

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 93^{ème} réunion du 16 juin 2011
Adopté le 6 décembre 2011*

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	4
2. QUORUM	4
3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 21 AVRIL 2011	5
4. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DU ZOLPIDEM (DONNEES 2003/2010).....	6
5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DES SPECIALITES A BASE DE METHYLPHENIDATE	11
6. ACTUALISATION DE L'ENQUETE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE DU ROHYPNOL® (FLUNITRAZEPAM) (2007/2010)	23

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme FALIP, 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,

M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

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

Mme PFLETSCHINGER, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mr CADET-TAIROU, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GROSSET, représentant le Directeur des Affaires Criminelles et des Grâces,

Mme SIBENALER, représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. THIRION (Vice-Président),
- M. BORDET (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative), M. LAGIER (membre titulaire), Mme DEBRUYNE (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. DELILE (membre suppléant ayant voix délibérative), M. KARILA (membre titulaire), M. MAGNIN (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur :
- En qualité de psychiatre : M. BAILLY (membre titulaire)
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : Mme COLLIN (membre suppléant ayant voix délibérative),
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire), Mme THEVENOT (membre suppléant ayant voix délibérative),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. LAVAL (membre suppléant ayant voix délibérative),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Médecine : M. QUENEAU (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéifiantes ou psychotropes : Mme AVRIL (membre titulaire),

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 4 :

Mme VIGNEAU (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nantes)

Dans le cadre du point 5 :

M. COLLIN (Afssaps)

Mme MICALEFF-ROLL (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Marseille)

Dans le cadre du point 6 :

Mme MICALEFF-ROLL (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Marseille)

Dans le cadre du point 6 :

Mme DEBRUYNE (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Caen)

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

M. COLLIN, M. LUCAS, Mme MESSINA, Mme RICHARD.

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. DE HARO, représentant le réseau de Toxicovigilance,

M. BEAUVÉRIE, M. DONNADIEU, Mme DUBOSQ, M. GAULIER, Mme JOLLIET, M. LAQUEILLE, M. POLOMENI, M. ROBINET, M. SERRIE, Mme THEVENOT, Mme LASSALE.

ETAIENT ABSENTS

Mme SALOMON, représentant la Directrice générale de l'Offre de Soins,
Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action Sociale,
Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
M. RAULT, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,
M. VIAL, représentant le Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Plusieurs situations de conflit d'intérêt majeur concernant trois points de l'ordre du jour ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance.

Pour le point 4 :

- Mme Jolliet ayant déclaré un conflit d'intérêt avec le laboratoire Sanofi
 - Mme Avril ayant déclaré un conflit d'intérêt avec le laboratoire Sanofi
- n'étaient pas présentes lors du traitement du dossier concerné.

Pour le point 5 :

- M. Bailly, en raison de son activité d'investigateur principal pour un protocole des laboratoires Lilly évaluant l'atomoxétine

N'était pas présent lors du traitement du dossier concerné.

Pour le point 6 :

- Mme Jolliet ayant déclaré un conflit d'intérêt avec le laboratoire Roche.
- n'était pas présente lors du traitement du dossier concerné.

2. QUORUM

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 21 AVRIL 2011

Le compte-rendu de la réunion du 21 avril 2011 est adopté sous réserve des modifications suivantes :

- Page 2, paragraphe « Etaient absents » : supprimer « M. Caron, représentant le Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance » ;
- Page 30 : 1^{er} paragraphe, 4^{ème} ligne, remplacer la phrase « Dans ce cadre, le dispositif d'évaluation et de mise sous contrôle au niveau européen des nouvelles substances psychoactives a été présenté par l'Afssaps » par « « Dans ce cadre, le dispositif d'évaluation et de mise sous contrôle au niveau européen des nouvelles substances psychoactives a été présenté par l'Afssaps et le CEIP de Caen » ;

4. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DU ZOLPIDEM (DONNEES 2003/2010)

Une première enquête, conduite en 2002, avait montré l'existence d'un potentiel de dépendance pour cette substance. Cette enquête avait permis de distinguer deux populations : la première composée de personnes ayant consommé le zolpidem dans une finalité hypnotique, donc conforme à l'AMM, et une deuxième population qui consomme le zolpidem pour rechercher des effets psychiques positifs.

Les résultats de cette enquête avaient conduit à une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) afin de sensibiliser les patients et les prescripteurs sur le risque de dépendance lié à la prise de cette substance.

Depuis 2010, de nouveaux signaux ont été mis en évidence par les différents outils des CEIP sur ce risque. Aussi, Mme Vigneau du CEIP de Nantes a présenté une actualisation des données sur le potentiel de dépendance du zolpidem, couvrant la période 2003/10.

- Présentation du rapporteur

I. Données de la littérature

De 2003 à 2010, la littérature rapporte 32 cas de dépendance (*versus* 46 de 1993 à 2003). Les données de la littérature sont similaires à celles observées lors de la première enquête et distinguent également deux populations. Cependant, ces données soulignent des cas plus graves de dépendance avec une moyenne des doses maximales consommées plus importantes (583 mg *versus* 277 mg). Ainsi, la dose maximale la plus élevée est de 2 000 mg contre 1 120 mg lors de la dernière enquête.

Il est à noter que dans ces 32 cas, cinq cas d'administration par voie intraveineuse (IV) et un cas de sniff ont été rapportés *versus* un seul cas de sniff dans la dernière enquête.

La consommation de zolpidem a pour objectif une recherche d'effets psychiques positifs dans 60% des cas (*versus* 44% dans la première enquête). Les sujets sont également plus jeunes.

II. Epidémiologie de l'usage et de l'abus

1. Données des CEIP

a. Notifications spontanées (Nots)

Dans l'ensemble des notifications spontanées le mentionnant (709 notifications), le zolpidem est la substance principale dans 60,5% des notifications. Il est à noter que le nombre de notifications mentionnant le zolpidem a fortement augmenté en 2001, et présente depuis un pourcentage plus ou moins stable variant de 4 à 6% des notifications.

Les notifications concernent majoritairement des femmes (39% d'hommes contre 61% de femmes), avec un âge moyen de 44,7 ans (36,5 ans en 2010).

Dans 16 cas, la voie d'administration est détournée : 13 cas par voie IV et 3 par voie nasale. Un effet positif est recherché dans 17% des signalements.

Une dépendance aux benzodiazépines est soulignée dans 18% des cas et une dépendance aux antalgiques dans 6%.

Par ailleurs, une augmentation de la dose moyenne quotidienne est observée depuis 2007.

b. Données OSIAP

Le nombre d'ordonnances suspectes mentionnant du zolpidem par rapport au nombre de fiches totales reçues dans le cadre de cette enquête est en augmentation constante depuis 1995. Il est à souligner une forte augmentation en 2008, qui semble se confirmer en 2009 (14% en 2007, 18% en 2008 et quasiment 20% en 2009).

Depuis 2007, le zolpidem occupe la première place dans le classement des substances les plus présentes dans ces ordonnances.

L'âge moyen des patients reste relativement stable depuis 2005 et est compris entre 40 et 45 ans. La répartition géographique des ordonnances suspectes le mentionnant montre une prévalence dans la moitié ouest de la France.

c. Données OPPIDUM

La fréquence de notification du zolpidem correspond à 2% des sujets et à 1% des fiches produits. Quarante-vingt quinze pour cent des déclarations mentionnent une polyconsommation et 80% des sujets sont sous traitement de substitution aux opiacés. La dose maximale observée est de 1 200 mg.

De 2001 à 2009, 10 administrations par voie IV et 2 par voie nasale ont été observées.

Il est majoritairement obtenu par prescription médicale et utilisé principalement en usage simple. Il est à noter une augmentation depuis 2007 de l'usage dans le cadre d'une dépendance.

d. Données OPEMA

Parmi les 1 046 patients mentionnés dans l'enquête OPEMA, 36 font état d'une consommation de zolpidem. Le nombre de sujets concernés augmente depuis 2008 (14 en 2008 *versus* 22 en 2009).

Lors de ces deux enquêtes, 10 patients sur 36 mentionnent une consommation concomitante d'alcool et 13 des signes de souffrance à l'arrêt. Seuls trois patients ont augmenté la dose lors des six derniers mois.

Seize patients en font un usage simple, 2 en font un usage dans le cadre d'abus et 18 mentionnent un usage lié à une dépendance.

Les patients ont, dans la grande majorité des cas, obtenu le zolpidem de façon légale (34 contre 2).

Pour 31 des sujets, seuls 4 patients consomment des doses supérieures à 2 fois celle prévue par l'AMM.

e. Données Soumission chimique

En 2009, sur les 49 cas vraisemblables de soumission chimique (46 adultes et 3 enfants), il est à noter une prédominance du zolpidem parmi l'ensemble des benzodiazépines (et apparentés) impliquées dans la soumission chimique avec 8 cas chez des adultes et un cas chez un enfant.

Cette prévalence du zolpidem est nouvelle. En effet, jusqu'en 2008, le clonazépam occupait la première place des benzodiazépines (et apparentés) impliquées dans la soumission chimique.

2. Données de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) de Bretagne

Les variables liées à un comportement de consommation prises en compte dans cette analyse sont :

- Un usage non occasionnel, correspondant à au moins 2 délivrances, au moins une délivrance tous les deux mois et une posologie supérieure ou égale à 5 mg/j.
- Le nomadisme médical, correspondant à un nombre de prescripteurs supérieur à 3 sur une période de 6 mois.
- Le nomadisme pharmaceutique, correspondant à un nombre de pharmacies supérieur à 3.
- Une surconsommation, correspondant à une posologie supérieure à 10 mg/j.
- Une prise en association avec d'autres anxiolytiques ou hypnotiques, contrairement aux mentions des annexes de l'AMM.
- La sévérité de la pathologie mentale associée : nombre de thymorégulateurs (≥ 1) et/ou de neuroleptiques (≥ 1) et/ou de TSO (≥ 1) et/ou d'antidépresseurs associés (≥ 2)

Concernant les données générales du zolpidem : 59 001 patients ont bénéficié d'au moins une prescription de zolpidem en 2010 (*versus* 61 636 en 2009), dont 60% sont considérés comme des patients occasionnels. Ces patients sont majoritairement des femmes (68,0% en 2010 ; 67,8% en 2009), avec un âge moyen de 59,3 ans en 2010 et de 58,8 ans en 2009.

Le zolpidem est principalement prescrit par les médecins généralistes (84,7% en 2010 et 85,3% en 2009).

En 2010, 25 168 patients ont été considérés comme des patients non occasionnels de zolpidem (*versus* 23 761 en 2008). La posologie moyenne est de 9,68 mg/j avec un maximum de 560 mg/j en 2010. Il est à noter qu'en 2009 la posologie moyenne était semblable (9,66 mg/j) mais présentait une posologie maximale beaucoup plus faible (280 mg/j).

La moyenne des 20 posologies les plus élevées du fichier est de 187,6 mg/j pour 2010, de 115,7 mg/j en 2009 et de 64,9 mg/j en 2008.

Le pourcentage de patients présentant une posologie supérieure à 10 mg/j est globalement identique entre 2010 et 2009 (31,16% en 2010 et 31,23% en 2009).

Concernant le taux de prescription par les généralistes, la conformité de la prescription aux recommandations et la sévérité de la pathologie mentale associée, les données restent globalement constantes d'une année à l'autre (respectivement autour de 78,5%, de 49,5% et de 45%).

Concernant le nomadisme pharmaceutique et le nomadisme médical, les chiffres restent également constants (autour de 0,98% pour le premier et de 2,1% pour le second).

Ces différentes données montrent que le changement le plus important concerne les posologies extrêmes.

III. Caractérisation de la dépendance : score de gravité

1. Méthode

L'attribution d'un score de gravité de la dépendance se réalise grâce au codage des cas notifiés selon 8 items différents. Ces items se regroupent en deux grandes catégories (Evaluation des signes physiques et compulsifs de la dépendance – Evaluation des conséquences dommageables de la dépendance).

Pour 52 notifications spontanées, les 8 items ont été renseignés. Ces données permettent de réaliser une analyse quantitative et qualitative de la dépendance à une substance mais permet également une comparaison avec d'autres substances.

2. Analyse quantitative

La répartition du nombre d'items positifs permet de distinguer deux populations : la première présentant moins de 4 items positifs et une deuxième population présentant elle plus de 4 items positifs.

La première population (22 personnes) présente un âge moyen de 62,5 ans avec une posologie moyenne de 11 mg/j. Cette population est très majoritairement composée de femmes (90,9%) : 54,5% des personnes présentent une consommation associée de benzodiazépines et 36,4% d'antidépresseurs et de neuroleptiques. Une personne est sous traitement substitutif associé ou prend des substances illicites.

La deuxième population (30 personnes) présente un âge moyen de 48,5 ans avec une posologie moyenne de 107mg/j. Cette population est composée majoritairement de femmes (73,3%), 36,6 % présente une consommation associée de benzodiazépines et 6,6% d'antidépresseurs et neuroleptiques. Trois personnes sont sous traitement substitutif associé ou consomment des substances illicites.

3. Analyse qualitative

La population 1 se caractérise par des items de dépendance physique et la population 2 présente plus de conséquences dommageables associées à la consommation.

4. Comparaison

Comme d'autres spécialités médicamenteuses non hypnotiques, le zolpidem a un profil de dépendance dans des populations et des contextes différents : on observe des dépendances lors d'une utilisation thérapeutique, et des sujets extrêmement compulsifs qui sortent du cadre de l'utilisation thérapeutique. Ce profil est différent de celui des BZD et de la zopiclone.

IV. Caractérisation de la dépendance : analyse en classes latentes

1. Principes généraux de l'analyse en classes latentes

L'objectif de cette analyse est d'identifier différents sous-groupes ou profils de consommateurs présentant des comportements de consommation similaires à partir des données de l'assurance maladie.

Cette analyse se réalise à partir de deux types de variables :

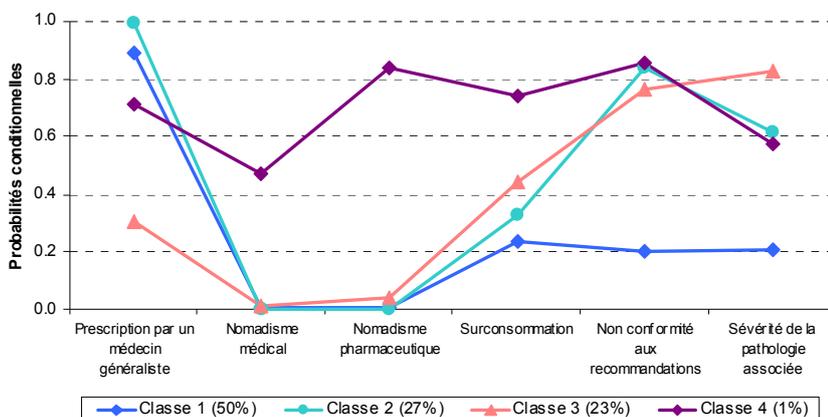
- Les variables observées : prescripteur, nomadisme, surconsommation, sévérité de la pathologie associée, non-conformité aux recommandations.
- La variable latente : phénomène non observable directement et dont les effets peuvent être observés.

Les classes latentes constituent les différents groupes ou profils de consommateurs de médicaments psychotropes.

Ainsi deux types de probabilités peuvent être estimés par le modèle :

- La prévalence de chaque groupe de consommateurs.
- La probabilité pour un individu de présenter un certain comportement de consommation sachant qu'il appartient à un groupe donné.

2. Résultats



Les consommateurs chroniques de zolpidem se partagent en quatre classes principales :

- Classe 1 : consommateurs chroniques non problématiques, non sévères
- Classe 4 : toxicomanie
- Classe 2 et 3 : se différencient surtout par la prise en charge (spécialiste pour les 2)

V. Conclusion du rapporteur

Il est retrouvé dans ce nouveau point, les deux mêmes populations que dans la dernière enquête : une caractérisée par une dépendance à finalité thérapeutique et l'autre par une recherche compulsive de médicament à la recherche d'effets psychiques positifs.

En revanche, cette réactualisation des données montre des situations de dépendance très préoccupantes, des cas qui semblent plus graves avec la consommation de doses particulièrement très élevées. De plus, différentes méthodes de caractérisation positionnent le zolpidem comme une substance différente des benzodiazépines et de la zopiclone.

Au vu de ces éléments, le rapporteur propose de prendre des mesures afin de limiter le risque de dépendance, à savoir la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée accompagnée d'une réduction de la durée de prescription.

- Commentaires et conclusions des membres de la CNSP

La CNSP juge préoccupantes les données présentées sur le potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem. Le zolpidem est, en effet, mis en cause dans des cas de dépendance de sévérité importante et avec l'émergence de consommation de fortes doses. Par ailleurs, il est noté une surreprésentation féminine même si la part masculine tend à augmenter en fonction des critères de gravité.

La CNSP souhaite dans la mesure du possible avoir une estimation du nombre de patients appartenant à la classe 4 (toxicomanie) au niveau national.

En outre, la CNSP souligne le profil particulier du zolpidem par rapport aux autres benzodiazépines et apparentés. Le zolpidem provoque, en effet, des effets paradoxaux fréquents non retrouvés avec les autres molécules. Malgré la prise journalière de 2000 mg, aucun effet sédatif (tolérance pharmacodynamique pour l'effet hypnotique ; désinhibition) n'est remarqué chez ces patients, un effet d'éveil et de tolérance importante ont été observés également chez des sujets catatoniques. Par contre, ces effets ne sont pas observés avec le zopiclone.

La CNSP s'interroge ainsi sur les propriétés pharmacodynamiques du zolpidem qui semblent atypiques. Elle souhaite que le laboratoire réalise des études de pharmacogénétique.

Le représentant de l'Académie de Pharmacie précise que certaines caisses primaires de l'Assurance maladie (CPAM) refusent de rembourser au-delà de 2 boîtes de zolpidem par mois. En conséquence, les surconsommations identifiées dans le cadre de cette enquête sont probablement sous-estimées.

Le représentant de la DGS estime nécessaire d'informer les patients sur le risque d'abus et de dépendance avec le zolpidem et sur le profil atypique de cette molécule alors que celle-ci est présentée comme une « benzodiazépine like ».

Il est également important que l'Afssaps puisse sensibiliser l'Assurance maladie sur cette problématique afin de renforcer la surveillance des conditions de prescriptions et de délivrance et de la consommation du zolpidem.

Les propositions de rendre obligatoire l'inscription du nom de la pharmacie sur la prescription, de réduire la durée maximale de prescription et de diminuer le nombre de comprimés par boîtes sont également évoquées par la CNSP.

- Avis de la CNSP

Compte tenu du risque d'abus et de pharmacodépendance avéré avec le zolpidem, la CNSP s'est montrée favorable, à l'unanimité des membres présents, à l'obligation de prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée (Pour : 21 /Contre : 0 /Abstention : 0)

La CNSP souhaite également que les prescripteurs soient sensibilisés au respect des règles de prescription des hypnotiques. Dans le cadre du prochain retrait du marché du Noctran® (Clorazépatate dipotassique, Acépromazine, Acéprométazine) et de la Mépronizine® (Méprobamate, Acéprométazine), l'Afssaps rédige actuellement une mise au point sur la prise en charge de l'insomnie. La problématique du zolpidem devra être intégrée.

La CNSP propose également que l'Assurance maladie soit informée par l'Afssaps sur l'émergence de l'abus de zolpidem afin de renforcer la surveillance de cette molécule.

Par ailleurs, la CNSP souhaite disposer des données complémentaires :

- **Au niveau européen : L'Afssaps interrogera les différents Etats membres de l'Union européenne afin de faire un état de la situation au niveau européen.**
- **Au niveau du laboratoire : il sera demandé au laboratoire des données sur la pharmacologie et la pharmacodynamie du zolpidem.**

Des études complémentaires, notamment en pharmacogénétique pourront être demandées au laboratoire afin de comprendre le profil atypique du zolpidem avec l'apparition d'effets psychiques positifs chez une frange de la population.

Enfin, si ces différentes mesures adoptées ci-dessus ne s'avèrent pas suffisantes, la CNSP se montre favorable, dans un deuxième temps à limiter la durée maximale de prescription.

5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DES SPECIALITES A BASE DE METHYLPHENIDATE

Le méthylphénidate (MPH) est un dérivé de la pipéridine ayant une structure moléculaire proche de celle de l'amphétamine. Il s'agit d'un psychostimulant qui augmente la neurotransmission adrénergique et surtout dopaminergique. Il agit en bloquant les récepteurs du transporteur de la dopamine induisant ainsi une augmentation de la quantité de dopamine dans les espaces inter-synaptiques à l'origine de l'effet thérapeutique.

En France, le premier médicament contenant du MPH a été autorisé en 1995. Aujourd'hui, plusieurs spécialités sont disponibles.

Spécialités	RITALINE®	RITALINE® LP	CONCERTA® LP	QUAZYM ®
Laboratoire	Novartis Pharma	Novartis Pharma	Janssen-Cilag	Shire
Dosage	comprimés dosés à 10 mg	gélules dosées à 20 mg, 30 mg et 40 mg	comprimés dosés à 18 mg, 36 mg et 54 mg	gélules dosées à 10 mg, 20 mg et 30 mg
Indications	TDAH* chez l'enfant de plus de 6 ans narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant âgé de plus de 6 ans	traitement du TDAH*	traitement du TDAH*	traitement du TDAH*

*TDAH = Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

Une première enquête, conduite en 2006 sur la période 2000-2006, avait montré l'existence d'un usage détourné de la Ritaline®. Ce détournement concernait principalement les sujets traités et leurs proches, le plus souvent des adultes, ainsi que des sujets ayant un profil addictif. Cette enquête avait également mis en évidence sur un dysfonctionnement de la prescription et de la délivrance des médicaments contenant du méthylphénidate.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) avait alors émis un avis favorable aux propositions suivantes :

- Le rajout de la mention du potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate dans la rubrique « effets indésirables » et l'uniformisation des Résumés des Caractéristiques du produit (RCP) de toutes les spécialités de cette molécule,
- La suppression de la mention « Des données cliniques suggèrent que les enfants traités par Ritaline® ne sont pas plus à risque de dépendance aux drogues que les adolescents ou les adultes ».

De plus, la Commission européenne a déclenché en 2007 une procédure d'arbitrage visant à évaluer le profil de sécurité des médicaments contenant du méthylphénidate. Cette procédure a abouti le 27 mai 2009 à l'harmonisation des RCP et des notices des spécialités et à la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) commun à l'ensemble des spécialités.

Depuis 2006, de nouveaux cas d'abus, mésusage et détournement ont été notifiés, avec un signalement important de cas dans la région PACA¹-CORSE.

Une réactualisation de l'évaluation du potentiel d'abus, de dépendance et de mésusage du méthylphénidate est présentée à la commission. Elle repose sur les données cliniques collectées par les CEIP, les données bibliographiques, et de l'analyse par l'Affsaps des données de l'EGB² de l'Assurance Maladie.

5.1. Actualisation des données 2006 -2011 du CEIP d'Ile-de-France (IDF)

- Etude des données de notifications spontanées

Entre avril 2006 et avril 2011, 83 observations d'abus, de dépendance ou de prescriptions hors AMM du MPH ont été collectés par le réseau des CEIP et les laboratoires concernés. Il s'agit d'une augmentation

¹ Provence-Alpes-Côte d'Azur

² Echantillon généraliste des bénéficiaires

importante du nombre de cas depuis 2006, date de l'étude précédente qui avait comptabilisé 21 cas au total (entre 2000 et 2006).

Les CEIP représentent 47% (39) des cas collectés. Trente huit pour cent des cas proviennent des régions d'IDF³ et Centre et 33% des cas de la région PACA-Corse. Les laboratoires se partagent 53% des observations (44) en parts quasi-équivalentes alors que dans l'enquête de 2006 seulement 4 cas avaient été enregistrés par le laboratoire Novartis. Ces résultats montrent que le détournement de la forme à libération prolongée du MPH est tout aussi important que celui de la forme à libération immédiate.

Les spécialités utilisées sont le Concerta[®] dans 29 cas (34%), la Ritaline[®] LI dans 21 cas (25%), la Ritaline[®] LP dans 18 cas (21%), la Ritaline[®] SAI⁴ ou le MPH dans 17 cas (20%). Deux patients consomment 2 spécialités de façon alternée selon les disponibilités.

- Répartition des cas par année

Le nombre de cas augmente progressivement, 4 à partir d'avril 2006, 9 en 2007, 12 en 2008, 14 en 2009 avec un doublement du nombre en 2010.

- Etudes des cas

Les sujets concernés par l'usage détourné sont de sexe masculin dans 69% des cas (57), féminin dans 28% des cas et dans 3 cas, le sexe n'est pas renseigné. L'âge des patients varie de 12 à 60 ans avec une moyenne de 29,5 ans pour 77 cas d'âge renseigné. La répartition par tranche montre que les sujets âgés de 19 à 29 ans sont majoritaires (28% des cas), suivi des sujets adolescents (20%) dont la proportion importante est à considérer en raison du caractère supposé protecteur du traitement vis-à-vis du développement d'une dépendance ou d'un abus de drogues.

- Motifs de consommation signalés

Chaque fois qu'il a été possible, le motif de consommation ou l'indication thérapeutique a été relevé. Diverses indications hors AMM sont retrouvées :

- Traitement de TDAH : 18 cas dont 7 adultes
- Traitement de troubles du sommeil ou de l'hypersomnie idiopathique : 7 cas
- Traitement des états anxio-dépressifs (2 cas), d'agitation (3) ou de schizophrénie (1)
- Amélioration de la concentration ou des performances intellectuelles dans un contexte d'examens : 4 cas
- Substitution à la cocaïne : 1 cas et au speed 1 cas
- Recherche de stimulation ou d'effet « boostant » : 4 cas
- Amaigrissement : 2 cas
- Dopage : 1 cas

- Posologies et durées de consommation

Les doses consommées de MPH sont très variables selon les effets recherchés. Elles varient de 10 à 2 520 mg/j. On identifie aussi bien des consommations chroniques que des prises ponctuelles. Concernant les prises chroniques, les périodes signalées vont de quelques semaines à plusieurs années (jusqu'à 20 ans dans un cas de prescription du traitement à l'étranger).

- Voie d'administration

Hormis le Concerta[®], consommé par voie orale, les autres spécialités connaissent un usage par voie détournée dans 20% des cas (14% dans la précédente étude). Dans 11 cas, le médicament est injecté essentiellement par voie intraveineuse (10 cas) et dans un cas par voie sous-cutanée. Six patients ont signalé une utilisation par voie nasale.

- Effets ou troubles déclarés

Un ou plusieurs effets indésirables ou signes de toxicité sont rapportés chez 17 patients. On décrit un état d'agitation dans 4 cas, des hallucinations (3 cas), une tachycardie (4 cas), des céphalées (2 cas), une somnolence (2 cas), des sensations vertigineuses et des douleurs abdominales.

Les effets liés à la voie d'administration sont : cellulite (1 cas), plaies ulcérées (1 cas) et sensation de brûlures de la muqueuse nasale après sniff de MPH (1 cas)

Les signes de syndrome de sevrage ou les symptômes évoquant un phénomène de rebond sont : une irritabilité, agressivité, (1 cas), des troubles de l'humeur (1 cas), des troubles du sommeil et une apathie (1 cas), une anxiété et « douleurs psychiques » (1 cas), une inquiétude et des troubles de la concentration (1 cas)

Les effets agréables signalés sont un effet amphétamine-like, une stimulation sexuelle et une euphorie par quelques patients.

³ Ile de France

⁴ Sans Autre Indication

Dans un cas, le sujet coupe la Ritaline® avec de l'amphétamine et s'injecte le mélange obtenu par voie IV. Dans un autre cas, toute la famille d'un jeune patient sous Ritaline® (6 membres) est suivie par le même psychiatre et traitée par ce médicament.

- Caractéristiques des patients selon les périodes d'enquêtes

NOTS	2000 – 2006	2006 – 2011
N et sexe (H / F / NR)	21 (9 / 6 / 2)	83 (57 / 23 / 3)
Age moyen	35,7 (17-50)	29,45 (12 - 60)
Ritaline® LI	18	21
Ritaline® LP	1	18
Concerta®	2	29
MPH / Ritaline® SAI	1 / 0	1 / 16
Voie IV / SC	3 / 0	10 / 1
Voie nasale / Inhalation	-	5 / 1
Doses (mg/j)	60 - 600	10 - 2520 mg/j
Durée consommation	Jusqu'à 7 ans	1 fois – 20 ans

- Etude des données OPPIDUM

Au cours de l'année 2010, 23 cas sont déclarés dans la région PACA-Corse et dont 26% sont issus d'un Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues (CAARUD). Le sexe masculin est très largement prédominant à plus de 85% des cas. Les patients sont âgés entre 20 et 49 ans. La Ritaline® LI est citée dans 38%, le Concerta® dans 11% des cas alors que dans 51% la Ritaline® sans autre information est rapportée. La voie d'administration est détournée par 23 patients (49% des cas) dont 21 par voie intraveineuse (2 par voie nasale). La posologie déclarée varie entre 10 et 1000 mg/j et une durée de consommation allant de quelques semaines à 14 ans.

- Etude des données OPEMA

Deux études auprès des médecins généralistes ont été réalisées en 2009 et 2010. La première n'a pas permis de détecter des cas de consommation de MPH. En revanche, l'étude de novembre 2010 a colligé 2 observations d'usage détourné de Ritaline® provenant de Marseille. Les sujets vivent dans des conditions précaires et sont polyconsommateurs de substances, injecteurs compulsifs, sous traitement de substitution aux opiacés.

Dans ces 2 cas, la Ritaline® est consommée quotidiennement depuis quelques jours ou semaines par voie intraveineuse ou par voie orale et est obtenue par prescription médicale ponctuelle et/ou par deal.

- Etude des données OSIAP

Cette enquête est réalisée avec la participation volontaire des pharmaciens d'officines. Dans cette étude, le nombre d'ordonnances suspectes est variable d'une année à l'autre. Il est de 13 pour la période 2000-2006, 4 pour 2007, 3 pour 2008, 1 pour 2009 et 5 pour 2010. Ce nombre d'OSIAP (15) collecté depuis 2006 est vraisemblablement sous-estimé en raison d'une collecte active limitée à 2 mois dans l'année (mai et novembre) bien que, ponctuellement, des ordonnances suspectes soient notifiées par les pharmaciens en dehors de la période d'enquête.

- Autres Signaux

Cette catégorie regroupe divers signaux sur un usage détourné du MPH qui ne peuvent être classés dans l'une des études précédentes :

- signalement en 2007 de plusieurs demandes de prescription de Ritaline® par des patients.
- signalement d'une importante déviation d'utilisation de Ritaline® (comprimés pilés, sniffés ou injectés) dans le milieu festif marseillais.
- signalement de patients schizophrènes qui, pour contrebalancer les effets des neuroleptiques vont harceler et menacer des médecins généralistes pour obtenir des prescriptions de Ritaline®.
- interpellation d'un homme, à bord d'un bateau, en possession de 40 gélules de Ritaline® déconditionnées et présentant des troubles de la conscience suite à une injection quelques heures avant. Ce patient prenait un traitement de substitution (Méthadone).
- suspicion d'un usage détourné de Ritaline® par un médecin dont le fils est traité par Ritaline® LP 60 mg.

- signalements de prescriptions hors AMM portant sur l'indication et/ou les posologies chez des patients adultes et enfants.

- Etude de la base de données des assurances maladies dans les régions Paca-Corse, Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes

En 2008, le CEIP de Marseille a réalisé, en collaboration avec les CEIP de Toulouse et de Grenoble, une étude ciblée sur les prescriptions du MPH soumises à un remboursement pour déterminer 2 indicateurs :

* le comportement déviant des patients, évalué sur un ensemble de paramètres comme la dose journalière, le nombre de délivrance et le nombre de prescripteurs et de pharmaciens ayant délivré le médicament. Sur les 3 régions, seule la région Paca-Corse a enregistré une proportion de 1,2% (n=14) de sujets ayant ce type de comportement.

* l'indicateur de PolyPrescription (IPP ou doctor-shopping) : il renseigne sur l'obtention simultanée, par un patient, d'ordonnances de plusieurs médecins différents pour le même médicament (chevauchements). Cet indicateur est significatif au-delà d'un seuil de 1%.

Dans cette étude, l'IPP est élevé dans la région Paca-Corse (3,1%), Les régions Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées enregistrent un IPP de 0,3 et 0,1%, respectivement.

- Données de la littérature

L'usage détourné du MPH est connu et décrit depuis de nombreuses années (Morton, 2000).

Aux Etats-Unis, des enquêtes réalisées auprès d'étudiants ont montré une prévalence de détournement très variable : elle oscille entre 3 et 4% (Teter, 2003 ; McCabe, 2004, 2005) et 16,2% et 22%. (White, 2006 ; Williams, 2004).

Une étude réalisée à partir d'un échantillon de 264 étudiants qui avaient une prescription de MPH, montre que 24% avaient donné leur médicament, 19% l'avaient vendu dans le mois qui a précédé l'étude et 6% en avait été volé (Poulin, 2007),.

En 2003, une étude des centres antipoison américains montre que le nombre d'enfants exposés au produit a été multiplié par 7 entre 1993 et 1999. D'autre part, sur 759 cas d'abus du produit, 15,4% l'obtenaient sur prescription médicale, (Klein-Schwartz, 2003). Setlik en 2009 publie une étude similaire avec des données de l'AAPCC (American Association of Poison Control Center) collectées entre 1998 et 2005 et concernant tous les stimulants prescrits dans le traitement du TDAH (MPH, amphétamine ou dextroamphétamine). L'auteur rapporte une diminution de l'usage détourné du MPH alors que celui des substances amphétaminiques progresse de 476%.

Livio et al. (2009), publie une étude des cas d'abus de MPH collectés par le Centre Suisse d'Information Toxicologique entre 1996 et 2009. Excluant les tentatives de suicide, 112 cas d'abus sont signalés dont 85% chez des adultes. L'auteur fait remarquer une augmentation du nombre de cas à partir de 2004 qui semble être corrélée aux chiffres de vente.

Dans une étude réalisée chez des étudiants en médecine en Iran (310 sujets ayant répondu à un questionnaire sur le MPH), 9% (27) déclarent avoir consommé le médicament au moins une fois dans leur vie et 75% durant l'année précédant l'étude. La voie d'administration est principalement orale (89%), la voie nasale (3,7%) et injectable (3,7%) sont plus rares. L'usage détourné est motivé par une amélioration de la concentration et l'aptitude aux études (Habibzadeh, 2011).

CONCLUSION

L'usage détourné du méthylphénidate, sa prescription hors AMM et le non respect des conditions de prescription et de délivrance ont été mis en évidence dans l'enquête nationale présentée à la commission nationale des stupéfiants et psychotropes en novembre 2006. La CNSP avait alors proposé l'envoi d'une note d'information à destination des professionnels de la santé leur rappelant les bonnes pratiques de prescription et de délivrance..

La mise à jour de l'enquête montre que le problème du détournement du méthylphénidate a considérablement progressé et que son usage est banalisé aussi bien par les prescripteurs que par les jeunes en milieu scolaire où le produit circule déjà. Il reste ainsi nécessaire de diffuser une note d'information aux professionnels de la santé.

5.2. Données de détournement et des pratiques d'injections en région PACA-CORSE : enquêtes du CEIP de Marseille

A partir des données de remboursement de l'assurance maladie, il ressort sur la région PACA et Corse, une augmentation de la proportion de sujets ayant un comportement « déviant » (nombre important de médecins différents consultés pour la prescription de MPH et/ou nombre important de pharmacies différentes rencontrées pour la délivrance de MPH et/ou nombre total élevé de délivrances de MPH et/ou nombre total élevé de Defined Daily Dose (DDD) délivrées). En 2005, la proportion de sujets ayant un comportement « déviant » était de 0,5%, en 2006 de 0,5%, en 2007 de 2,0% et en 2008 de 1,2% (Frauger et al., 2011).

- Mise en place d'une étude ad-hoc en région PACA-Corse pour décrire et comprendre ce signal

Les objectifs de cette étude sont de décrire l'importance de ce signal (en nombre et répartition géographique), les modalités de consommation des sujets, les effets recherchés et les conséquences liées à cette consommation.

Un comité de pilotage a été mis en place pour cette étude. Il comprend l'équipe du CEIP de PACA-Corse et son centre associé, le CEIP de Paris qui est chargé du suivi national d'addictovigilance de MPH et une structure impliquée dans le champ des addictions sur Marseille (le CAARUD⁵ Sleep'in).

- Elle présente trois volets :

- un volet sanitaire comprenant les professionnels de santé et acteurs de terrain
- un volet patient destiné à recueillir le vécu de quelques usagers par rapport au produit.
- un volet pharmacoépidémiologique à partir des bases de données de l'Assurance Maladie des régions PACA Corse

Le volet sanitaire comprend deux approches : une auprès des pharmaciens d'officine et une auprès des structures spécialisées en addictologie :

- Un questionnaire a été envoyé en février 2011 aux pharmaciens d'officine impliqués dans le réseau des Pharmaciens Sentinelles Santé Publique (PSSP) (soit 192 pharmacies d'officine). L'objet de ce questionnaire est d'évaluer le respect des conditions de prescription et délivrance du MPH ; et de savoir si les pharmacies ont connaissance de la problématique d'abus du MPH.

- En parallèle, un courrier a été envoyé à l'ensemble des structures impliquées dans le champ des addictions (CSAPA⁶, CAARUD) des régions PACA-Corse (hors structures issues du milieu carcéral) afin de les informer de la mise en place de cette étude. Ensuite, des entretiens téléphoniques semi-directifs ont été réalisés par le centre d'addictovigilance PACA-Corse avec un professionnel de ces structures au mois de mars et avril 2011. L'objectif de ces entretiens est de savoir si la structure a été concernée par cette problématique d'abus/mésusage de MPH en 2010, et si oui, dans quelles mesures (nombre de sujets, depuis quand, motifs de consommation et problèmes liés à cette consommation).

Le volet patient comprend : une étude ciblée sur les patients qui fréquentent une structure impliquée dans le champ des addictions (CSAPA, CAARUD), dans le cadre de leur suivi habituel et ayant consommé du MPH dans le cadre d'un abus/mésusage durant l'année 2010, qu'ils soient ou non toujours consommateurs en 2011. Les données ont été recueillies de façon anonyme par le personnel des structures à l'aide d'un hétéro-questionnaire. Les données recueillies concernent le profil du sujet, ses antécédents, les modalités et motifs de consommation et les conséquences cliniques liées à cette consommation).

Le volet pharmacoépidémiologique comprend :

- les indicateurs de « routine » de l'assurance maladie PACA Corse (données évolutives 2008-2010)
- la Méthode de Classification et l'Indicateur PolyPrescription (IPP) (données évolutive 2005-2009).

- La classification permet de mettre en évidence, *a posteriori*, différents sous-groupes de sujets ayant eu une délivrance d'un médicament à partir de leurs caractéristiques (nombre de médecins différents consultés pour la prescription de MPH (nb pres), nombre de pharmacies différentes rencontrées pour la délivrance de MPH (nb pharm), nombre total de délivrances de MPH (nb del) et nombre total de DDD délivrées (nbdddttot). Au vu de ces caractéristiques, certains sous-groupes pourront être qualifiés comme ayant un comportement déviant. Ensuite, la proportion de ces sujets présentant un comportement déviant sera comparée au niveau de chaque année étudiée. Cette méthode a déjà été utilisée pour estimer la proportion de sujets ayant un comportement déviant à l'égard de plusieurs médicaments comme la Buprénorphine Haut Dosage, le Clonazépam (Frauger et al., 2009, Pauly et al., 2011).

- La polyprescription est l'obtention simultanée par un patient d'ordonnances de 2 médecins ou plus, pour le même médicament. La quantité délivrée (en DDD ou doses journalières), la quantité polyprescrite et l'indicateur de polyprescription sont obtenus à partir des données de l'assurance maladies.

Cette méthode a déjà été utilisée pour évaluer le potentiel d'abus de plusieurs médicaments comme la Buprénorphine Haut Dosage, la tianeptine ou des benzodiazépines (Pradel et al., 2009, Rouby et al., 2011, Pradel et al., 2009).

- Résultats

Volet sanitaire

- Données issues du réseau des Pharmaciens sentinelles

⁵ CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

⁶ CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

Sur 192 pharmacies à qui a été envoyé le questionnaire au 31 mars 2011, 44 questionnaires ont été retournés (soit 23%) et 42 ont été analysés.

Parmi ces pharmacies, 12 (29%) n'ont pas délivré le MPH le mois dernier et 30 (71%) ont délivré le MPH à au moins 1 patient. Les patients étaient tous connus pour 83% des pharmacies (25/30). Le nombre total de patients vus par ces pharmacies le mois précédent est de 51 patients. Les caractéristiques de ces patients sont : 36 mineurs (71%)/15 majeurs (29%) ; 35 hommes (69%) / 16 femmes (31%).

Concernant le cadre réglementaire des prescriptions, au moment du renouvellement de l'ordonnance, la Prescription Initiale Hospitalière (PIH), n'est jamais présentée pour 7 pharmacies (7/31), parfois (< 50%) pour 6 pharmacies (6/31), fréquemment (>50%) pour 5 pharmacies (5/31) et toujours pour 13 pharmacies (13/31). A noter, qu'une pharmacie a répondu « parfois » mais a signalé garder une photocopie de la PIH, et une pharmacie a répondu « jamais » mais a signalé « les patients sont enregistrés chez nous ». De plus, sur les ordonnances, le nom de la pharmacie n'apparaît jamais pour 11 pharmacies (11/32), parfois (< 50%) pour 3 pharmacies (3/32), fréquemment (>50%) pour 5 pharmacies (5/32) et toujours pour 13 pharmacies (13/32). Aucune de ces pharmacies n'a eu de demande de délivrance directe sans tiers-payant. Enfin, 3 pharmacies ont eu connaissance de patients présentant une problématique d'abus de MPH. Elles étaient localisées dans trois départements (Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône et Vaucluse). Généralement il s'agissait de fausses ordonnances/ordonnances volées et dans tous les cas de la spécialité Ritaline® (dont un Ritaline 40mg®).

- Données des structures spécialisées : approche qualitative

Au total, cette approche a concerné 44 structures réparties sur les Régions PACA et Corse. Trente-six entretiens ont été réalisés auprès de 23 CSAPA, 7 CAARUD, 5 CSAPA/CAARUD, 1 réseau de médecins généralistes. La file active de l'ensemble de ces structures est d'environ 15 000 sujets.

L'abus a été signalé lors de 21 entretiens par 11 CSAPA, 5 CAARUD, 5 CSAPA/CAARUD. L'estimation du nombre de sujets concernés serait d'environ 340 sujets (d'après 19 entretiens). La répartition des sujets par département est : Alpes Maritimes (environ 150 sujets), Bouches du Rhône (environ 190 sujets), Var (n=1 sujet), Vaucluse (n=1 sujet). Néanmoins 12 structures ont informé que certains de ces usagers étaient également suivis par une autre structure (CSAPA, CAARUD, Médecine de ville). D'un autre côté, quelques structures précisent que le nombre transmis est sûrement sous-estimé (consommation cachée, consommation non récoltée systématiquement par certaines structures...).

La spécialité la plus souvent concernée est la Ritaline[®] 10 mg.

Les structures relatent un usage régulier chez certains consommateurs. Néanmoins, certaines structures précisent qu'il y a également des usagers occasionnels. Il s'agit le plus généralement de personnes marginalisées qui vivent dans des conditions précaires. Ils ont été (sont) consommateurs de cocaïne et consomment du MPH le plus souvent dans le cadre d'une polyconsommation. Leur consommation peut être fonction du marché de rue et de la facilité de prescription. Ils peuvent consommer plusieurs fois par jour à de fortes doses. 19 structures ont signalé que le MPH était consommé par voie intraveineuse (IV), 7 structures par voie orale et 1 par voie nasale.

Les principaux motifs de consommation sont liés à ses propriétés stimulantes (pour ses effets amphétamine-like ou pour pallier l'absence de cocaïne). Certaines structures ont signalé un meilleur rapport qualité prix du MPH par rapport à la cocaïne. En revanche, il a été difficile de mettre en évidence une différence d'effet.

Concernant les modes d'obtention du MPH, 16 structures ont signalé la prescription, 15 la rue, 3 des fausses ordonnances, 2 Internet, 2 le don et 1 le troc. Généralement le MPH ne serait pas prescrit par les CSAPA mais par certains médecins généralistes qui, d'après certaines structures, le prescrivent facilement en dehors de toute indication médicale.

Concernant les problèmes liés à cette consommation, les structures ont signalé le plus souvent des manifestations qui se produisent surtout au moment de la descente : paranoïa, décompensation importante, désinhibition, violence, aggravation de troubles psychiatriques, angoisses, agressivité/irritabilité, agitation/excitation, troubles du sommeil... D'autres problèmes ont été signalés comme une perte de poids, une appétence extrême au produit avec des prises compulsives de fortes quantités pouvant nuire au sommeil, des problèmes d'hygiène, de nutrition, de prises de risque qui favorisent une possible contamination VIH/VHC. Des complications locales (abcès) ont également été signalées.

Un centre a signalé 1 décès par surdosage de Ritaline[®]. Douze structures sur 17 ont signalé que certains usagers avaient arrêté. Les raisons évoquées pour nécessiter l'arrêt sont diverses: effets secondaires, problèmes sanitaires liés à l'injection, produit moins disponible auprès de médecins généralistes, hospitalisation pour sevrage alcoolique.

Volet Patient

Les résultats présentés sont des résultats préliminaires étant donné que certaines structures n'ont pas encore retourné les questionnaires. Au 20 mai 2011, parmi les 21 structures concernées, 10 ont pu interroger des sujets via un hétéro-questionnaire. Quarante huit questionnaires ont été reçus et 46 analysés. Parmi les sujets, 11 ont été inclus par 5 CSAPA, 31 par 4 CAARUD et 4 par un CSAPA/CAARUD.

De ce volet, il ressort :

- Concernant la répartition des sujets par département, 30 sujets ont été inclus par 4 structures des Alpes Maritimes et 16 sujets par 6 structures des Bouches du Rhône.

- La moyenne d'âge des sujets est de 35,6 ± 6,5 ans (de 22 à 50 ans) et 31 sont des hommes. Trois sujets ont déclaré avoir une activité professionnelle (3/46), 17 un logement stable (17/45) et 26 sujets ont déclaré avoir comme niveau étude le « Primaire ou CAP/BEP » (26/41).
- Concernant les antécédents de consommation de stimulants (hors Méthylphénidate), 43 sujets ont signalé en avoir consommé au cours de la vie (43/46) et 21 au cours des 6 derniers mois (21/46). Six sujets (6/43) avaient des antécédents personnels de Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (dont 2 traités par MPH durant l'enfance), 13 ont une dépendance alcoolique (13/46) et la majorité (41/45) sont sous traitement de substitution aux opiacés.
- Les spécialités consommées sont Ritaline® 40mg (n=32), Ritaline® 10mg (n=15), Ritaline® 20mg (n=2), Ritaline® 30 mg (n=1), Concerta® 36 mg (n=1).
- 21 sujets consomment quotidiennement du MPH (Tableau 1). La majorité des sujets (39/46) ont signalé consommer le MPH par voie IV. Le mode d'obtention le plus souvent cité est le deal. Dans le cas de délivrances en officine, 10 sujets (10/25) ont déclaré ne pas se faire rembourser leur traitement systématiquement.

Tableau 1 : Modalités de consommation de Méthylphénidate

Modalités		N/N total
Fréquence des prises	Occasionnelle	21/45
	Hebdomadaire	4/45
	Quotidienne	21/45
Si prise quotidienne	Nb de prises par jour	2 à 24 fois (médiane 6,5)
	Posologie (mg/j)	40 à 2800 mg/j (médiane 640 mg/j)
Voie d'administration	Intraveineuse	39/43
	Orale	6/43
	Nasale	5/43
Ancienneté de la consommation	Quelques années	27/46
Mode d'obtention	Deal	33/46
	Prescriptions	19/46
	Prescripteurs multiples	15/46
	Don	14/46
	Vol	2/46
	Internet	2/46

- Concernant les motifs de consommations (n=45) (choix multiples), la recherche d'un effet stimulant a été signalée par 24 sujets, « se sentir mieux » par 24 sujets, l'euphorie par 16 sujets, pour augmenter la vigilance par 12 sujets, l'addiction par 7 sujets, le manque d'un autre produit par 5 sujets, pour perdre du poids par 4 sujets et dans le cadre d'une autosubstitution pour 2 sujets.
- Concernant les conséquences liées à la consommation, 38 sujets (38/45) ont eu des problèmes de santé (choix multiples) : l'insomnie a été signalée par 29 sujets, une perte de poids par 27 sujets, une dépression pour 17 sujets, des hallucinations pour 15 sujets, des abcès pour 14 sujets, des troubles cardiaques pour 12 sujets. Tous les sujets (43/43) ont eu des effets lors de la « descente » : 32 sujets ont signalé de la fatigue, 25 sujets de l'anxiété et/ou stress et/ou paranoïa, 22 sujets un mal être et/ou dépression, 14 sujets une agressivité et/ou des manifestations violentes. 33 sujets ont pris des produits pour gérer la descente comme des opiacés (Skénan®, Méthadone, Subutex®) ou des benzodiazépines (Rohypnol®, Lexomil®...). Vingt-sept sujets (27/44) ont tenté d'arrêter. Cette tentative a été effectuée durant une hospitalisation pour certains sujets (5/14), certains sujets ont eu une souffrance à l'arrêt (n=9/15) et certains ont diminué progressivement les doses (n=9/20). Au final, 11 sujets (11/20) ont réussi à se sevrer. .

Volet pharmacoépidémiologique à partir des bases de données de l'assurance maladie PACA Corse

Les bases de données de remboursement des sujets affiliés au régime général *stricto-sensu* des régions PACA et Corse représentent environ 4 millions d'assurés.

➤ Méthode de classification

L'analyse a été effectuée sur l'ensemble des sujets ayant eu au moins une délivrance de MPH au 1^{er} trimestre de chaque année. L'ensemble des délivrances a été suivi durant 9 mois.

Tout d'abord cette analyse met en évidence une augmentation de 116% du nombre de sujets inclus au 1^{er} trimestre : 640 en 2005 versus 1385 en 2009.

Ensuite, à partir de l'ensemble des sujets inclus durant les 5 années, cette méthode met en évidence plusieurs sous groupes de sujets ayant des profils différents dont 2 pouvant être qualifiés de « déviants » (cf. tableau 2). Dans ces deux groupes, les sujets ont environ 35 ans. Dans le « groupe 1 » (n=41), les sujets peuvent être considérés comme ayant un comportement « déviant » et, dans le « groupe 2 » (n=31), les sujets peuvent être considérés comme ayant un comportement « très déviant ».

Tableau 2 : caractéristiques des 2 sous groupes de sujets ayant un comportement « déviant »

	Groupe 1	Groupe 2
n	41	31
Nombre de prescripteurs #	6,5±2,6	14,0±3,0
Nombre de pharmacies #	6,5±2,0	12,4±4,6
Nombre de délivrances	24,6±9,8	48,7±12,4
Nombre de DDD	1045,3±416,1	2074,7±986,8
Age	36,2±11,0	34,0±8,5

La répartition de ces différents groupes par année est représentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Evolution de la part des sujets ayant un comportement « déviant »

	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Groupe 1	1 (0,2%)	2 (0,3%)	16 (1,7%)	9 (0,8%)	13 (0,9%)	41 (0,8%)
Groupe 2	2 (0,3%)	3 (0,4%)	12 (1,2%)	8 (0,7%)	6 (0,4%)	31 (0,6%)
Gpe 1+2	3 (0,5%)	5 (0,7%)	28 (2,9%)	17 (1,5%)	19 (1,3%)	72 (1,4%)

La part des sujets ayant un comportement « déviant » (groupe 1) a d'abord augmenté entre 2006 et 2007 de 0,3% (n=2) à 1,7% (n=16) puis diminué à 0,8% (n=9) en 2008 et 0,9% (n=13) en 2009. La part des sujets ayant un comportement « très déviant » a également d'abord augmenté entre 2006 et 2007 de 0,4% (n=3) à 1,2% (n=12) puis diminué à 0,7% (n=8) en 2008 et 0,4% (n=6) en 2009.

➤ Indicateur de polyprescription (IPP)

L'indicateur de polyprescription a augmenté entre 2006 et 2007 de 2,8% à 6,1% puis diminué en 2008 (3,1%) et s'est stabilisé en 2009 (3,2%) (Tableau 4)

Tableau 4 : évolution de l'indicateur de polyprescription entre 2005 et 2009

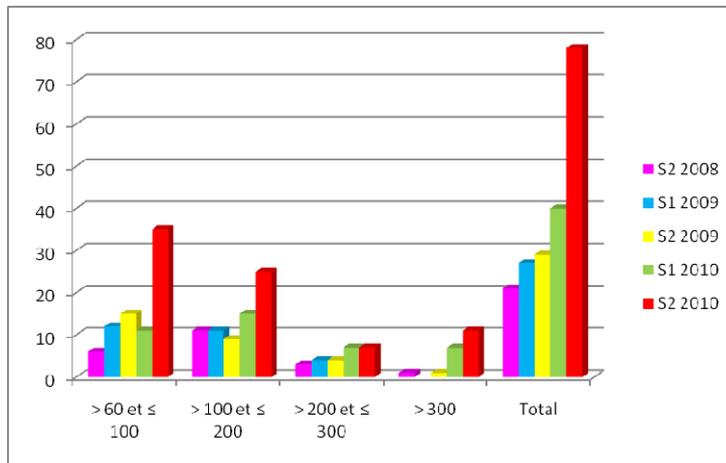
	2005	2006	2007	2008	2009
Qtité totale délivrée	151 629	208 707	293 412	331 574	416 053
Qtité polyprescrite	3700	5 896	17 974	10 124	13 359
IPP	2,7%	2,8%	6,1%	3,1%	3,20%

En 2009, on observe des disparités en fonction de la forme à libération immédiate (IR) et de la forme prolongée (LP) : MPH IR : IPP=4,9% et MPH LP IPP=0,1%.

➤ Indicateurs de « routine » de la direction régionale de l'assurance maladie PACA Corse

Ces indicateurs permettent d'estimer les bénéficiaires ayant une posologie moyenne de MPH (toutes formes galéniques) supérieure à 60 mg/jour et ayant 3 prescripteurs ou plus durant un semestre.

Le graphique ci-dessous reprend pour chaque classe de posologie, le nombre de bénéficiaires concernés.



Ce graphique met en évidence une augmentation du nombre de bénéficiaires concernés par des posologies supérieures à 60 mg/j : n=21 au 2^{ème} semestre 2008, n=27 au 1^{er} semestre 2009, n=29 au 2^{ème} semestre 2009, n=40 au 1^{er} semestre 2010 et n=78 au 2^{ème} semestre 2010. Un focus a été effectué sur les sujets ayant eu au cours du dernier semestre 2010 des délivrances de MPH et de sulfate de morphine au delà de la posologie maximale : 26 patients sont concernés, ils sont âgés entre 25 et 50 ans et sont majoritairement bénéficiaires des Alpes Maritimes.

CONCLUSION

Les différentes approches ont confirmé le signal. Il ressort de cette étude que l'estimation du nombre de cas d'usage problématique de MPH dans la région est difficile (en raison de l'anonymat de l'étude notamment) mais cet usage est loin d'être marginal. Cette étude a permis d'apporter des informations sur :

- la localisation géographique du signal : essentiellement au niveau des Bouches du Rhône et des Alpes Maritimes
- les caractéristiques des patients concernés : consommateurs de stimulants, ancien injecteurs, sujets précaires, peu de sujets ayant des antécédents de TDAH (n=2)
- les modalités de consommation : consommation occasionnelle ou régulière, utilisation de la voie intraveineuse, plusieurs prises par jour
- les modes d'obtention : prescription, doctor shopping et deal
- les effets recherchés : effet stimulant, mieux-être, euphorie, augmentation de la vigilance...
- les problèmes liés à la consommation : risques sanitaires, état psychologique, problématique de la descente, prise de produits pour gérer la descente (Skénan[®]).

Au vu de l'ensemble de ces données, il est nécessaire d'informer l'ensemble des professionnels de santé sur l'existence de l'abus de MPH et les risques associés. Il serait également nécessaire de rappeler les conditions de prescription et de délivrance. Ces informations peuvent être effectuées dans un premier temps au niveau régional (d'autant qu'un premier signal était apparu en 2007-2008) et intervenir par la suite, à un niveau national. En effet, la région PACA Corse, qui présente une prévalence élevée de sujets dépendants, a déjà, dans le passé, été le point de départ des détournements d'usage d'autres médicaments psychoactifs avant de s'étendre au niveau national.

5.3. Analyse des données 2005/2010 de l'Assurance Maladie à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (Afssaps)

Les caractéristiques des patients traités par méthylphénidate (MPH) de 2005 à 2010 ont été étudiées à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie (AM).

L'EGB est un échantillon au 1/97^{ème} du système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM, contenant les données exhaustives de l'ensemble des patients bénéficiant d'un régime de l'AM). L'EGB ne contient que les patients couverts par le régime général, à l'exception des sections locales mutualistes (fonctionnaires et étudiants). Les données disponibles comportent des données sociodémographiques, des données médico-administratives (affections de longue durée exonérées, accidents de travail...) et les données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de 2007 à 2009.

A. Description de la population prévalente traitée par MPH de 2005 à 2010

- Nombre de bénéficiaires prévalents et répartition géographique des patients traités de 2005 à 2010

De 2005 à 2010, 630 patients sélectionnés dans l'EGB ont bénéficié d'au moins un remboursement de MPH. La répartition géographique des 630 patients, montre une forte proportion de patients traités dans la moitié nord de la France : Île-de-France, Picardie, Nord-Pas de Calais et Lorraine principalement. La proportion est également importante dans les départements limitrophes à la Suisse et l'Italie (Rhône, Savoie et Haute-Savoie) et du Sud-ouest : Languedoc Roussillon, Landes.

Ils sont âgés en moyenne de 15,5±12,9 ans (médiane 10 ans, interquartile IQ : 8-14 ans), majoritairement des hommes (75,4%, n=475).

- Evolution du nombre de patients bénéficiant d'un remboursement de méthylphénidate de 2005 à 2010

Entre 2005 et 2010, le nombre de bénéficiaires a augmenté de 91,4%, soit de 175 en 2005 à 335 sujets prévalents en 2010, le nombre estimé pour la population française étant d'environ 39 969 patients (335 x 1.23 x 97). Il est intéressant de noter, la diminution du nombre de remboursements au cours du troisième trimestre de chaque année, marquant une diminution du remboursement au cours de la période des vacances scolaires.

L'augmentation du nombre de bénéficiaires est plus importante chez les patients jeunes, de moins de 11 ans, tandis que ce nombre est stable chez les patients âgés de plus de 11 ans.

B. Etude observationnelle de l'utilisation du MPH à partir de la population incidente pour la période 2006-2009

- Description du mode de sélection de la population incidente, débutant un traitement à partir du 1er octobre 2006

Les patients débutant un traitement par MPH, (n'ayant pas de données de remboursement les 18 mois précédents, à partir de début octobre 2006) ont été sélectionnés, afin de pouvoir utiliser conjointement les données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et obtenir le parcours de soins le plus complet pour ces patients.

Deux cent trente-cinq patients débutant avant octobre 2006 ont été exclus et 145 patients débutant un traitement après le 1^{er} novembre 2009 n'ont pas été analysés. Finalement, 250 patients ont été sélectionnés et suivis pendant 3 ans.

- Caractéristiques de la population incidente traitée par MPH en fonction du nombre de dispensation en pharmacie

Parmi les 250 patients de cette étude, 102 (40,8%) ont bénéficié de moins de 5 remboursements sur la période de l'étude. Il convient donc de différencier ces patients de ceux bénéficiant régulièrement de leur traitement.

Cent trente sept patients de la cohorte incidente « régulière » (92,7%) ont arrêté leur traitement, puisque qu'ils n'ont pas perçu de remboursement de MPH au cours des 6 premiers mois de l'année 2011.

Les patients n'ayant qu'un seul remboursement de MPH sont plus âgés (médiane : 14 vs. 9 ans, respectivement), moins bénéficiaires de la CMU-complémentaire (indicateur de précarité, 8% vs. 17%).

De plus, si la proportion de femmes est stable et proche de 15 à 20% lorsqu'elles sont âgées de moins de 37 ans, elle devient proche de 65% lorsqu'elles ont plus de 37 ans (patients n'ayant qu'un remboursement de MPH).

La proportion de médecins prescrivant le MPH exerçant en établissement de santé (spécialité médicale ne pouvant être précisée) est significativement supérieure pour les patients dont les délivrances de MPH sont régulières (89,2 vs. 71,6% respectivement). Par ailleurs, il est difficile de déterminer l'indication du MPH compte tenu de la présence ou non d'une ALD⁷. Pour rappel, c'est le médecin conseil de l'assurance maladie qui décide de l'exonération du ticket modérateur pour ALD, le médecin (traitant ou non) faisant la demande. En revanche, ces résultats soulignent la faible demande d'exonération pour l'une des 2 indications.

Il n'existe pas de différences concernant la primo-prescription de formes à libération immédiate ou prolongée du MPH en fonction du nombre de délivrances.

- Caractéristiques de la population incidente traitée par MPH en fonction du traitement

La médiane d'âge des patients est de 9 ans, majoritairement des garçons (76%), associé à un nomadisme médical important (7,4%) et pharmaceutique plus modéré (2,0%). Le suivi des consultations médicales montre un suivi régulier, mais demeurant insuffisant, avec une médiane de 11 consultations médicales pour un temps de traitement moyen de 25 mois. Les recommandations de l'AMM préconisent un suivi régulier mensuel, notamment la première année de traitement.

Il n'existe pas de différence significative concernant les principaux paramètres, excepté pour la dose moyenne journalière estimée selon le type de traitement utilisé, bien qu'il n'y ait pas de différence pour la dose moyenne cumulée pendant le traitement ($P=0.13$).

⁷ Affection longue durée

- *Co-prescriptions lors d'un traitement par méthylphénidate*

Les prescriptions associées à celles de MPH sont principalement les médicaments des affections bénignes de la sphère ORL : antibiotiques à large spectre, antalgiques et anti-inflammatoires, sirop antitussifs et solutions pour pulvérisation nasale (corticoïdes, vasoconstricteurs).

Aucune prescription de médicaments suivant la réglementation des stupéfiants n'a été retrouvée chez ces patients.

- *Principaux modes d'utilisation et profils des patients bénéficiant de remboursements réguliers de méthylphénidate*

A partir d'une méthode de classification hiérarchique ascendante, les sujets présentant un ensemble de caractéristiques identiques sont regroupés dans le tableau suivant :

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Nb patients, (%) *	104 (70.3)	33 (22.3)	9 (6.1)	2 (1.4)
Age, ans	11.2 (8.6)	10.1 (4.6)	18.0 (14.3)	32.5 (37.5)
Genre (F), % (n)	24.0 (25)	24.2 (8)	33.3 (3)	0.0 (0)
Nb de PS	2.8 (1.2)	2.4 (1.0)	3.1 (0.9)	2.0 (0.0)
n ≥ 5, % (n)	9.6 (10)	3.0 (2)	0 (0)	0 (0)
Nb de PH	1.6 (0.9)	1.6 (0.9)	2.2 (1.9)	2.5 (0.7)
n ≥ 5, % (n)	1.9 (2)	0.0 (0)	11.1 (1)	0.0 (0)
Délai entre 2 disp, jrs	40.2 (9.8)	82.3 (19.0)	37.1 (20.8)	24.8 (15.9)
Temps de Tt, mois	24.8 (10.5)	27.7 (10.1)	23.5 (12.1)	24.8 (15.9)
Dose, mg	26.0 (10.9)	13.2 (6.5)	96.1 (32.3)	227.1 (35.5)
n > 60 mg	1.0 (1)	0.0 (0)	100 (9)	100 (2)
Traitement MPH 10 mg	45.2 (47)	48.5 (16)	33.3 (3)	100 (2)

* Résultats exprimés en moyenne (déviation standard) ou en % (n)

Malgré un faible effectif, la classification des patients permet de mettre en évidence 2 groupes de sujets ayant un comportement déviant vis-à-vis du traitement par MPH, qui représente 7,5% des patients.

Le premier groupe est constitué par des patients d'âge moyen de 18 ans, majoritairement des hommes, avec un nomadisme pharmaceutique dans 11% des cas, un délai de dispensation moyen (40 jours) et un temps de traitement (25 mois) peu différents des groupes non déviants. Ils consomment le MPH à des doses journalières estimées élevées (>60 mg), quelle que soit la forme pharmaceutique (33% de forme LI).

Le second groupe « déviant », plus minoritaire (1%), est constitué par un enfant de 6 ans et un homme de 59 ans consommant des doses très fortes (227 mg), dont le délai entre deux délivrances est très faible (25 jours), sans nomadisme médical et pharmaceutique et n'utilisant que la forme à libération modifiée.

- *Facteurs associés à une dose moyenne pendant le traitement par le MPH supérieure à 60 mg/j*

Le risque d'avoir une dose moyenne journalière estimée (sans tenir compte des périodes d'arrêt du traitement) de plus de 60 mg/jrs est significativement associée à l'âge (multiplié par 2.79 pour 10 ans), la présence de CMU-C (multiplié par 6.6) et à une dose initiale de MPH > 40 mg, indépendamment de la région de résidence, de la forme pharmaceutique (LI ou LM) et de la durée de traitement.

- *Evolution des posologies de MPH pendant le traitement à partir des données des patients réguliers : analyse au cours du temps*

Cette analyse a pour but de déterminer si les doses journalières de MPH augmentent au cours du temps parmi les sujets de notre cohorte consommant régulièrement le MPH. Elle est considérée comme indicateur de dépendance au traitement.

Pour chaque patient, à chaque remboursement (à temps t connu), une quantité de MPH est donc délivrée. Nous faisons l'hypothèse que toute la quantité de MPH est consommée par le patient entre 2 délivrances.

Il existe une augmentation statistiquement significative de la quantité délivrée de MPH au cours du temps (0.24 mg par mois) dans la cohorte de patients débutant un traitement de MPH selon les doses initiales recommandées, après ajustement sur l'âge, le sexe, la dose et la forme pharmaceutique de MPH lors de l'initiation du traitement.

- *Données hospitalières à partir du résumé de sortie standardisé du PMSI*

- 12 patients ont eu au moins une hospitalisation (8.1%) au cours du traitement chez les patients régulièrement traités
 - 1 fille de 7 ans, 11 garçons, d'âge moyen de 10.4±5.2 ans (pas d'hospitalisation chez l'adulte), délai de survenue de l'hospitalisation à 7.0±5.6 mois de traitement.

- Diagnostics principaux d'hospitalisation : entérite virale, troubles du développement et de la parole, hypertension artérielle (8 ans), hypertrophie amygdales, végétations, rétrécissement urétral, hypertrophie du prépuce, douleurs abdominales non précisées, fracture du crâne, lésion traumatique intracrânienne, fracture du radius et intoxication BZD (+psychotropes).

En revanche, le diagnostic de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité n'est rapporté que pour un enfant (diagnostics associés : 1 TDAH et 1 sujet avec fractures diverses).

- Tous les temps de séjour sont courts (< 8 jours)
 - Il est important de signaler que ces données sont difficilement exploitables, pour mettre en évidence une relation entre survenue d'une hospitalisation et traitement par MPH du fait du manque de puissance lié à la faible taille de l'échantillon. .

Aucun séjour hospitalier n'est associé à une pharmacodépendance à la cocaïne.

Points clés

Les 3 enquêtes réalisées montrent :

- Une augmentation du nombre des cas d'usage détourné entre 2000-2006 et 2006-2011(21 vs 83), une augmentation des doses utilisées et une forte consommation dans la région PACA Corse.
- Cet usage détourné concerne une population de plus en plus jeune, notamment les étudiants dans un but de performance intellectuelle. Le méthylphénidate est également utilisé dans un but à visée amaigrissante.
- Toutes les spécialités (mais plus particulièrement la forme à libération immédiate) sont concernées et la voie d'administration est souvent détournée (« sniff » et injection 20%).
- Des problèmes de violence lors de la « descente » sont soulignés par les structures spécialisées de prise en charge des toxicomanes ainsi qu'un syndrome d'épuisement.
- De nombreux médecins prescrivent le méthylphénidate hors des indications de l'AMM.
- Des informations circulent notamment sur Internet sur la substitution de la cocaïne par le méthylphénidate

Avis de la Commission nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

- Devant un risque important d'abus et de dépendance et d'une dérive des prescriptions et des délivrances, la CNSP est favorable à la diffusion d'une mise au point sur la prescription et la délivrance des médicaments à base de méthylphénidate.

Il est également nécessaire d'informer les professionnels de santé sur ces dérives : l'Afssaps devra communiquer vers la Caisse nationale d'assurance maladie, le Conseil national de l'ordre des médecins, le Conseil national de l'ordre des médecins qui devront ensuite relayer ces informations au niveau régional. Une communication vers les ARS devra également être mise en œuvre.

- La CNSP souhaite que la Commission de publicité soit sensibilisée aux risques liés au méthylphénidate en particulier pour être attentifs aux messages destinés aux professionnels de santé et au grand public.

6. ACTUALISATION DE L'ENQUETE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE DU ROHYPNOL® (FLUNITRAZEPAM) (2007/2010)

Le CEIP de Marseille présente une mise à jour des données relatives au Rohypnol® (flunitrazépam), médicament psychotrope présentant un risque d'abus et d'usage détourné par les usagers de drogues et une implication potentielle dans la soumission chimique. Ces différents risques ont en effet été mis en évidence par le réseau des CEIP durant les années 90. Dans ce cadre, plusieurs mesures ont été prises progressivement pour limiter ces risques : restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg (1996), retrait des boîtes de 20 comprimés (1999), modification en 2001 de la réglementation concernant les conditions de prescription et de délivrance (prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 14 jours et délivrance fractionnée à 7 jours), inscription sur la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1^{er} avril 2008 (nom du pharmacien sur l'ordonnance et protocole de soins en cas de mésusage). L'adjonction d'un colorant bleu en 1998 avait également pour but de limiter les risques de soumission chimique.

- Présentation du rapporteur

1. Données de vente du flunitrazépam en France depuis 2000

- Les données Afssaps

Les données de vente de flunitrazépam en ville et à l'hôpital, une diminution de 94 % entre 2000 et 2009 (de 76 626 282 à 4 550 019 Defined Daily Doses (DDD) ou jour de traitement) a été observée, en lien avec les mesures adoptées.

Ces données proviennent de l'Afssaps à partir des déclarations de vente faites par le laboratoire conformément à l'article L.5121-17 et suivant du code de la santé publique.

- Les données provenant du laboratoire

Selon les données de vente (GERS) une diminution du nombre de vente de boîtes a été observée entre 2007 et 2010 (baisse respective de 30 % et de 42 % en officine et à l'hôpital). Les ventes en officine les plus fréquentes en 2010 s'effectuent d'autre part en région PACA (29 %), Ile de France (14 %), Rhône Alpes (8 %), Aquitaine (7 %) et Alsace (5 %).

Neuf cas ont été rapportés au laboratoire entre 2007 et 2010 dont un cas de syndrome de sevrage chez un nouveau-né, 5 cas chez des hommes relativement jeunes présentant des tableaux variés (sevrage, surdosage, coma voire pharmacodépendance). Une femme de 87 ans a présenté quant à elle une confusion et une dépression respiratoire dans un contexte de co-consommation de paracétamol et de codéine.

Les données issues du dispositif Thalès font d'autre part état de prescriptions le plus souvent dans le cadre d'insomnies (37 % en 2008 vs 34 % en 2003) suivies par des indications en lien avec une addiction (29 % en 2008 vs 34 % en 2003).

2. Actualisation des données du réseau des CEIP sur l'abus/l'usage détourné du flunitrazépam

L'actualisation des données se focalise plus particulièrement sur la période 2007 à 2010.

Not

Entre 2007 et 2010, 80 notifications spontanées ont été recensées sur le territoire et ce majoritairement à Paris (35 % des cas). Les sujets sont le plus souvent des hommes (90,5 %) d'âge moyen 37,7 ans (17-80 ans) avec une posologie moyenne de 7 comprimés par jour (1 à 50). Ils ont le plus souvent obtenu leur traitement par deal mais aussi par vol, falsification voire *via* une prescription. Cette consommation s'inscrit souvent dans le cadre d'une polyconsommation.

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus)

La place du flunitrazépam au sein des OSIAP a nettement diminué depuis 2001 : il représentait près de 17 % des OSIAP et depuis 2006, il concerne moins de 5 % des ordonnances collectées.

Quarante six ordonnances suspectes ont ainsi été recueillies sur la période 2007/10, la majorité provenant des CEIP du Sud de la France (respectivement 30,4 % et 17,4 % à Marseille et à Montpellier) puis de l'Ouest (15,2 % à Caen et 10,9 % à Nantes). Les sujets concernés sont pour la majorité des hommes (87 %), d'âge moyen 33,8 +/- 8 ans et ayant obtenu le flunitrazépam le plus souvent *via* une ordonnance sécurisée (21/38) et dans une moindre mesure par une ordonnance simple (14/38) ou hospitalière (2/38). Les principaux critères de suspicion portent le plus souvent sur la falsification d'ordonnances (26 %) puis sur le rajout d'indication (19 %) ou le vol (17 %). En 2009, le flunitrazépam a été la 8^{ème} molécule la plus citée avec un taux de détournement élevé à 16,08 par million de DDD/jour.

OPPIDUM

La place du flunitrazépam parmi les benzodiazépines reste stable à hauteur de 4 % des notifications. Comme pour OSIAP, les signalements proviennent essentiellement de 3 zones géographiques : le Sud de la France (36,4 % proviennent du CEIP de Marseille), la région de Grenoble (23,5 %) et l'Île-de France (11,1%). Comparés aux autres sujets bénéficiant de benzodiazépines, ceux recevant du flunitrazépam en 2009 sont le plus souvent des hommes (89 % vs 75 %) de moyenne d'âge plus élevée (37,3 +/- 8,3 ans vs 35,9 +/- 8,7 ans) et moins bien insérés socialement et professionnellement (13 % vs 7 % sont dans une grande précarité et 68 % vs 81 % bénéficient d'un logement stable). Concernant les conduites associées, il est noté une plus importante dépendance alcoolique (47 % vs 30 %), un plus grand recours aux voies IV (15 % vs 9 %) et nasale (23 % vs 14 %) et une plus forte consommation associée d'héroïne (19 % vs 14 %). Le flunitrazépam possède en 2010 les indicateurs de détournement des benzodiazépines⁸ les plus élevées avec notamment une posologie moyenne de 3,6 +/- 4,1 mg/J et une durée de consommation depuis plus de 10 ans chez 30 % des sujets.

OPEMA

Trente sept notifications ont été collectées entre 2008 et 2009 représentant respectivement 1,9 % et 4,6 % des notifications. L'augmentation entre 2008 et 2009 peut être expliquée par la forte participation de plusieurs médecins des Bouches-du-Rhône en 2009 alors qu'elle était très faible en 2008. Sur les 2 années, 68% des notifications proviennent du CEIP de Marseille. Majoritairement de sexe masculin (86 %), les sujets sont âgés en moyenne de 41,9 +/- 9,9 ans (24-83) et sont assez insérés (31 ont un logement durable et 14 sont chômeurs parmi ceux vus en ville). Concernant les consommations associées de produits, moins d'un tiers (n=10) présente une dépendance alcoolique et ¼ (n=8) consomme une autre benzodiazépine. Quant aux indicateurs de détournement, si cinq sujets ont reçu illégalement ce produit entre 2007 et 2009, une majorité (24/32) l'a consommé à des doses supérieures à celles de l'AMM, en a fait un usage dans le cadre d'un abus ou d'une dépendance (25/34) et a présenté des signes de souffrance à l'arrêt (28/30). Près de la moitié (16/36) a d'autre part signalé une prise concomitante d'alcool.

DRAMES

Aucun signalement de décès impliquant cette seule substance n'a été rapporté.

Soumission chimique

Les cas de soumission chimique vraisemblable impliquant du flunitrazépam concernaient lors des 3 premières enquêtes, environ 5 % des cas *versus* 2 % en 2009. Entre 2007 et 2009 ont été recensés 5 cas de soumission chimique (dont 4 hommes) impliquant le flunitrazépam seul ou associé et avec comme vecteur une boisson alcoolisée.

3. Autres données disponibles

Données de l'Assurance maladie

- Approche temporelle 2005/08

Selon les bases du régime général de la région PACA-Corse⁹, l'indicateur de polyprescription est stable et concerne pour la période allant de 2005 à 2008 entre 27 et 30 % des sujets ayant bénéficié de ce traitement¹⁰. En revanche, le nombre d'individus ayant reçu au moins une délivrance au cours du premier trimestre de l'année a toutefois diminué entre 2005 (3 177) et 2008 (2 342).

La méthode de classification a été réalisée à partir des données du régime général de l'Assurance maladie sur 4 ans entre 2005 et 2008. La part des sujets ayant un comportement « déviant » a diminué sur cette période allant de 3,7% en 2005 à 2,9% en 2008. Il en est de même pour le groupe de sujets ayant un comportement « très déviant » dont la part de sujets a diminué légèrement de 1,1% en 2005 à 0,7% en 2008.

- Approche régionale en 2008 (PACA-Corse, Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes)

L'Indicateur de polyprescription et la méthode de classification ont été appliqués sur 3 régions : PACA-Corse, Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes.

L'Indicateur de polyprescription est de 27,0% en PACA-Corse, 11,1% en Rhône-Alpes et 8,7% en Midi-Pyrénées.

La méthode de classification met en évidence une proportion de sujets « déviants » et « très déviants » plus importante en PACA-Corse (respectivement 3,2% et 0,7%) qu'en Midi-Pyrénées (respectivement 0,6% et 0%) et en Rhône-Alpes (respectivement 0,3% et 0,1%)

⁸ A savoir : dose 2 fois supérieure à celle de l'AMM / souffrance à l'arrêt / abus, dépendance / obtention illégale / prise concomitante d'alcool.

⁹ Représentant 4 millions d'assurés.

¹⁰ IPP PACA CORSE (27 %) > IPP Rhône Alpes (11,1 %) > IPP Midi Pyrénées (8,7 %).

Données du dispositif TREND¹¹

La disponibilité de ce produit est en baisse sur le marché parallèle entre 2007 et 2009 sauf à Paris et à Marseille. Le prix au marché noir d'une plaquette oscille entre 10 à 15 euros la semaine et 20 à 50 euros le week-end. Les consommateurs sont le plus souvent des hommes très marginalisés recherchant une levée d'inhibition ou un moyen de supporter des conditions de vie très difficiles.

- CONCLUSION

Il est observé une nette diminution des ventes de flunitrazépam depuis 2011 en région PACA, Ile-de-France et Rhône-Alpes.

Les prescriptions hors-AMM subsistent toujours ainsi que les signalements d'abus et de dépendance (OSIAP, OPPIDUM, OPEMA, Assurance maladie). Le nombre de signalements diminue toutefois régulièrement au cours des années.

Les consommateurs « type » sont des hommes, âgés de 35 à 45 ans, consommateurs anciens de substance et polyconsommateurs.

A noter toutefois, quelques signalements chez le sujet âgé.

- Commentaires de la CNSP

La CNSP s'interroge sur le rapport bénéfice/risque du Rohypnol[®]. Compte-tenu de son potentiel d'abus et de dépendance, la question de l'intérêt de le maintenir ou non sur le marché est posée.

L'application successive des différentes mesures réglementaires a réduit l'abus et l'usage détourné et a conduit à une meilleure prise en charge des patients. Toutefois, la CNSP souligne que les conditions de prescriptions et de délivrance ne semblent pas toujours être respectées au regard des données présentées.

En conséquence, la CNSP souhaite disposer de données complémentaires afin d'approfondir l'évaluation du respect ou non des conditions de prescriptions et de délivrance à partir notamment des données d'utilisation du laboratoire, de l'analyse des bases de l'Assurance maladie et de l'interrogation des centres du sommeil.

En outre, un des membres évoque la possibilité d'exploiter le dossier pharmaceutique partagé (DPP) pour évaluer le nomadisme médical et pharmaceutique. Toutefois, il est rappelé que la mise en place du DPP est une démarche volontaire du patient si bien que ce dispositif ne peut répondre à la question du contrôle des prescripteurs et des délivrances.

Par ailleurs, il est souligné que la palette des hypnotiques se réduit progressivement avec le retrait du Noctran[®] (clorzépate dipotassique, acépromazine, acéprométazine) et de la Mépronizine[®] (méprobamate, acéprométazine).

Le Rohypnol[®] est à ce jour consommé par un nombre limité de patients (moins de 150 000 selon les données du laboratoire).

Le risque d'un usage à des fins de soumission chimique a très fortement diminué depuis la modification galénique des comprimés par le laboratoire.

La CNSP propose ainsi, dans un premier temps, la réalisation d'actions de communication au niveau national et également au niveau régional pour les régions les plus concernées (PACA-Corse, Ile-de-France)

- Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

En premier lieu, la CNSP propose de :

1/ Réaliser des actions de communication et de sensibilisation sur le bon usage du flunitrazépam et les risques d'abus et d'usage détourné du Rohypnol[®] en se rapprochant de l'Assurance maladie et des conseils régionaux de l'Ordre des médecins et de l'ordre des pharmaciens.

2/ Evaluer le respect ou non des conditions de prescriptions et de délivrance du Rohypnol[®] à partir des données d'utilisation du laboratoire, de l'interrogation des bases de l'Assurance maladie et de la sollicitation des centres du sommeil.

Enfin, la CNSP demande la poursuite de la surveillance du Rohypnol[®] par le réseau d'addictovigilance et l'examen de ce dossier une fois les données complétées et les actions de communication réalisés.

¹¹ Tendances récentes et nouvelles drogues