ;
- à une dose supérieure à la posologie maximale recommandée dans l'AMM dans 25% des cas ;
- en association avec l'alcool dans 43% des cas ;
- à la recherche d'un effet positif dans 64% des cas.

Les notifications concernent un abus dans 15% des cas et une dépendance dans 50% des cas. Ces signalements d'abus et dépendance sont plus importants avec la forme comprimé. Par ailleurs, une souffrance à l'arrêt est signalée dans 60% des cas.

Dans 37% des cas, le Rivotril® est obtenu illégalement par « deal » (42 cas), vol, don ou utilisation d'ordonnance falsifiée. Cette proportion d'obtention illégale est plus importante dans le cas de consommation de la forme comprimé.

Une disparité régionale de l'usage détourné de Rivotril® est observée avec une prépondérance dans le sud de la France.

▪ **OPEMA (Observatoire des Pharmacodépendances en Milieu Ambulatoire)**

En 2008, 7 notifications (1%) rapportant la consommation de Rivotril® ont été recueillies lors de la première enquête OPEMA réalisée auprès de médecins généralistes.

Elles concernent 5 hommes et 2 femmes, âgés en moyenne de 36 ans. Un cas de dépendance alcoolique associée a été signalé. Tous les sujets sont sous TSO.

Le Rivotril® est consommé par voie orale dans tous les cas, à une dose supérieure à la posologie maximale recommandée dans l'AMM dans 1 cas.

Aucun cas d'obtention illégale n'a été notifié.

Les notifications rapportent un abus dans 1 cas, une dépendance dans 6 cas et une souffrance à l'arrêt dans 4 cas.

▪ **Enquête nationale sur la soumission chimique**

Au cours de l'enquête 2008, 12 cas de soumission chimique ont été signalés (soit 28% des cas), contre 23 en 2007 (34%) et 19 (15%) entre avril 2005 et décembre 2006.

▪ **Données OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)**

En 2008, 8 ordonnances falsifiées mentionnant le Rivotril® ont été recueillies dans le cadre de l'enquête OSIAP, sur un total de 270 ordonnances falsifiées collectées (soit 3%), contre 3 en 2007 (1%) et 11 en 2006 (3,3%).

Onze ordonnances falsifiées ont été recueillies en dehors de la période d'enquête en 2008, sur un total de 191 ordonnances (5,8%).

Le taux de détournement, représentant le nombre d'ordonnances falsifiées pour un médicament, pondéré par sa diffusion dans la population exprimée en DDD¹, est de 1,8 citation par million de DDD pour le Rivotril® quelle que soit la forme pharmaceutique et de 5,1 pour la forme « comprimé ». La forme « comprimé » est donc la plus détournée.

2. Base de données de l'Assurance Maladie de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA)-Corse

Sur 31 696 patients bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie dans cette région ayant eu au moins une délivrance de clonazépam durant une période en 2008, un usage détourné est suspecté chez 182 d'entre eux à partir de critères portant sur les quantités présentées au remboursement, le nombre de prescripteurs différents, le nombre de pharmacies différentes ayant délivré le médicament et le nombre de délivrance. Ces 182 sujets ont eu recours sur 9 mois à 5,9 médecins différents ($\pm 3,1$) et se sont approvisionnés dans 8 pharmacies différentes ($\pm 6,7$).

Leur moyenne d'âge est de 39 ans. Il s'agit principalement d'hommes (75%) ; 56% suivent un traitement antidépresseur, 43% un traitement antipsychotique et 59% sont sous TSO.

L'indicateur de polyprescription, qui représente la part de quantité polyprescrite par plusieurs médecins en même temps pour un même patient par rapport à l'ensemble de la quantité délivrée est de 2,6%. Le Rivotril est ainsi une des substances présentant un des indicateurs de polyprescription les plus élevés.

La forme pharmaceutique la plus souvent présentée au remboursement est la forme buvable. Toutefois, la forme pharmaceutique « comprimé » est plus souvent « polyprescrite » (5,4% contre 0,7% pour la solution buvable).

3. Données TREND 2007-2009 (Tendances récentes et Nouvelles Drogues)

A l'exception de Paris, une diminution de la présence de clonazépam sur le marché parallèle est constatée depuis 2008. Les consommateurs vivent dans des conditions précaires et sont très marginalisés. Le ® est consommé par voie orale. Les usagers semblent avoir une meilleure perception du clonazépam que du flunitrazépam.

4. Comparaison avec les autres benzodiazépines

Selon les indicateurs de détournement² identifiés dans l'enquête OPPIDUM, le clonazépam est la deuxième substance la plus détournée parmi les benzodiazépines, après le flunitrazépam. De plus, les consommateurs de clonazépam semblent moins bien insérés socialement.

Le Rivotril® se situe en 7^{ème} position du nombre d'ordonnances falsifiées recueillies pendant l'enquête OSIAP et en 3^{ème} position concernant son taux de détournement par rapport aux autres benzodiazépines.

5. Accessibilité du produit

Il existe une grande différence des niveaux de ventes de Rivotril® en Europe. En France, les ventes de Rivotril® sont en progression constante depuis 1998, avec une croissance plus forte pour la forme en solution buvable. Une augmentation des prescriptions de clonazépam est également constatée jusqu'en 2006 : elles se sont stabilisées depuis lors. Le Rivotril® reste majoritairement prescrit en dehors des indications de l'AMM.

¹ DDD = Defined daily Dose ou dose définie journalière

² Les indicateurs de détournement des benzodiazépines identifiés dans l'enquête OPPIDUM sont : la fréquence des prises, la dose consommée par rapport à la posologie recommandée dans l'AMM, l'obtention illégale, l'ancienneté de la consommation, l'effet recherché, la prise concomitante d'alcool, la souffrance à l'arrêt, l'abus la dépendance

6. Données bibliographiques

Des détournements ont été constatés par d'autres études en France et dans d'autres pays, et sont décrits dans plusieurs publications.

7. Conclusion

Les données issues des différentes enquêtes des CEIP et de l'analyse de la base de données de l'Assurance Maladie en région PACA-Corse confirme l'existence de l'usage détourné du Rivotril®, préférentiellement de la forme « comprimé ». Ce phénomène semble s'être stabilisé mais reste important. Le clonazépam tient une place particulière par rapport aux autres benzodiazépines. En effet, certains de ses indicateurs de détournement sont proches de ceux du flunitrazépam.

Par ailleurs, le clonazépam reste en grande majorité prescrit en dehors des indications de l'AMM. Les raisons de ces prescriptions et le choix du clonazépam demeurent encore mal connus.

Les motifs de l'utilisation et les effets recherchés par les consommateurs sont également faiblement documentés.

Présentation du laboratoire Roche

1. Actions du PGR national réalisées ou en cours de réalisation

Dans le cadre du PGR national, les mesures suivantes ont été mises en place :

- la diminution de la taille du conditionnement des comprimés de 40 à 28 comprimés en juin 2008.
- la mise à disposition d'un conditionnement unitaire pour le modèle hospitalier en juillet 2008.
- la modification de la galénique de la solution buvable pour limiter le risque de soumission chimique, ainsi que la diminution de la taille du flacon. Cette demande est en cours d'étude par le laboratoire.
- La diffusion, en juillet 2008, d'une lettre aux professionnels de santé rappelant le bon usage du Rivotril®, le risque de pharmacodépendance, l'augmentation de l'utilisation détournée de Rivotril® et l'indication réservée au traitement de l'épilepsie. Cette lettre a été diffusée auprès des médecins généralistes, neurologues, pédiatres, psychiatres, pharmaciens et médecins exerçant en milieu pénitentiaire. Une évaluation de l'impact de cette lettre a été réalisée, sur une période allant de janvier 2008 à juin 2009.
- La mise en place d'une surveillance des abus, de la durée des traitements et des prescriptions hors AMM.

2. Cas d'abus et d'usage détournés notifiés au laboratoire depuis le 1^{er} janvier 2007

En 2009, 2 cas d'abus et de dépendance survenus en France ont été notifiés au laboratoire, contre 3 cas en 2008 dont un syndrome de sevrage et aucun en 2007.

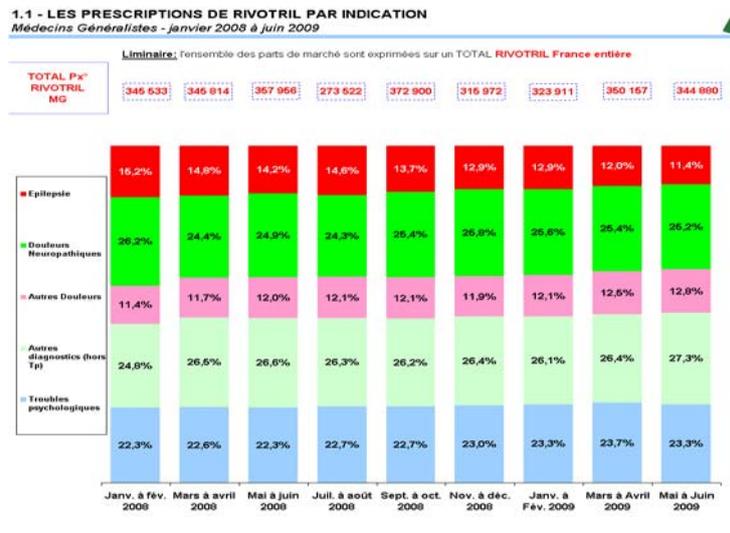
En Europe (hors France), 8 cas ont été notifiés en 2009, 10 en 2008 et 8 en 2007.

3. Etude d'impact de la lettre aux prescripteurs

Le laboratoire a réalisé une étude d'impact de la lettre aux prescripteurs diffusée en juillet 2008, à partir des données de l'Observatoire Thalès qui collecte des informations auprès des médecins généralistes.

Entre janvier 2008, environ 15% des prescriptions concernaient le traitement de l'épilepsie. Cette proportion est d'environ 13% en janvier 2009. Cette étude montre également que le Rivotril® reste majoritairement prescrit en dehors des indications de l'AMM.

Données de la base Thalès – Usage hors-AMM de Rivotril® en France chez le médecin généraliste de janvier 2008 à juin 2009. Toutes formes Rivotril® confondues



4. Données d'utilisation du Rivotril® en France

Les données de prescription issues de la base de données IMS Health montrent qu'entre mars 2008 et février 2009, l'épilepsie représente 14,4% des motifs de prescription du Rivotril® sous la forme comprimé et 1,6% pour la forme en solution buvable. Les autres motifs de prescription de la forme comprimé sont principalement : les indications des autres benzodiazépines associées à d'autres traitements, notamment les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression ou des troubles psychiatriques (48%), les douleurs articulaires (8,3%), les douleurs neuropathiques (5,7%) ou des indications diverses (15,8%). Les autres motifs de prescription de la forme solution buvable sont principalement : les douleurs articulaires (22,8%), les indications des autres benzodiazépines associées à d'autres traitements (22,8%), les douleurs neuropathiques (15,1%), ou des indications diverses (19,2%).

Données de l'Assurance Maladie

Au 2^{ème} semestre de 2006, 580 000 bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie ont reçu au moins une prescription de Rivotril® ; leur âge moyen est de 57 ans et 40% d'entre eux bénéficient du régime d'Affection de longue Durée (ALD). Parmi les bénéficiaires d'un remboursement de Rivotril®, 1,6% ont eu recours à 3 prescripteurs, 0,2% à 4 prescripteurs et 0,1% à 5 ou plus ; 2,1% ont eu des délivrances dans 3 pharmacies, 0,5% dans 4 pharmacies et 0,3% dans 5 pharmacies ou plus. La posologie quotidienne moyenne observée est de 0,95 mg/j, 50% des posologies sont inférieures à 0,54 mg/j et 5% sont supérieures à 3 mg/j. Enfin, seul 1% des bénéficiaires ayant reçu une prescription de Rivotril® reçoit également un traitement de substitution aux opiacés.

Commentaires des membres de la commission

La prescription hors AMM du Rivotril® est vraisemblablement liée à des habitudes de prescriptions, dans un premier temps dans les équipes hospitalières, puis en médecine libérale. Cependant, l'efficacité du Rivotril® dans le traitement de la douleur, même neuropathique, n'est pas démontrée dans les études cliniques. Il a été signalé que dans certains congrès médicaux, la spécialité Rivotril® était encore conseillée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Un membre rapporte que la Société française d'Etude et de Traitement de la douleur (SFETD) a publié une recommandation sur la prise en charge des douleurs neuropathiques dans laquelle le Rivotril® ne figure pas.

Il semble aujourd'hui que les prescriptions de Rivotril® sont le plus souvent initiées par un spécialiste puis renouvelées par un médecin généraliste. Les médecins généralistes représentent ainsi la majorité des prescripteurs.

La prescription de Rivotril® pour soulager des douleurs chroniques entraîne un risque accru de dépendance. Il semble que ce risque soit peu connu des prescripteurs qui ne le prennent alors pas en compte dans la surveillance du traitement. De surcroît, la douleur neurogène est très rarement prise en charge en monothérapie, ce qui potentialise encore le risque de dépendance.

L'Afssaps propose de réaliser une analyse de la base de données SNIIR-AM (Système National d'Identification Inter Régime de l'Assurance Maladie) afin d'obtenir des éléments plus précis, notamment les conditions de prescriptions, la durée de prescriptions et les traitements associés.

Le faible impact de la lettre aux prescripteurs pose la question des moyens de transmission de l'information à ces derniers. Il a été proposé de consulter le groupe de partenariat de l'Afssaps avec des représentants des médecins généralistes afin de recueillir leur avis sur la raison de la prescription hors-AMM, et les moyens à mettre en œuvre pour les sensibiliser au risque d'abus et de dépendance lié à l'utilisation prolongée de Rivotril®. Les membres de la Commission ont également souligné la nécessité de proposer aux généralistes une alternative thérapeutique, lors de la communication sur l'utilisation hors-AMM.

Les membres se sont interrogés sur l'existence d'une corrélation entre le flunitrazépam et le clonazépam dans les pays limitrophes de la France. D'après les données de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies, une augmentation de la consommation a été constatée en France jusqu'en 2006 chez les usagers de drogues à la suite de la mise en place d'un cadre de prescription plus strict pour le Rohypnol® (flunitrazépam). Cette consommation semble aujourd'hui baisser. La consommation de Rivotril® n'a cependant pas atteint celle du Rohypnol®. Les effets du clonazépam diffèrent de ceux du flunitrazépam par la moindre description d'effets paradoxaux. L'abus de Rivotril® est surtout constaté dans des populations très précaires qui recherchent une modification de la perception temporelle et, à plus forte doses, un effet désinhibiteur.

Enfin, plusieurs membres de la commission ont également soulevé le problème du trafic de Rivotril® comprimé, en particulier vers les pays du Maghreb et de l'Europe de l'Est. Le Rivotril® est alors le plus souvent obtenu par l'utilisation d'ordonnances falsifiées. Le laboratoire a informé qu'il ne constatait pas au niveau macroscopique de mouvement inquiétant. Il serait intéressant d'établir une cartographie des ordonnances falsifiées. En effet, ces mouvements peuvent être très localisés, notamment près des frontières.

Avis de la Commission

Au vu des données présentées et des discussions, il est proposé à la Commission de se prononcer sur les deux mesures suivantes :

- la prescription des médicaments contenant du clonazépam sur ordonnance dite sécurisée
- la limitation de la prescription à 12 semaines.

1. **Prescription dans un premier temps des médicaments contenant du clonazépam sur ordonnance dite sécurisée, puis dans un deuxième temps, pour l'ensemble des benzodiazépines :**

Il a été proposé d'agir en deux étapes successives avec, dans un premier temps, la prescription sur ordonnance « sécurisée » pour le Rivotril®, puis dans un deuxième temps, pour l'ensemble des benzodiazépines.

Les résultats du vote sont : 5 voix pour, 11 voix contre et 9 abstentions. Cette proposition est donc rejetée.

Les membres craignent que la prescription sur ordonnance « sécurisée » des seuls médicaments contenant du clonazépam risque d'entraîner un report de prescription vers une autre benzodiazépine. Aussi, ils souhaitent une approche globale des conditions de prescription de cette classe avec une prescription sur ordonnance « sécurisée » pour l'ensemble des spécialités concernées.

L'Afssaps et la DGS (Direction générale de la Santé) informe les membres que, dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et la toxicomanie 2008-2011, une étude sur la généralisation de la prescription sur ordonnance « sécurisée » à tout ou partie des médicaments va être réalisée. Les membres souhaitent que les laboratoires et les prescripteurs soient sollicités.

2. **Limitation de la durée de prescription à 12 semaines :**

En raison notamment de sa seule indication dans le traitement de l'épilepsie, la durée de prescription du Rivotril® est différente de celle des autres benzodiazépines bien que présentant un potentiel d'abus et de dépendance similaire.

Afin d'harmoniser les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de clonazépam avec les autres benzodiazépines, il est ainsi proposé de limiter leur durée de prescription à 12 semaines

Les résultats du vote sont 24 voix pour, 0 contre et 1 abstention. Cette proposition est donc acceptée.

Elle devra être suivie d'une étude d'impact.

L'avis de la Commission sera transmis à la Commission d'AMM.

Par ailleurs, la Commission a indiqué que les conditions de prescription et de délivrance du tétrazépam devraient également être harmonisées avec celles des autres benzodiazépines, compte tenu des risques d'abus et de pharmacodépendance.

4. DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE SUR LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DE LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) présente le bilan des actions menées dans le cadre de son plan d'action initié en septembre 2004. Ce plan a pour finalité d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients toxicomanes sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) et de contrôler les consommateurs suspects d'abus ou de détournement.

1. Mise en place d'un plan d'action de l'assurance maladie :

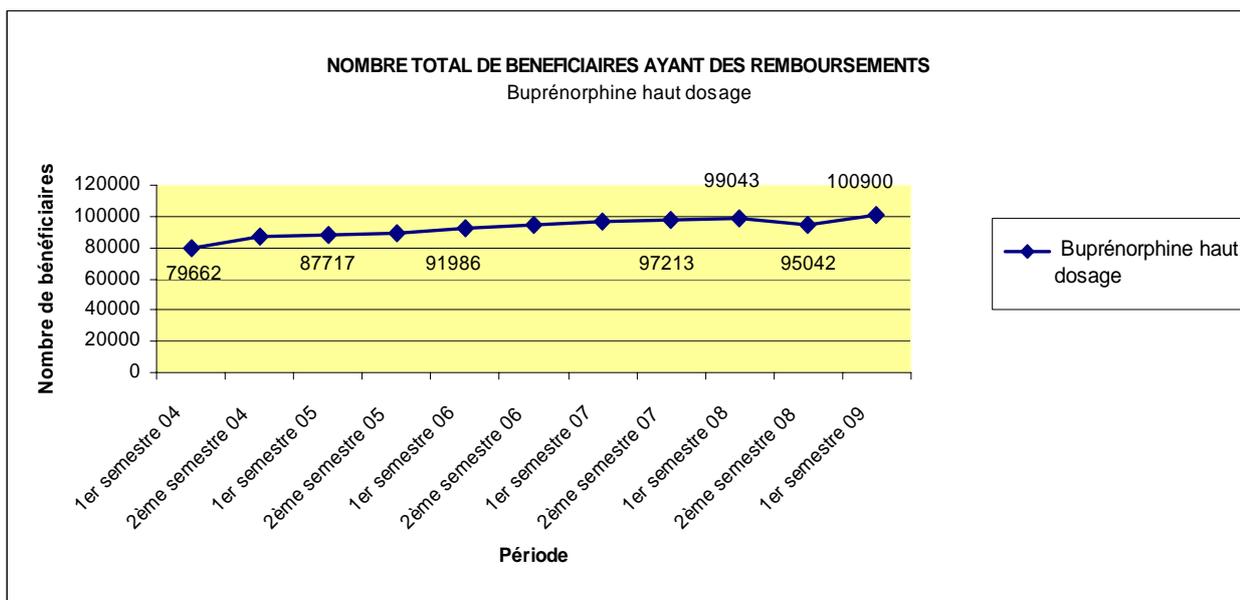
Le suivi des données de remboursements du régime général de l'assurance maladie est effectué semestriellement depuis 2004, suite à la mise en œuvre d'un plan d'action national, selon les modalités suivantes :

- Sélection des personnes ayant des remboursements de médicaments contenant de la buprénorphine haut dosage (BHD) laissant supposer un mésusage, (posologies élevées, nomadisme médical, coprescriptions, ...).
- Convocation des assurés par le médecin conseil et établissement d'un protocole de soins avec le médecin traitant désigné.
- Suivi des consommations et actions contentieuses menées en cas de non observance du traitement préconisé ou d'emblée en cas de fraude avérée.

Ce plan a été renforcé en 2007, intégrant des actions de contrôle contentieux coordonnées à l'encontre de professionnels de santé.

L'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale (CSS) et l'arrêté du 1er avril 2008 précisant les substances devant faire l'objet des mesures prévues par l'article L.162-4-2 précité, ont été appliqués à compter du deuxième semestre 2008.

2. Données concernant la Buprénorphine haut dosage (BHD)



Ce suivi montre une augmentation du nombre d'assurés ayant eu au moins une prescription de BHD de 26,7% entre 2004 et 2009, soit un effectif de 100 900 personnes au cours du 1^{er} semestre 2009.

La répartition du nombre de personnes ayant des remboursements de BHD est inégale selon les régions : si l'île de France, le Nord Pas de Calais et la région Rhône-Alpes représentent entre 8% et 12% des effectifs totaux, les régions Lorraine, Languedoc-Roussillon et Alsace se caractérisent par un nombre important de personnes ayant des remboursements de BHD au regard de la population de la région.

Les posologies journalières moyennes (PJM) de BHD calculées sur le premier semestre 2009 et rapportées à la période de prescription se répartissent ainsi sur l'ensemble des effectifs :

- 70,4 % : PJM inférieures à 16mg/j
- 9,9 % : PJM comprises entre 16 et 32 mg/J
- 1,6 % : PJM supérieures à 32mg/j
- exclusion des personnes ayant moins de 3 prescriptions durant la période pour ce calcul : 18,2%.

Le principal indicateur de suivi des actions de l'Assurance Maladie est le taux de personnes ayant des remboursements de BHD à une PJM supérieure à 32 mg/j.

Cet indicateur signant le mésusage montre un effet certain des actions de contrôle puisqu'il est passé de 2,4% à 1,6% pour l'ensemble de la France.

Cet indicateur varie toutefois selon les régions : il reste élevé en Ile de France (8,6% en 2006 - 6,5% en 2009), en Alsace (4,7% en 2006 - 1,9% en 2009) et en Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) (3,7% en 2006 - 2,5% en 2009). Il est inférieur à 1% dans la plupart des autres régions.

3. Données concernant la Méthadone

Depuis le 2 mai 2008, la méthadone est disponible sous forme de gélule. Les patients concernés doivent être traités depuis au moins un an par le sirop de méthadone et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

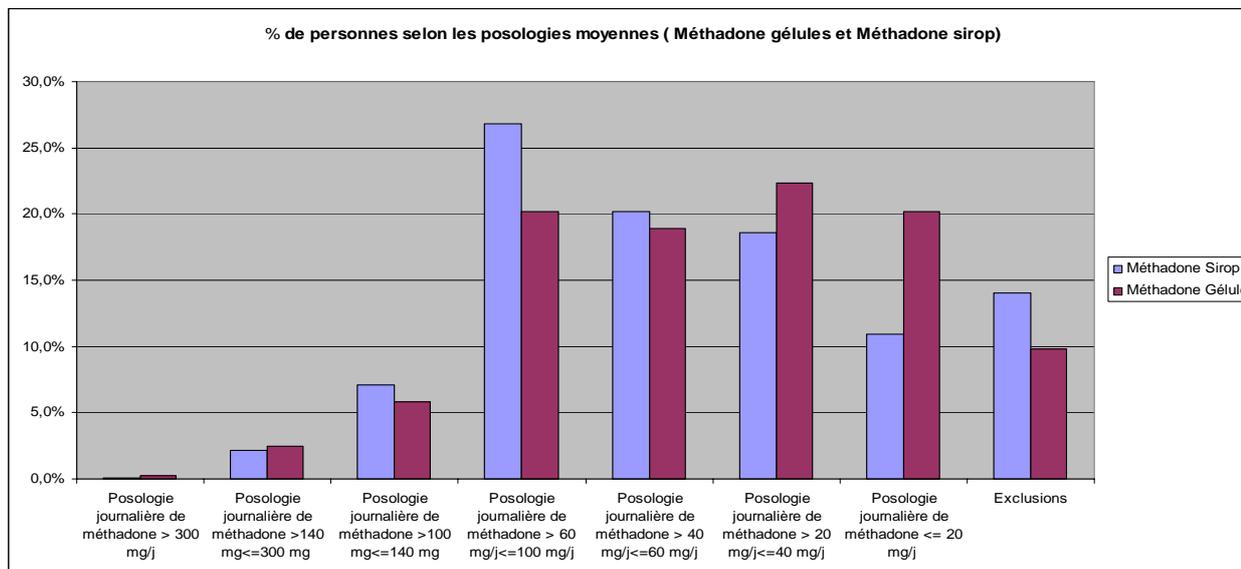
La prescription initiale est réservée aux CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, anciennement CSST) ou aux hôpitaux disposant de services spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Cette primo prescription a une validité de 6 mois. Dans l'intervalle, le renouvellement peut être fait par tout médecin.

Il est à noter que les remboursements de méthadone sirop et méthadone gélules ont été dénombrés de façon séparée. De ce fait, les bénéficiaires, dont le traitement a été modifié au cours de l'année par passage à la forme gélules, sont dénombrés deux fois, ce qui modifie le suivi des dénombrements par les bases de données.

Au 1^{er} semestre 2009, le nombre total de bénéficiaires ayant des remboursements de méthadone sirop était égal à 28 103.

Les personnes ayant eu des remboursements de méthadone gélule étaient au nombre de 7 106.

La comparaison des posologies journalières moyennes selon que les bénéficiaires sont sous méthadone sirop ou gélule est la suivante :



Les associations avec du sulfate de morphine (remboursements concomitants sur la période) sont de l'ordre de 2 pour cent pour la méthadone (sirop ou gélule) et de 8 pour mille pour la BHD.

4. Suivi de l'application de l'article L. 162-4-2 du Code de la Sécurité Sociale (CSS).

Présentation générale de l'article L. 162-4-2 du CSS

L'arrêté d'application du 1^{er} avril 2008 paru au Journal Officiel le 8 avril 2008 précise quelles sont les substances devant faire l'objet des mesures spécifiées par l'article L. 162-4-2 du CSS.

La prise en charge par l'assurance maladie des spécialités contenant les substances suivantes :

- buprénorphine haut dosage (BHD) par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise

- flunitrazéпам
- méthadone chlorhydrate
- méthylphénidate

est désormais subordonnée à l'obligation faite au médecin de mentionner sur la prescription le nom du pharmacien chargé de la délivrance que lui a indiqué le patient. Seule la prescription exécutée par ce pharmacien pourra faire l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie.

L'arrêté précise que parmi les spécialités visées, la prise en charge de la méthadone gélule est subordonnée, en outre, à l'élaboration d'un protocole de soins défini par l'article L. 324-1 du CSS pour tout traitement instauré.

Pour les autres spécialités, la prise en charge pourra être subordonnée à la conclusion d'un protocole de soins pour les patients pour lesquels le service du contrôle médical des caisses aura constaté un mésusage, un usage détourné ou abusif.

Résultats :

- Les résultats montrent une réduction des constats de mésusage, d'usage détourné ou abusif pour la BHD et la méthadone.
- Pour le flunitrazéпам, 921 situations ont été identifiées initialement en 2008 avec une répartition sur le territoire concentrée sur quelques régions : 45% en région PACA, 15% en Ile de France, 8% en Rhône Alpes, 6% en Alsace, soit au total : 74% des situations sont concentrées sur quatre régions de France, notamment la région PACA.
Au 1er semestre 2009, ces situations étaient au nombre de 735, soit une réduction de 25% avec toujours une concentration sur la région PACA (46%)
- Pour le méthylphénidate, le risque de détournement d'usage du méthylphénidate s'est accentué par rapport à la situation initiale de 2008 puisque le nombre de situations de mésusage est passé de 89 à 105 avec une concentration de ces situations sur la région PACA essentiellement, ainsi que sur les régions Languedoc Roussillon et Ile de France.

Commentaires de la Commission

Les membres de la Commission ont souligné l'intérêt et l'importance de ces données montrant l'impact positif des actions de l'Assurance maladie sur le détournement des médicaments.

5. POINT SUR LES DERNIÈRES DONNÉES TREND (TENDANCES RÉCENTES ET NOUVELLES DROGUES)

L'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) présente les données 2008 du dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND)

1. Présentation du Dispositif TREND

L'objectif principal du dispositif TREND est de détecter les phénomènes émergents, tant au niveau des produits consommés, que des modes d'usage ou encore des effets (notamment sanitaires) entraînés par ces consommations. Son but est de favoriser la mise en place de politiques de prévention mieux adaptées tant chez les usagers qu'en population générale.

Il distingue deux espaces d'observation : l'espace urbain et les espaces festifs. L'espace urbain concerne essentiellement des usagers rencontrés dans les structures d'accueil pour toxicomanes, les CAARUD (Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues), mais aussi les usagers ou les revendeurs de drogues rencontrés dans la rue, les gares, les squats, les lieux de deal, etc. Les espaces festifs désignent les lieux où se déroulent des événements festifs, que ceux-ci soient de type commercial (discothèques, bars, clubs, etc.), de type alternatif (teknivals, free parties, squats artistiques) ou autres (certaines manifestations ou des fêtes privées).

Ce dispositif fournit donc des informations issues de ces deux milieux depuis bientôt 10 ans.

2. Le contexte en 2008

L'année 2008 a été marquée par une poursuite de la **diversification croissante des populations usagères** du fait d'une « démocratisation » récente des produits (tous les types de populations, des plus insérées aux plus désinsérées, sont concernées par des consommations problématiques) et de leur plus grande accessibilité (via l'achat sur Internet, l'accessibilité en milieu festif ou les micro réseaux).

Ce phénomène entraîne des difficultés croissantes aussi bien dans la prévention « de masse » pour atteindre les publics visés, que dans le repérage des populations d'usagers de drogue en difficulté via le dispositif TREND.

Un **accroissement de la lutte contre le trafic de drogues** s'est également opéré en 2008 entraînant une adaptation de celui-ci avec en particulier une complexification du deal de rue (segmentation des tâches, discrétion des lieux et des modes de transaction) et un déplacement des zones de transaction vers les banlieues et les zones péri-urbaines. De ce fait, une baisse de l'accessibilité des produits a été observée à Paris.

En parallèle de ce renforcement de la lutte contre le trafic s'est également intensifiée la **répression contre l'usage de produits**. Ces actions ont pu, par exemple, aller de la simple présence policière aux abords de certains CAARUD à la confiscation du matériel de RDR (Site de Paris).

Le **trafic s'est d'autre part développé sur Internet**, rendant disponibles certains produits comme le « spice », « gorilla » ou d'autres plantes. D'autres substances ont également été davantage disponibles comme le GBL. D'autres nouveautés sont également apparues en 2008 comme certains produits (la méphédronne et la méthylone) ou l'i-dose (musique écoutée avec une très forte intensité et censée reproduire l'effet physique de certaines drogues).

3. L'état de santé rapporté

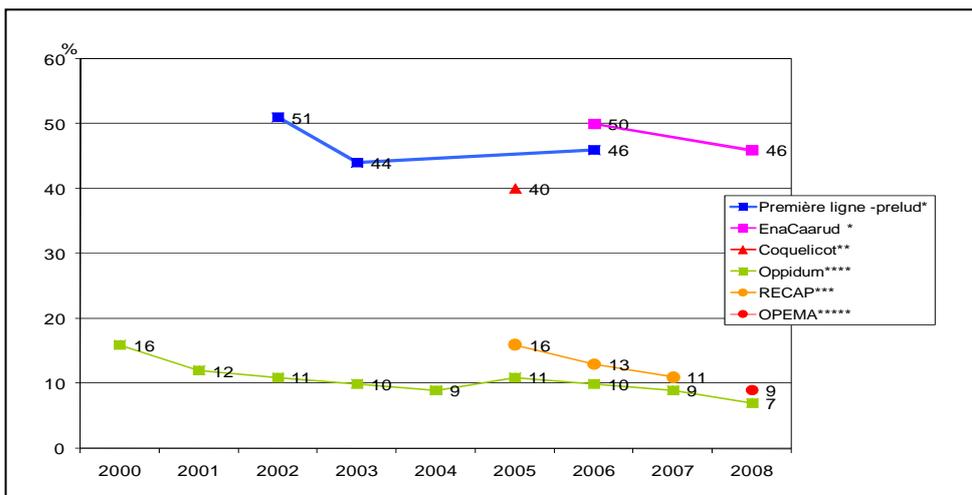
Les prises de risques

Il est encore observé en 2008 un fréquent partage de matériel chez les jeunes précaires, en particulier chez les femmes. L'intensification de la lutte contre l'usage de produits a également entraîné chez les plus démunis des conditions de vie et de consommation à risque (pratiques d'injection de groupe, consommation dans des lieux insalubres ou injections réalisées dans la précipitation de peur d'être interpellé en possession du matériel d'injection).

Il est également observé de nouvelles populations à forte prise de risque du fait d'une méconnaissance des mesures de réduction des risques (jeunes désaffiliés, insérés s'initiant à l'injection, jeunes des quartiers sensibles et jeunes découvrant l'espace festif) ou d'une méconnaissance des produits (individus ne sachant pas « essayer » un produit, en gérer les mélanges, consommer proprement ou s'entraider en cas de « dérapage » -en particulier en milieu festif-).

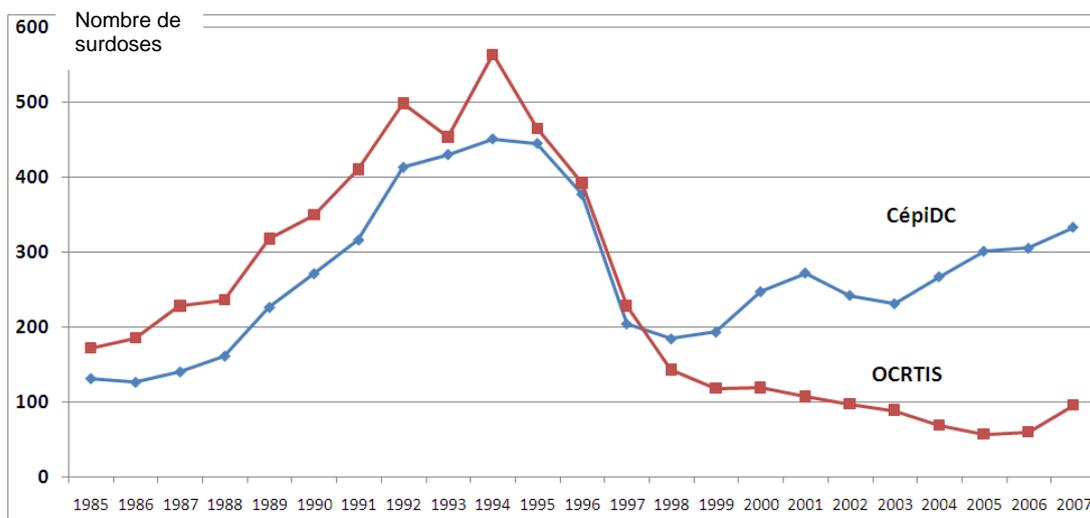
L'injection

Diverses enquêtes, qu'elles aient été menées dans des dispositifs de soins ou dans des dispositifs de réduction des risques (CAARUD), sembleraient montrer, pour certaines, une diminution de l'injection qui aurait été amorcée dès 2006 comme le montre le schéma suivant :



Prévalence de l'injection récente entre 2000 et 2008 chez les usagers de drogues

En dépit de cette constatation, les overdoses mortelles sont toutefois en hausse comme le montrent les données de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), de l'OCRTIS (Office central pour la répression du trafic illicite de stupéfiants) et de DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), et ce principalement du fait de l'héroïne.



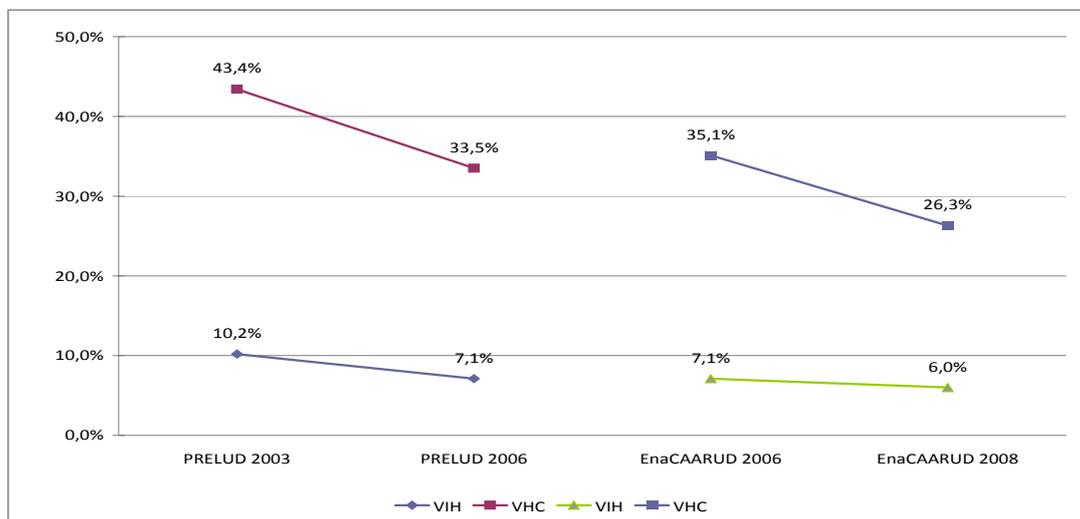
Evolution du nombre de surdoses entre 1985 et 2007 selon les données de l'OCRTIS et les données de l'INSERM

Le dépistage

La part des usagers de drogues, vus dans les CAARUD, et qui ont pratiqué un test de dépistage pour le VIH et le VHC continue de progresser en 2008, atteignant 87,2% pour le VIH et 83,8% pour le VHC.

La part des sujets séronégatifs ayant pratiqué un test récent (de moins de 6 mois) augmente également puisque 41% d'entre eux ont effectué un test pour le VIH et 43,1% pour le VHC.

L'enquête nationale Ena-caarud menée à 2 reprises (années 2006 et 2008) auprès des usagers vus dans les CAARUD montrerait de plus, une diminution des cas de contamination par l'hépatite C (enquête déclarative). La même constatation serait faite pour l'enquête PRELUD (Première ligne usagers de drogues) menée en 2003 puis en 2006 (avec prélèvement biologique salivaire pour l'édition de 2006) :



Prévalence des hépatites et du VIH chez les usagers vus dans les CAARUD

4. Les tendances par produit en 2008

- L'héroïne

Après l'élargissement de l'accessibilité à la cocaïne, la consommation d'héroïne semble en augmentation. L'héroïne étant plus disponible, suscitant moins la peur qu'auparavant chez les consommateurs et en particulier chez les plus jeunes, son usage s'élargit vers les populations jeunes et celles dites « solvables » (insérées et ignorantes) par le biais en particulier du milieu festif.

La conséquence directe de cet élargissement d'usage est l'augmentation des overdoses liées à l'héroïne et, en réaction, l'extension de la pratique de l'héroïne fumée.

- Les médicaments de substitution aux opiacés

La Buprénorphine Haut Dosage (BHD) :

Son marché illicite est toujours sous tension du fait des contrôles récents menés par l'Assurance maladie mais il reste toujours fourni. Même si l'accessibilité de la BHD est plus difficile pour les dealers, une adaptation des procédures d'approvisionnement s'est mise en place et la disponibilité de ce produit est ressentie comme constante par les usagers. Par ailleurs, cette substance poursuit sa diffusion vers les populations insérées à Paris.

La méthadone :

La disponibilité de ce deuxième médicament de substitution progresse au marché noir lentement et sans trafic organisé. L'année 2008 montre à nouveau la progression des auto-substitutions de méthadone qui peuvent précéder une prescription médicale.

- Les sulfates de morphine

La maîtrise des prescriptions de ce produit est responsable de son accès plus difficile en 2008.

- La cocaïne

La disponibilité progresse encore en 2008, elle se diffuse et se banalise en particulier en milieu festif. Il est également noté un enracinement de la « clope à la coke » et une intégration de la cocaïne dans les réseaux de vente du cannabis (deal des rues et des cités) où elle est rendue accessible. Il a également été noté pour ce produit l'émergence d'une population d'usagers jeunes issus des « quartiers » et autres cités des banlieues (sur 3 sites).

- Le crack

Il ressort qu'à côté des usagers « traditionnels » très fortement désinsérés apparaissent des usagers de cocaïne sous forme de base (« Free base » et crack) issus du milieu festif ou des quartiers populaires et en voie de désocialisation.

- Les stimulants : MDMA (ecstasy)/ amphétamines / autres stimulants

Les tendances se poursuivent en ce qui concerne la MDMA avec un attrait plus marqué pour les formes poudre au détriment du comprimé. De plus, les amphétamines sont de plus en plus recherchées.

Une pénurie d'ecstasy a d'autre part été notée au début de l'année 2008.

La méthamphétamine fait, quant à elle, l'objet d'usages très ponctuels alors que la mCPP (m-chlorophenylpipérazine), vendue comme ecstasy voit sa circulation accrue.

- **Les hallucinogènes**

Hallucinogènes naturels :

L'usage des champignons hallucinogènes achetés sur Internet ou cultivés par micro-jardinage urbain est « à la mode. »

Hallucinogènes de synthèse :

- LSD : sa disponibilité est en lente progression surtout en été au sein des événements alternatifs. Elle a beaucoup circulé à Paris au cours de l'été 2008 à l'occasion de fêtes techno. La jeune génération festive montre un intérêt accru pour le LSD même si le passage à l'acte de consommation est limité du fait de la peur qu'engendre ce produit.
- La kétamine : sa disponibilité est, quant à elle, en hausse dans l'espace techno alternatif notamment chez les jeunes les plus précaires.
Les profils de consommation changent passant d'une rencontre fortuite avec ce produit à un usage recherché ou encore du recours à un « extra » à un usage régulier.
Il est également rapporté une diffusion de son utilisation par voie injectable notamment en intra musculaire.
- Le GHB et la GBL : leur usage se diffuse.

- **Les médicaments non opiacés**

En 2008, le recours à la Ritaline® est rapporté dans le sud de la France essentiellement et dans une moindre mesure à Paris. Les benzodiazépines (BZD) sont, quant à elles, toujours très présentes. 28% des usagers des CAARUD rapportent utiliser des BZD au cours du mois précédent alors que 40% disent avoir eu recours à la BHD, 29% à l'héroïne et 36% à la cocaïne sur la même période. Il est d'autre part difficile de savoir si ces molécules ont été prescrites ou mésusées.

Conclusion

Parmi les informations collectées dans le cadre du dispositif TREND, la diversité croissante des populations usagères du fait d'une « démocratisation » récente de certains produits et la plus grande disponibilité de plusieurs d'entre eux, compte tenu de leur accessibilité sur Internet, marquent l'année 2008. En parallèle, la lutte contre le trafic de drogues a été renforcée et la répression contre l'usage de certains produits intensifiée. La prise de risque en cas d'injection augmente avec le partage de matériel qui reste toujours important chez les jeunes précaires et parmi de nouvelles populations de jeunes désaffiliés méconnaissant la réduction des risques. L'injection semblerait toutefois diminuer et la pratique des tests de dépistage du VHC et du VIH progresser parmi la population usagère des CAARUD. Enfin l'héroïne, en devenant un produit plus disponible, notamment auprès des populations jeunes et inexpérimentées, est responsable d'une augmentation des cas d'overdoses.