

CT022013013
20/08/2013

Direction de la Surveillance

Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance

Personne en charge : Dr Evelyne FALIP

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance–CT022013013

Séance du 28 mars 2013 de 10h00 à 17h00 en salle A014

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude BARJOUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques DESCOTES	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Robert GARNIER	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François CHAVANT	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine PAUL	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pôle Epidémiologie des Produits de Santé			
Cédric COLLIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane LUCAS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication	
1.	Introduction			
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour Adoption		
1.2	Adoption du compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 17 janvier 2013	Pour Adoption		
1.3	Présentation du nouveau règlement intérieur du Comité technique des CEIP	Pour discussion		
2.	Dossiers Produits – Substances (National)			Non
2.1	Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de méthylphénidate	Pour avis		
2.2	Point sur le 5 IT	Pour avis		
2.3	Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide	Pour avis		
2.4	Suivi national d'addictovigilance du Tramadol	Pour avis		
3.	Tour de Table			

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de méthylphénidate	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Paris	
	Critères de passage	
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau des CEIP	
Références documentaires		
Rapport d'expertise du CEIP de Paris		
Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de méthylphénidate		
<p>Le CEIP de Paris présente un point actualisé sur l'usage détourné du méthylphénidate (MPH) sur la période avril 2011-décembre 2012.</p> <p>Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué « dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes » et pour la forme à libération immédiate (LI) uniquement (i.e. RITALINE 10 mg) dans la « narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant âgé de plus de 6 ans ».</p> <p>Il est classé comme stupéfiant et soumis à des conditions particulières de prescription et de délivrance à savoir une :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prescription initiale hospitalière annuelle, - prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie (ainsi que les centres de sommeil pour la spécialité Ritaline® 10 mg, comprimé), - durée de prescription limitée à 28 jours. <p>Les posologies recommandées sont : chez l'enfant de 0,3 mg/kg/j à 1 mg/kg/jour pour les 2 indications et chez l'adulte de 10 à 15 mg/j (avec une dose maximale de 60 mg).</p> <p>L'arrêté du 1er avril 2008, en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale, a établi une liste de médicaments dont le méthylphénidate fait partie. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie est ainsi subordonnée à deux conditions : d'une part, l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance ; d'autre part, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient.</p>		
1. Historique et contexte de l'enquête		
<p>Les premiers cas d'usage détourné ont été déclarés en 2000 au CEIP-A de Paris. Une enquête nationale évaluant le potentiel d'abus et de dépendance a été ouverte en 2006 et a permis de relever un dysfonctionnement des pratiques professionnelles (prescription et/ou dispensation). Un rappel sur les conditions de prescription et de délivrance (CPD) s'est imposé ainsi que l'uniformisation des RCP avec ajout de la mention du potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate dans les effets indésirables. Les RCP ont ainsi été mis à jour en 2009 et 2011. Une lettre a été adressée aux professionnels de santé français, à la demande de l'Agence, en septembre 2012. Cette lettre rappelait les CPD ainsi que les recommandations de surveillance des effets indésirables des médicaments contenant du méthylphénidate.</p>		

Au niveau européen, un plan de gestion des risques concernant l'abus, la pharmacodépendance et l'usage détourné a été demandé en 2006.

2. Rappel des spécialités disponibles en France

Nom commercial	Ritaline®	Ritaline LP®	Concerta LP®	Quasym LP®	Medikinet®
DCI	Méthylphénidate				
Forme pharmaceutique	Comprimé 10 mg	Gélule à libération prolongée 20 mg, 30 mg et 40 mg	Comprimé à libération modifiée 18 mg, 36 mg, 54 mg	Gélule à libération modifiée 10 mg, 20 mg, 30 mg	Comprimé 5 mg, 10 mg, 20 mg, Gélule à libération modifiée 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg non commercialisés
Classe pharmacologique	Sympathomimétique d'action centrale				
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale, AMM 31 juillet 1995	Procédure nationale AMM 5 mai 2003	Reconnaissance mutuelle AMM 28 mars 2003	Reconnaissance mutuelle 27 décembre 2007	Procédure décentralisée AMM du 18 juillet 2011
Avis de la Transparence / date de l'avis	SMR important ASMR II (avis du 12 juin 2002)	SMR important ASMR IV (avis du 14 janvier 2004)	SMR important ASMR IV (avis du 29 octobre 2003)	SMR important ASMR V Pas d'intérêt de santé publique attendu (avis du 10 mars 2010)	
Titulaire de l'AMM	Novartis Pharma SAS	Novartis Pharma SAS	Janssen Cilag	SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED	MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG
Indication	Trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans. (Ritaline® 10mg: également indiqué dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans)				
Conditions de prescription et de délivrance	Prescription limitée à 28 jours Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie, Prescription réservée aux médecins exerçant dans les centres du sommeil (pour la RITALINE LI uniquement). Renouvelable par tous les médecins.				

3. Rappel des données neuropharmacologiques

Le TDAH est une pathologie multifactorielle pour laquelle le rôle d'un trouble de la neurotransmission dopaminergique est majeur.

Le méthylphénidate agit en bloquant les récepteurs du transporteur de la dopamine induisant ainsi une augmentation de la quantité de dopamine dans les espaces intersynaptiques à l'origine de l'effet thérapeutique et de l'euphorie.

4. Etude des données 2011-2012

La nouvelle période couverte par cette enquête [mai 2011-décembre 2012] permet de mettre en évidence une progression du nombre de cas (notamment ceux issus des bases de données des laboratoires).

Données NOTS

Les données sur l'usage détourné, l'abus, la dépendance de cette période (65 cas) sont issues de la base de données des 3 laboratoires pharmaceutiques concernés et du réseau des CEIP. Depuis 2006, on constate une réelle croissance du nombre de cas d'usage détourné du MPH. Le nombre de cas déclarés a été multiplié par 10 entre 2006 et 2012 (4 versus 42), avec une contribution importante des laboratoires en 2012.

Etudes des cas cliniques

Les patients sont de sexe masculin dans 56% des cas, âgés entre 15 et 74 ans (médiane de 39 ans). La répartition des patients selon leur âge montre, contrairement à 2011, un déplacement de l'âge vers l'extrémité supérieure, c'est-à-dire une augmentation des cas chez les sujets de plus de 30 ans (23 cas versus 17 en 2011 pour les patients âgés de 30-39 ans, 29 cas versus 23 pour les 40-49 ans et 14 cas versus 5 pour les plus de 50 ans).

Motifs de consommation signalés

Dans tous les cas (hormis 16 cas pour lesquels aucune information n'est donnée), le MPH est utilisé hors-AMM.

Spécialités utilisées

Parmi les cas notifiés, les spécialités LP sont majoritairement consommées, avec notamment Concerta et Ritaline. En revanche, l'utilisation de la forme à libération immédiate est rapportée dans 4 cas seulement (6%).

Posologies et durées de consommation

Les posologies journalières ne sont connues que dans 49 cas. Elles varient de 18 mg à 400 mg par jour. La durée de consommation n'est pas toujours renseignée. La prise régulière déclarée oscille entre 15 jours et 17 ans.

Voie d'administration

Elle est connue dans 57 cas : voie orale dans 45 cas et voie intraveineuse dans 12 cas dont 4 concernant une forme LP (3 fois la Ritaline® et 1 fois le Concerta).

Effets ou troubles déclarés

Divers troubles ou événements indésirables sont signalés chez les patients consommant le méthylphénidate. Une évaluation de la relation de cause à effet n'est pas toujours bien établie.

Mode d'obtention

On retrouve une prescription médicale dans 39 cas (la falsification d'ordonnance n'est pas exclue), un «don» dans 3 cas, un «deal» dans 3 cas, un vol ou «don» dans 1 cas et un mode d'obtention non renseigné dans 29 cas (44%).

Indicateur de PolyPrescription (IPP ou Dr shopping) en région PACA-Corse

Le nomadisme médical ou les polyprescriptions par différents praticiens est un mode d'obtention du médicament et constitue un indicateur de son détournement. Cet indicateur est en augmentation tout au long de ces années tout particulièrement en 2010 (6,0%) et 2011 (6,4%) pour toutes les spécialités enregistrées dans la base des caisses d'assurance maladie. L'analyse des données selon les formes LI et LP, montre que le volume de polyprescriptions des formes LP devient prépondérant.

Données OPPIDUM 2011 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Les données de consommation de MPH dans cette enquête étaient de proportions négligeables jusqu'en 2008. En 2011, la proportion a diminué de 30%, on ne compte plus que 16 cas (dont 75% en région PACA). Les patients consommant le MPH représentent 0,32% des sujets inclus dans l'enquête 2011.

Ils sont essentiellement de sexe masculin (81%), âgés entre 20 et 48 ans (médiane de 37 ans). Tous les patients sous traitement de substitution déclarent consommer de la Ritaline®, sans préciser le dosage ni la forme galénique, à des doses journalières variant entre 20 mg et 600 mg pour 9 patients. La voie d'administration intraveineuse est signalée dans 12 cas (75%) et la voie nasale dans 1 cas (6%). La voie exclusivement orale est notée dans 4 cas (25%). Une association d'alcool est retrouvée dans seulement 5 cas.

Dans tous les cas, cette consommation est détournée dans un cadre de dépendance ou d'abus alors que le mode d'obtention par prescription médicale est décrit dans la moitié des cas confirmant ainsi

des pratiques médicales non conformes à la réglementation. Le «deal» représente 62,5% (10 cas).

Données OPEMA 2011 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

Réalisée en janvier 2012, cette étude montre également une majorité de cas dans la région PACA (7). Seule la Ritaline® est signalée chez 7 adultes majoritairement de sexe masculin (6) et dont l'âge moyen est de 40,5 ans (29 à 59 ans). La Ritaline® est consommée à des doses variant de 40 à 100 mg/j (2 cas NR) sans autre information sur la forme à libération immédiate ou prolongée. La voie intraveineuse est déclarée dans 2 cas. Une consommation associée d'alcool est citée dans 3 cas. La prescription médicale (3 cas) vient en 2ème position après le «deal» (4 cas) mais d'autres moyens d'obtention (falsification d'ordonnance, don et vol) sont également cités une fois chacun.

Données OSIAP 2011 (Ordonnances suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

L'examen rétrospectif des données OSIAP depuis 2000, montre des chiffres très bas du nombre d'ordonnances suspectes mentionnant le MPH. Ce n'est qu'en 2007, que la courbe des chiffres croît progressivement décrivant en 2012 un pic de 22 ordonnances comportant au moins une mention d'une des spécialités du MPH. L'enquête 2011-2012, montre une augmentation importante des signalements du MPH depuis la dernière mise à jour. Ont été signalées 29 ordonnances comportant 32 mentions de MPH réparties en Ritaline® (29) et Concerta® (3). Ces ordonnances ont été notifiées au CEIP de Marseille dans 23 cas, de Nantes et Nancy dans 2 cas, de Clermont-Ferrand et Montpellier dans un cas chacun.

Les ordonnances sont rédigées pour 17 hommes et 9 femmes (3 NR). Les patients sont connus dans 13 cas et inconnus dans 9 cas (7 NR). Les 2 critères de falsification les plus fréquents sont « la prescription non conforme » (10 cas) et « la quantité inadéquate » (5 cas).

La forme à libération prolongée est relevée de façon particulièrement importante (21 fois soit 64%).

Données DRAMES 2011

Aucune donnée n'a été collectée pour cette enquête.

5. Données européennes

Elles sont issues d'une étude réalisée par le service de pharmacologie de Marseille et le CEIP de Toulouse en partenariat avec le centre de recherche de l'OMS d'Uppsala (Suède), siège de la base internationale de pharmacovigilance (Vigibase). Cette étude évalue la relation entre le niveau de consommation du MPH et les usages détournés du produit (abus, dépendance, tolérance, syndrome de sevrage). L'analyse est réalisée sur la période 1994-2010.

Les résultats montrent une variabilité des niveaux de consommation du MPH d'un pays à l'autre mais avec une tendance à l'augmentation particulièrement à partir de 2005. Cet accroissement est évalué entre 2005 et 2009 à +525% pour le Danemark (DID de 0,8 à 4,2), +216% pour l'Allemagne (DID de 1,0 à 2,16), +222% pour les Pays-Bas (DID de 2,04 à 4,53) et +167% pour la France (DID de 0,18 à 0,30).

Le niveau de l'abus et de la dépendance au MPH, a été évalué par une méthode de disproportionnalité appelée « Information Component » (IC). L'IC étant le logarithme du ratio des cas observés/cas attendus, il détermine un signal en cas de valeur positive. Dans cette analyse, un signal d'abus est détecté avec un IC statistiquement significatif à partir du second trimestre de 2005 pour atteindre un taux supérieur à 2 vers la fin de l'année 2009. De même, un signal a été détecté pour la dépendance au MPH à partir du quatrième trimestre 2009.

6. Données de vente

Le nombre de boîtes de la Ritaline® LI vendues reste le plus élevé décrivant une courbe croissante jusqu'en mars 2010, une phase de stabilisation puis une décroissance avec une chute des chiffres de vente début 2012.

Les courbes des ventes des spécialités Concerta® ont un profil similaire à celui de la Ritaline® mais avec des taux beaucoup plus faibles.

En revanche, les chiffres de ventes de QUASYM® poursuivent leur progression vers le haut. Ils ont plus que doublé en 1 an.

Le rapport entre le nombre de cas Nots et celui des boîtes de MPH vendues passe de 6,39.10⁻⁵ en 2011 à 9,04.10⁻⁵ en 2012 (en respectant les périodes de l'enquête). Les chiffres de vente ne suffisent pas à expliquer le nombre croissant de cas d'usage détourné de MPH (abus ou dépendance).

Si l'on examine de plus près les chiffres de ventes mensuels du MPH durant les 21 derniers mois de l'enquête, on remarque que le volume des ventes est fluctuant et suit le rythme des vacances scolaires. Ainsi, durant ces périodes, les chiffres de ventes baissent, tout particulièrement lors des vacances longues d'été, puis remontent lors de la reprise des cours. Ce constat traduit une

dynamique de traitement avec des fenêtres thérapeutiques en dehors des activités scolaires, ce qui est plutôt rassurant en termes de respect de la prise en charge des enfants.

7. Données bibliographiques

La littérature scientifique ne manque pas de publications sur le problème de l'usage détourné du MPH. Le rapporteur fait référence à 20 publications datées de 2001 à 2013.

8. Conclusion

L'usage détourné du MPH dans un but récréatif, de performance cognitive ou de substitution, continue de croître de façon constante. Les formes LP sont également plus fréquemment citées bien que certaines spécialités soient d'une conception galénique étudiée pour éviter justement ce type d'usage. La région PACA abrite depuis quelques années un important foyer d'usagers détournant le MPH. Un rappel sur les conditions de prescription et de délivrance a été adressé aux professionnels de santé en septembre 2012 mais est trop récent pour influencer sur les données de cette mise à jour.

9. Avis du Comité technique

La consommation problématique du méthylphénidate (MPH) est la conséquence d'une prescription, ne respectant pas les recommandations en vigueur (hors-AMM). L'usage détourné du MPH augmente, mais le nombre de cas rapportés reste inférieur à 0,4%.

Trois populations sont concernées : les enfants/adolescents, l'entourage (parents) et les toxicomanes. 80% des sujets concernés par ces utilisations détournées ont plus de vingt ans.

La forme galénique à libération prolongée concerne étonnamment 72% des cas recensés.

De nombreuses prescriptions initiales de médecins généralistes, de nombreuses ordonnances sans les mentions obligatoires requises (notamment le nom du pharmacien) sont recensées. L'ANSM s'interroge sur le respect des critères de suivi de l'arrêté du 1er avril 2008.

Une information concernant les éléments principaux ressortant de l'actualisation de l'enquête devra être adressée à la CNAM.

Une mesure de l'impact de la communication de septembre 2012 à destination des professionnels de santé devra être effectuée.

L'ANSM a informé de la publication prochaine sur son site internet d'un rapport sur le méthylphénidate, qui fera état de la problématique de l'utilisation détournée.

Concernant l'utilisation détournée par voie injectable, le Comité Technique a souligné la nécessité de disposer d'informations complémentaires avant de pouvoir envisager une communication spécifique. La nécessité d'une actualisation des données concernant la région PACA-Corse a également été soulignée.

Enfin, le Comité Technique est favorable à la poursuite de l'enquête officielle.

L'avis du Comité technique des CEIP a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier		Point sur le 5 IT
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier		CEIP de Caen
Critères de passage		
Analyse des données de sécurité		
Retour du réseau des CEIP		
Références documentaires		
Rapport d'expertise du CEIP de Caen		
Présentation du point sur le 5-IT		
<p>Le 5-IT ou 5-(2-aminopropyl)indole est une nouvelle substance psycho-active circulant en Europe, principalement depuis 2012. C'est une drogue de synthèse qui peut être prise par voie orale, nasale et éventuellement intraveineuse aux doses usuelles de 50 mg à 120 mg. Elle présente des propriétés stimulantes, entactogènes et psychodysleptiques.</p> <p>Aucune étude expérimentale spécifique au 5-IT n'a été publiée et les effets décrits sont ceux rapportés par les usagers. Il est facilement accessible à la vente sur internet, principalement sur des sites hébergés au Royaume-Uni.</p> <p>Plusieurs cas de décès et d'intoxications lui sont imputés ou associés.</p>		
1. Identification		
<p>Le 5-(2-aminopropyl)indole, 5-IT ou 5-API (formule : $C_{11}H_{14}N_2$) est une structure intermédiaire entre une tryptamine et une phényléthylamine substituée.</p> <p>Son poids moléculaire est de 174,2 g/mol et son point de fusion de 81-83°C pour la base et de 199-201°C pour le dioxalate.</p>		
2. Chimie		
<p>Le 5-IT est vendu sur internet sous forme de poudre brun clair, beige ou marron, dans des sachets plastiques avec l'indication « <i>Research chemical. Not for human consumption</i> », ou sous forme de comprimés ressemblant à des comprimés d'ecstasy, de comprimés avec le logo « <i>lexus</i> », de gélules contenant 100 mg de poudre, de comprimés ou de poudres sous l'appellation « <i>benzo Fury</i> »,...</p> <p>Il peut être identifié par différentes méthodes analytiques mais sa différenciation de son isomère de position, le 3-IT, est délicate par les méthodes analytiques usuelles.</p>		
3. Pharmacologie générale		
<p>Aucune étude sur la pharmacologie, la toxicité, la tolérance, et le potentiel de dépendance du 5-IT n'est disponible dans la littérature.</p> <p>La seule information disponible est extraite de l'ouvrage le Thikal (Shulgin and Shulgin, 1997), au niveau du chapitre sur le 3-IT : « <i>And there are five possible chain relocation, from the normal 3-position to the 2, the 4, the 5, the 6, or the 7-positions. All five "alpha-methyltryptamine" isomers are known, but only one is known to be active in man as a CNS active material. This is the 5-isomer 5-(2-aminopropyl)indole, or 5-IT, which, at 20 milligrams orally, is a long-lived stimulant producing increased heart-rate, anorexia, diuresis, and slight hyperthermia for about twelve hours</i> ».</p> <p>Les effets décrits par les usagers correspondent aux effets entactogènes décrits pour les phénéthylamines ou les cathinones, à savoir, une euphorie, une amélioration de l'humeur, une plus grande sociabilité, une plus grande énergie, une facilité à parler, une intensification des expériences sensorielles et l'absence d'effet dissociatif.</p> <p>Les effets indésirables rapportés par les usagers sont globalement ceux de la classe des stimulants, à</p>		

savoir : anxiété, agitation psychomotrice, confusion, insomnie, perte de mémoire récente, température corporelle augmentée, augmentation de la transpiration, tremblements, palpitations, serrement de la mâchoire, sensation d'« horrible pression dans la tête », vomissements, pupilles dilatées, fréquence cardiaque augmentée, tension artérielle augmentée.

4. Toxicologie

En 2012, 15 cas d'intoxication non mortelle ont été rapportés par la Suède (n=13) et le Royaume-Uni (n=2), chez 11 hommes et 2 femmes âgés de 20 à 30 ans. Il s'agissait d'une prise de 5-IT dans 5 cas, de « benzofury » dans 6 cas, de MDPV (3,4-méthylènedioxypropylvalérone) dans 1 cas, de coca dans 1 cas et d'une substance inconnue dans 1 cas. Dans 3 cas, la prise était associée à de l'éthylphénidate.

Dans tous les cas, le 5-IT a été identifié analytiquement. Dans certains cas, d'autres substances associées ont également été identifiées [4-, 5-, ou 6-APB (aminopromylbenzofuran), 4-methylcathinone, éthylphénidate, méthylphénidate, buprénorphine, 4-fluoro amphétamine, oxazépam, témazépam, méthylthiénylpropamine, méthoxétamine, 4-hydroxymidazolam, kétamine, GHB, PMMA, amphétamine, méthamphétamine, benzoylcgonine, ethanol].

La voie d'administration documentée dans 1 cas était la voie nasale.

Trois usagers ont précisé avoir acheté le 5-IT sur Internet.

Les symptômes rapportés sont des pupilles dilatées, une transpiration, une agitation, une désorientation, une anxiété, un rythme cardiaque élevé, une tension artérielle élevée, une température corporelle élevée.

Vingt-et-un décès associés à une prise de 5-IT ont été rapportés en Suède (n=15), au Royaume-Uni (n=4) et en Hongrie (n=2) ; ils concernaient 16 hommes âgés de 20 à 40 ans, 1 femme de 35 ans et 2 jeunes adultes (autres cas non renseignés). Sur les 15 décès survenus en Suède, 2 sont attribués à la seule toxicité du 5-IT. Dans les autres cas, le 5-IT était associé à d'autres produits [5-APB, 6-APB, diazépam, nordiazépam, temazépam, 3-IT ou AMT (alpha-méthyltryptamine), MDMA, MDA, atropine, lidocaïne et autres substances non identifiées]. Dans les 2 cas de décès hongrois, le 5-IT n'a été identifié que secondairement grâce à des analyses complémentaires.

5. Pharmacocinétique

Le 5-IT est pris par voie orale ou nasale et éventuellement par voie intraveineuse. Les doses usuelles se situent entre 50 et 120 mg. L'effet stimulant se met en place en 30 minutes à 1 heure et dure de 10 à 12 heures. Pour certains, l'apparition de l'effet est beaucoup plus tardive (3 à 4 h) ce qui incite l'utilisateur à prendre une nouvelle dose avant l'apparition des effets.

6. Potentiel d'induction de dépendance

Il n'existe pas d'étude expérimentale impliquant spécifiquement le 5-IT.

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

La synthèse du 5-IT a été rapportée pour la première fois en 1962 puis a été décrite brièvement dans l'ouvrage de Shulgin en 1997. Cette drogue de synthèse n'a réellement été proposée sur les sites Internet qu'à partir de 2011.

La première saisie dans l'Union Européenne a eu lieu en Norvège en avril 2012 puis au Danemark, en Finlande, en Allemagne, en Hongrie, en Suède, au Royaume-Uni, et aux Pays-Bas.

En France, le réseau d'addictovigilance ne rapporte aucun signalement mentionnant le 5-IT et l'OFDT ne le cite pas dans la liste des nouvelles drogues identifiées en 2012.

8. Nature et ampleur des problèmes de santé publique

Le 5-IT est un produit qui semble encore peu connu des usagers. Il est décrit comme un stimulant puissant à effet prolongé. Des alertes ont été mises sur différents forums de discussion sur les drogues pour prévenir que des produits vendus sous l'appellation 5-IT ont été impliqués dans des décès en Suède.

9. Contrôle national

En France, cette substance n'a pas de statut particulier à la date du 28 mars 2012.

10. Utilisation thérapeutique et industrielle

Ce produit n'est pas connu en France comme substance active ou intervenant dans la synthèse d'une spécialité pharmaceutique. Il n'a pas d'usage connu comme précurseur de médicament. Il n'a pas d'utilisation industrielle connue et n'a pas d'autorisation de commercialisation dans l'Union Européenne ou les états membres dépendant de l'EMA.

11. Production, consommation et commerce international

Le 5-IT est commercialisé majoritairement sur des sites Internet hébergés au Royaume-Uni comme une nouveauté légale sans information sur les sites de fabrication.

Plusieurs saisies par les services de douane et de police, de petites quantités provenant majoritairement d'achats sur le net sont rapportées au niveau européen.

12. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes

Le 5-IT n'est pas inscrit sur les listes de substances contrôlées dans de nombreux pays européens.

Le Portugal rapporte qu'il est un précurseur de drogues synthétiques mais Europol est en attente de précisions sur ce sujet.

L'Allemagne et le Danemark n'ont pas identifié de crime organisé, de trafic, de violence autour de ce produit.

13. Contrôles internationaux actuellement en place et leur impact

Au niveau des Nations-Unies, le 5-IT n'a pas été évalué et son évaluation n'est pas à l'ordre du jour.

Au niveau Européen, le 5-IT est sur la liste des stupéfiants au Danemark, en Italie, en Norvège et à Chypre. Il est sous surveillance en tant que « nouvelle substance psycho-active » en Autriche et en Hongrie, et en tant que « substance suspecte en terme de santé » en Suède. Il est contrôlé sous la législation des médicaments en Allemagne.

Au niveau international, le 5-IT est couvert par un classement générique en Australie. Aux Etats-Unis, il devrait suivre la législation du 3-IT en tant que substance similaire.

14. Avis du Comité technique

Le 5-IT est une nouvelle drogue de synthèse aux propriétés stimulantes, entactogènes et psychodysléptiques. L'effet retard avec risque de réadministration est inquiétant. Ses caractéristiques rappellent celles des cathinones à présent classées sur la liste des stupéfiants.

Le nombre important de décès en si peu de temps (21 cas en 2012) impliquant une substance inconnue, parfois seule, est un phénomène assez rare et peut s'expliquer soit par une utilisation très large par les usagers, soit par une forte toxicité du produit.

Sur les forums de discussion, le 5-IT est soit encore inconnu, soit les usagers disent ne pas vouloir le consommer, laissant penser que l'usage du 5-IT pourrait disparaître de lui-même. Toutefois, le comité technique rappelle que ce schéma ressemble à celui de la méphédronne qui après des cas d'intoxications avait fait l'objet d'une large diffusion.

Les standards analytiques permettant l'identification du 5-IT ne sont pas encore disponibles. Il est donc peu probable que ce produit soit recherché par les analystes.

Le comité souligne que les risques du 5-IT sont en cours d'évaluation par l'OEDT, dans le cadre de la Décision du conseil de l'Union Européenne relative à l'évaluation des risques et la mise sous contrôle des nouvelles substances psychoactives au niveau européen.

En conclusion, en raison de décès rapportés en peu de temps, et parfois avec le 5-IT seul, d'une identification du produit, de la grande similitude des caractéristiques du 5-IT avec d'autres produits déjà classés stupéfiant, et de la surveillance européenne en cours, le Comité technique souhaite que la demande de classement du 5-IT sur la liste des stupéfiants soit inscrit à l'ordre du jour de la prochaine commission des stupéfiants et psychotropes.

L'avis du Comité technique des CEIP a été rendu à l'unanimité.

NOTE POST-CT :

Le dossier concernant le 5-IT a été présenté à la Commission des Stupéfiants et Psychotropes le 25 avril 2013. Lors de la séance, les membres ont émis un avis favorable à l'inscription du 5-IT sur la liste des stupéfiants.

Le 26 juillet 2013, le Journal Officiel a publié l'arrêté du 22 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, précisant l'ajout du 5-IT ou 5-(2-aminopropyl) indole à l'annexe IV.

Nom du dossier		Suivi national d'addictovigilance du Tramadol	
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.	
CEIP en charge du dossier		CEIP de Toulouse	
Critères de passage			
Analyse des données de sécurité			
Retour du réseau des CEIP			
Références documentaires			
Rapport d'expertise du CEIP de Toulouse			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Epstein DH et al., Abuse liability, behavioural pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in Humans and laboratory animals: lessons from tramadol. <i>Psychol.</i> 2006 ; 73 : 90-9 2. Yanagita T, Drug dependence potential of 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(dimethyl-amino-methyl)-cyclohexan-1-ol hydrochloride (tramadol) tested in monkeys. <i>Drug Res.</i> 1978; 28: 158-63 3. Babalonis S, Lofwall MR, Nuzzo PA, Siegel AJ, Walsh SL. Abuse liability and reinforcing efficacy of oral tramadol in humans. <i>Drug Alcohol Depend.</i> 2013. 129(1-2):116-24 4. Duke AN, Bigelow GE, Lanier RK et Strain EC. Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2011; 338(1):255-62 5. Lanier RK, Lofwall MR, Mirtzer MZ, Bigelow GE et Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing. <i>Psychopharmacology.</i> 2010; 211(4):457-66 6. Vorspan F, Ksouda K, Ginisty S et Lépine JP. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology.</i> 2010; 30(5) :647-48 7. Elkalioubie A et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2011; 67:855-58 8. Zosel A, Bartelson BB, Bailey E, Lowenstein S, Dart R. Characterization of adolescent prescription drug abuse and misuse using the Researched Abuse Diversion and Addiction-related Surveillance (RADARS®) System. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.</i> 2013 Feb;52(2):196-204 			
Présentation du suivi national d'addictovigilance du Tramadol			
1. Introduction			
<p>Le chlorhydrate de tramadol est commercialisé en France sous forme orale et injectable depuis 1997. C'est un analgésique d'action centrale de palier II de la classification de l'OMS, indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères. Ses effets pharmacologiques recherchés et indésirables sont, en particulier, liés à un effet agoniste sur les récepteurs opioïdes mu (le métabolite M1 ayant une bien meilleure affinité pour ce récepteur que la molécule mère) ainsi qu'à une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.</p> <p>Le CEIP de Toulouse chargé par l'Afssaps (devenue ANSM) d'assurer le suivi de l'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance du tramadol présente sa 4^{ème} période d'enquête (juillet 2011-juin 2012).</p>			
2. Spécialités			
<p>Le tramadol est classé sur la liste I et ne peut être délivré que sur prescription médicale. Il est disponible sous différentes formes pharmaceutiques : gélule et comprimé, à libération immédiate et prolongée, comprimé orodispersible, comprimé effervescent, solution buvable et solution injectable. Deux spécialités contiennent du tramadol en association avec du paracétamol.</p>			

3. Caractéristiques chimiques et pharmacologiques du tramadol

A. Caractéristiques chimiques

Le tramadol ou trans-(+/-)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(méthoxyphényl)cyclohexanol est dépourvu de noyau morphinane, propre aux opiacés, il n'est donc pas détecté par les tests classiques immunochimiques de dépistage des opiacés.

Le tramadol est une poudre cristalline blanche, pratiquement inodore et de saveur extrêmement amère. Il est facilement soluble dans l'eau (solution incolore et limpide) et le méthanol. Le tramadol est une base faible (pKa = 9,3)

B. Caractéristiques pharmacocinétiques

Après administration orale unique, le tramadol est rapidement et presque complètement absorbé (plus de 90%). La biodisponibilité absolue est d'environ 70% après dose unique et de 90 à 100 % après des doses répétées. Le pic sérique (Cmax) après administration orale de 100 mg de tramadol est atteint au bout de deux heures environ pour la forme à libération immédiate et en cinq heures pour la forme à libération prolongée.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures. Le tramadol est métabolisé principalement par le foie. Parmi les 5 métabolites du tramadol, les 2 principaux sont les métabolites M1 (O-desméthyl-tramadol) et M2 (mono-N-desméthyl-tramadol). Les métabolites M1 et M2 sont issus, respectivement, d'une O-déméthylation assurée par le CYP2D6 et d'une N-déméthylation assurée par le CYP3A4. Le tramadol sous forme inchangée (10 à 30% de la dose initiale) ainsi que ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale.

C. Caractéristiques pharmacologiques des métabolites du tramadol

Le métabolite M1 (O-desméthyltramadol) est le métabolite le plus actif. C'est un agoniste des récepteurs mu opioïdes. Il se fixe avec environ 200 fois plus d'affinité que la molécule mère sur les récepteurs opioïdes mu (l'énantiomère dextrogyre du tramadol ayant une bien meilleure affinité pour les récepteurs mu que le lévogyre). Son affinité reste plus faible que celle de la morphine, mais supérieure à celle de la codéine.

Il n'a pas d'effet sur la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Il possède une demi-vie équivalente à celle de la molécule-mère (entre 5 et 7 heures).

Indication et posologies

Indication : Traitement des douleurs modérées à intenses.

Posologies :

Voie orale : la posologie maximale est de 400 mg/24 h.

Voie orale, pour les spécialités en association avec le paracétamol : la posologie maximale est de 300 mg de tramadol + 2600 mg de paracétamol/24 h.

Voie injectable : la posologie maximale est de 600 mg/24h.

Effets indésirables indiqués dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) :

Les plus fréquemment décrits sont des effets caractéristiques des opioïdes (nausées et des vertiges, constipation, sédation, fatigue)

Les effets liés à l'action monoaminergique par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont notamment des vertiges, étourdissements, sensation de malaise, sécheresse buccale, hypersudation, constipation, convulsions.

Potentiel d'abus et de dépendance du tramadol

- Données expérimentales chez l'animal et l'homme sur le potentiel d'abus et de dépendance du tramadol

Le potentiel d'abus a été évalué dans plusieurs études animales (souris, rat et singe) et les résultats sont contradictoires. Chez le singe, le potentiel de dépendance a été jugé plus faible que chez le rongeur¹. Une étude a toutefois montré que le singe s'auto-administre le tramadol à la dose de 1 mg/kg/j².

Plusieurs études cliniques récentes portant sur les effets subjectifs du tramadol, la discrimination des effets opioïdes ou encore son auto-administration, sont en faveur de son potentiel d'abus et de dépendance chez l'homme³⁻⁴. Il a été émis l'hypothèse que l'apparition tardive des effets opioïdes du tramadol (plus tardive qu'avec la codéine et l'oxycodone) est en rapport avec la formation de son métabolite M1 qui présente une bien meilleure affinité pour les récepteurs opioïdes mu que la molécule mère³.

Par ailleurs, le potentiel de dépendance physique au tramadol a été évalué chez 9 sujets dépendants

aux opioïdes recevant 200 ou 800 mg/j de tramadol durant 4 semaines. Après administration de naloxone, un syndrome de sevrage était observé pour les deux doses de tramadol ⁵.

- Nature et ampleur des problèmes de santé publique

a. Données de la littérature jusqu'en 2009 au niveau international

Plusieurs observations détaillées d'abus et de dépendance au tramadol ont été publiées. Ces cas ont été recensés dans différents pays et concernent aussi bien des patients avec ou sans antécédent d'abus et de dépendance à des substances psychoactives.

b. Données de la littérature depuis 2009

Depuis 2009, quelques observations d'abus et de dépendance au tramadol ont été publiées par des équipes états-uniennes. En 2010, en France, il a été décrit un cas de tics chez un sujet abuseur de tramadol (500 mg/j), consommé pour ses effets stimulants et acheté sur internet⁶. En 2011, il a été rapporté, en France, un cas de cardiotoxicité sévère chez une jeune femme caucasienne de 22 ans ayant consommé 4,5 g de tramadol, dans un contexte d'abus de tramadol (plus de 500 mg par jour) pour un effet de « high ». Cette patiente présentait la caractéristique d'être un métaboliseur ultrarapide CYP2D6⁷.

Neuf cas de décès ont été recensés en Suède en un an (consommation de poudre de feuille de kratom contenant un agoniste mu, à laquelle était ajouté le métabolite O-desméthyltramadol, vendu sur internet sous le nom de krypton). En 2012, plusieurs cas de convulsions, suite à un traitement par forte dose ou des abus, ont été observés en Macédoine. Enfin, le mésusage du tramadol par les adolescents et jeunes adultes en Afrique a été décrit.

c. Sur les forums Internet

Des témoignages rapportent des syndromes de sevrage ou une dépendance. Il existe également des forums d'usagers du tramadol pour ses effets psychoactifs.

d. Données épidémiologiques sur l'abus et la dépendance au tramadol chez l'homme.

Le système états-unien de surveillance « Researched Abuse Diversion and Addiction-Related Surveillance (RADARS®) » a récemment montré que les 5 médicaments psychoactifs les plus fréquemment retrouvés dans le cadre d'un mésusage ou d'un abus par les adolescents et conduisant à une hospitalisation entre 2007 et 2009 étaient : l'hydrocodone (32%), les amphétamines (18%), l'oxycodone (15%), le méthylphénidate (14%), et le tramadol (11%) ⁸.

Dans leur ensemble, les données épidémiologiques et les études de surveillance indiquent que l'usage détourné, l'abus et les intoxications au tramadol ont récemment augmenté aux USA. Ces données ont récemment conduit 4 états américains à inscrire le tramadol dans l'annexe IV des substances contrôlées.

e. Données de pharmacovigilance : cas d'abus et de dépendance enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) en 2012

Parmi les cas retrouvés uniquement dans la BNPV, on retrouve 6 cas de syndrome de sevrage liés à une dépendance (dont 1 chez un ancien toxicomane) après usage à dose thérapeutique lors de l'arrêt brutal ou après une diminution progressive des doses (3 cas). Les 2 autres cas correspondent à un abus (1,6 g/j) et à un cas de dépendance.

f. Données des laboratoires pharmaceutiques

L'analyse a porté sur 23 cas transmis par 15 laboratoires. Les cas concernent 10 femmes, 12 hommes et pas de précision dans 1 cas. L'âge moyen est de 46,3 ± 15 ans [26-81 n=21].

Comme lors des enquêtes précédentes, la consommation de tramadol a principalement débuté pour un traitement de la douleur (83%). Dans 48% des cas, le tramadol est obtenu sur prescription médicale. Deux cas de nomadisme médical et ou pharmaceutique ont été signalés et un sujet faisait des fausses ordonnances après avoir volé un ordonnancier à l'hôpital. Dans 52% des cas, les effets recherchés mentionnés responsables de la persistance de la prise étaient la lutte contre les signes du sevrage. Parmi les autres effets recherchés, sont cités : euphorie (2 cas), effet stimulant (1 cas), amélioration de l'humeur (1 cas), lever le stress au travail (1 cas), surdosage volontaire (2 cas). Un sujet déclare un craving pour le tramadol.

Dans 43% des cas, les doses prises sont supérieures à la dose maximale recommandée (400 mg/j et 375 mg/j pour l'association tramadol-paracétamol) et jusqu'à 1,6 g/j. Il y a une augmentation du nombre d'utilisateurs de fortes doses de tramadol. Dans 26% des cas, la consommation de tramadol dure depuis plus de 2 ans et jusqu'à 10 ans.

Comme dans les enquêtes précédentes, les signes du sevrage sont fréquemment la cause de la persistance de la consommation et très peu de patients mentionnent que leur dépendance au

tramadol est liée au traitement de la douleur. Autrement dit, les patients continuent à prendre le tramadol alors que les douleurs ont disparu.

- Données des CEIP

Notifs (Notifications spontanées)

Le réseau des CEIP a recueilli 67 notifications de cas d'abus et/ou dépendance en 2012. L'année précédente, 37 notifications avaient été reçues. 37% des déclarations concernent l'association tramadol-paracétamol, dont 24% de ces cas avec des doses prises supérieures à celles de l'AMM. Parmi les notifications de 2012, on trouve 18 déclarations d'ordonnances suspectes présentées à l'officine (16) ou de nomadisme pharmaceutique ou de « doctor shopping ». L'âge moyen est de 41,9 ± 17,6 ans.

La proportion d'usage détourné reste élevée : 33% (22 cas). Elle était de 37% en 2011 et de 12% en 2010. Dans près de la moitié de ces cas, l'usage initial de tramadol était pour le traitement de la douleur et ce n'est qu'après avoir utilisé le tramadol pour antalgie que les sujets en ont fait un usage détourné avec recherche d'effets psychoactifs.

Les quantités consommées ne sont pas connues dans 24 cas (36%). Dans 13 cas (19%), les quantités journalières de tramadol sont très élevées (jusqu'à 3 g/jour pour 1 cas) et 2 cas de crises convulsives ont été rapportés.

La durée de consommation est inconnue dans 49% des cas. Elle est comprise entre 2 et 5 ans dans 10 cas (15% des cas) et comprise entre 6 et 10 ans dans 4 cas. Dans trois cas, les sujets en consomment depuis plus de 10 ans et 1 depuis plus de 20 ans.

On observe une augmentation de la proportion de déclarations décrivant des signes de sevrage qui représente 36% des notifications en 2012 (vs 26%, 20% et 15% les années précédentes). Les cas de sevrage sont majoritairement retrouvés lors de l'usage de fortes doses et surviennent lors de l'arrêt ou lors de la diminution des doses. Les signes de sevrage les plus rapportés sont : déprime, mal être, dépression, sueurs, anxiété et angoisses, douleurs, tremblements. Ces symptômes, le plus souvent d'ordre psychique, « encouragent » le patient à poursuivre la prise de tramadol.

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

En 2011, sur 678 ordonnances suspectes recueillies au total, 23 ordonnances comportaient du tramadol, soit 3,4%. Le pourcentage d'ordonnances suspectes contenant du tramadol a augmenté passant de 0,65% en 2007 à 5% en 2010. En 2011, le pourcentage a diminué pour atteindre une valeur légèrement supérieure à celles de 2008 et 2009.

Depuis 3 ans, la moyenne d'âge est inférieure à 45 ans.

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

Même si le tramadol reste peu cité dans l'enquête 2011 (12 fiches pour un total de 10408), la proportion de fiches produits contenant du tramadol a augmenté de 50% depuis la précédente enquête passant de 0,08% à 0,12%. L'âge moyen des patients passe de 33,5 à 40,4 ±14,1 ans. Les cas d'abus sont en augmentation (33%). Les effets recherchés sont des effets positifs, correcteurs ou substitutifs. La proportion des sujets sous Médicament de Substitution aux Opiacés a augmenté et concerne la moitié des sujet. Enfin, le pourcentage de primodépendances au tramadol est similaire à celui des années précédentes (25% et 21% sur 1996-2009). Une souffrance à l'arrêt est retrouvée dans 42% des cas.

OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

La proportion de fiches produits contenant du tramadol a augmenté (x 2,84) entre 2010 et 2012 (0,37 à 1,05%). Dans l'enquête menée en 2012, pour un total de 2573 fiches produits, 27 contenaient du tramadol. On retrouve 1,7 fois plus d'hommes que de femmes en 2012 (vs 1,2 en 2010). 63% des sujets étaient âgés de 45 ans ou plus. Une souffrance à l'arrêt est observée dans 42,3% des cas ou les sujets n'ont pas arrêté la consommation (taux comparable à celui de l'enquête précédente). Le pourcentage de primodépendances au tramadol est en augmentation : 37% des cas. Le tramadol était consommé à des doses supérieures à l'AMM dans 44,4% des cas.

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

On constate une augmentation du nombre de décès pour lesquels le tramadol est principalement impliqué (5 cas sur 9 en 2011). En 2010, 7 décès liés à la prise de tramadol en association avec d'autres substances ont été identifiés.

- Synthèse des données en comparaison avec l'enquête précédente

Alors que le nombre de cas notifiés aux laboratoires pharmaceutiques est stable (24 et 23), en valeur absolue, une augmentation de 91,4% des cas des CEIP-A (35 à 67) a été observée. Dans le même temps, les ventes n'ont augmenté que de 5%.

Les cas des laboratoires montrent que le nombre de consommateurs de doses supérieures à celles de l'AMM augmente. Des signes de souffrance à l'arrêt sont encore retrouvés dans plus de la moitié des déclarations et les effets recherchés sont fréquemment la suppression des signes du sevrage conduisant ainsi à une prise persistante.

Les cas des CEIP-A rapportent que 37% des déclarations concernent l'association tramadol-paracétamol. L'usage détourné reste élevé (pour 50% de ces cas, ce n'est qu'après avoir utilisé le tramadol pour antalgie que l'usage est détourné avec recherche d'effets psychoactifs (en particulier anxiolyse et effet récréatif). Dans 13 cas (19 %), les quantités journalières de tramadol sont très élevées et associées à l'apparition de convulsions dans 2 de ces cas. On retrouve toujours des signes de sevrage qui représentent 36% des notifications. Les signes de sevrage les plus fréquemment décrits sont des signes psychiques, notamment l'anxiété et des troubles dépressifs.

Dans l'enquête OSIAP, le pourcentage d'ordonnances suspectes contenant du tramadol n'a pas augmenté entre 2010 et 2011. On note que depuis 3 ans la moyenne d'âge est inférieure à 45 ans.

La proportion de fiches OPPIDUM contenant du tramadol a augmenté de 50% entre 2010 et 2011. Les cas d'abus sont en augmentation (33%). Dans 50% des cas, les sujets sont sous traitement de substitution aux opiacés (vs 25% l'année précédente). Le pourcentage de primodépendances au tramadol est similaire à celui des années précédentes (environ 25%). Une souffrance à l'arrêt est observée dans 41,7% des cas.

En 2012, la proportion des citations de tramadol dans OPEMA a presque triplé par rapport à 2010. Le pourcentage de sujets ayant une primodépendance au tramadol est de 37% des cas. Un abus de tramadol est retrouvé dans 11,5% des cas. Le tramadol était consommé à des doses supérieures à l'AMM dans 44,4% des cas. Une souffrance à l'arrêt est observée dans 42,3% des cas où les sujets n'ont pas arrêté la consommation (taux comparable à celui de l'enquête précédente).

Le nombre de décès impliquant le tramadol enregistrés dans l'enquête DRAMES a augmenté de 30% en 2011 par rapport à l'enquête 2010.

4. Propositions du rapporteur

Le risque d'apparition de symptômes liés au sevrage est décrit dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces spécialités.

Le rapporteur propose d'harmoniser les RCP pour informer les professionnels de santé (conformément à l'avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes d'octobre 2010) :

- du risque d'abus mais surtout du risque de dépendance, et ce même à dose thérapeutique ;
- de la nécessité de prendre en charge les signes de sevrage ;
- de l'importance d'éviter d'interrompre brutalement un traitement par le tramadol, même s'il est de courte durée ;
- du fait que le tramadol ne doit pas être utilisé comme traitement de substitution ou de sevrage aux opiacés.

Par ailleurs, le rapporteur propose de ne pas banaliser la prescription du tramadol

5. Avis du comité technique

Le pourcentage de primodépendance au tramadol est plutôt stable par rapport aux précédentes enquêtes (environ 25% pour OPPIDUM et 37% pour OPEMA) : ce pourcentage élevé de primodépendance est inquiétant. La dépendance physique est un signal qui persiste. Plus les quantités par prise augmentent, plus les signes de sevrage sont importants.

L'harmonisation des RCP est en cours pour les spécialités en procédure nationale (dans le cadre de la procédure de PSUR Worksharing) associant tramadol et paracétamol (modification dans le RCP des rubriques 4.4 sur le syndrome de sevrage et la dépendance et 4.8 pour ajouter la syncope comme effet indésirable).

Il faudrait mettre en place un rectificatif de classe afin de modifier les RCP renfermant du tramadol seul. La procédure sera rendue difficile pour les spécialités enregistrées en procédure européenne.

Aux Etats-Unis, le tramadol a été classé dans l'annexe IV des substances contrôlées dans 4 Etats.

Le Comité Technique est favorable à la poursuite de l'enquête avec la réalisation d'un nouveau point en septembre 2013 incluant notamment les chiffres de vente des différentes spécialités ainsi que les données d'abus et de dépendance pour la période de janvier à décembre 2012.

L'avis du Comité technique des CEIP a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier		Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide			
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>			
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" type="checkbox"/>			
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>			
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.			
CEIP en charge du dossier		CEIP de Nancy			
Critères de passage					
Analyse des données de sécurité					
Retour du réseau des CEIP					
Références documentaires					
Rapport d'expertise du CEIP de Nancy					
Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide					
Cinq spécialités contenant du fentanyl indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux déjà traités par des antalgiques opiacés sont commercialisées en France :					
Nom commercial	Abstral®	Actiq®	Effentora®	Instanyl®	Pecfent®
DCI	Fentanyl				
Forme pharmaceutique	Comprimé sublingual	Comprimé avec applicateur buccal	Comprimé gingival	Solution pour pulvérisation nasale	Solution pour pulvérisation nasale
Classe pharmacologique	Analgésique opioïde				
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Suède)	Reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni)	Centralisée (Allemagne)	Centralisée (France)	Centralisée (Allemagne)
Date d'AMM	23/02/2009	14/03/2002	04/04/2008	20/07/2009	31/08/2010
Début de commercialisation en France	27/07/2009	02/09/2002	01/02/2010	28/04/2010	27/09/2011
Titulaire d'AMM Exploitant	Prostrakan	Teva Pharma BV	Teva Pharma BV	Takeda	Archimedes Pharma UK LTD
Conditions de prescription et de délivrance	Stupéfiant Prescription limitée à 28j Délivrance fractionnée de 7j maximum sauf mention expresse « <i>délivrance en une fois</i> »				
<p>Ces formes trans-muqueuses de fentanyl à action rapide, dont la date de commercialisation est supérieure à 2005, font l'objet de Plans de Gestion des Risques (PGR) européens avec une déclinaison nationale.</p> <p>Les risques communs identifiés lors de la mise en place des PGR nationaux sont le mésusage [utilisation hors AMM, non respect des règles de titration, usage abusif, détourné (toxicomanie-injection), usage criminel (soumission chimique)], la pharmacodépendance, le surdosage (accidentel ou intentionnel), le « switch » à doses équivalentes entre 2 formes de fentanyl.</p> <p>Dans le cadre de ces PGR, un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance a été mis en place. Bien que ne bénéficiant pas à ce jour d'un PGR, la spécialité Actiq® est également concernée par ce suivi national.</p> <p>Le suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance est placé respectivement sous la responsabilité du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy.</p> <p>Le bilan de la première période du suivi national (01/08/2009-31/07/2011) a été présenté à la</p>					

Commission des Stupéfiants et des psychotropes du 20/10/2011.

Le CEIP de Nancy a présenté le bilan de la deuxième période du suivi national d'addictovigilance couvrant la période du 01/08/2011 au 31/12/2012.

1. Données d'exposition

Les chiffres de vente des spécialités Abstral® et Instanyl® augmentent de façon constante.

A noter que pour les spécialités Abstral®, Actiq®, Effentora® et Instanyl®, les 2 plus faibles dosages sont les plus vendus.

2. Dénombrement des cas d'effets indésirables rapportés du 01/08/2011 au 31/12/2012

Un total de 324 cas d'effets indésirables, dont 140 graves, a été rapporté via les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance et les services de Pharmacovigilance des différents laboratoires, après élimination des doublons. Sur ces 324 cas, 92% (299 cas) présentent au moins un mésusage identifié (selon les risques identifiés dans les PGR).

Les caractéristiques globales des patients ayant présenté un effet indésirable lors de l'utilisation d'une spécialité fentanyl à action rapide pendant le suivi 2 sont comparées à celles du suivi 1 dans le tableau suivant :

	Suivi 1	Suivi 2
Sexe ratio		
Homme	43%	40%
Femme	54%	56%
Non précisé	4%	3%
Age		
< 20 ans	1%	1%
20-39 ans	13%	14%
40-59 ans	31%	31%
60-79 ans	26%	20%
> 80 ans	10%	12%
Non précisé	20%	23%

Tableau 1: Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques en termes de sexe ratio et d'âge sont dans l'ensemble identiques entre les 2 suivis.

3. Fréquence des différents types de mésusage

Sur les 299 cas avec au moins un type de mésusage, 624 mésusages ont été rapportés (tableau 2).

Les mésusages les plus fréquents sont l'utilisation du fentanyl dans une indication hors AMM (patient non cancéreux ou traitement de douleurs non cancéreuses), un traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant, et une dose supérieure à celle recommandée par l'AMM (tableau 3). Ces 3 principaux mésusages sont en nette progression depuis le premier suivi. Les mésusages abus et dépendance des spécialités Abstral® et Instanyl® sont également en augmentation par rapport au premier suivi (tableau 3).

Pour les cas où au moins un mésusage a été rapporté, le profil de prescripteurs est non renseigné dans la majorité des cas (59%) mais lorsqu'il est renseigné, il s'agit en premier de médecins généralistes (26%). Les notifiants sont principalement des pharmaciens (54%) (tableau 4). A noter, un cas de détournement du traitement Instanyl® par l'entourage du patient.

	Abstral (n=11)	Actiq (n=165)	Effentora (n=72)	Instanyl (n=66)	Pecfent (n=10)	Total N=324
Nb de cas avec au moins 1 mésusage (%) ¹ dont graves (%) ²	10(91%) 10(100%)	159(96%) 76(48%)	67(93%) 20(30%)	58(88%) 25(43%)	5(50%) 1(20%)	299(92%) 132(44%)
Nb de mésusage	22	336	124	134	8	624
Moyenne par patient	2.2	2.1	1.8	2.3	1.6	
<small>1 : % de mésusage par rapport au nombre total de cas 2 : % de cas graves par rapport au total de cas avec mésusage</small>						

Tableau 2: Nombre de mésusage – Suivi 2

Type de "mésusage"	Abstral®		Actiq®		Effentora®		Instanyl®		Pecfent®
	Suivi 1 N = 11	Suivi 2 N = 11	Suivi 1 N = 116	Suivi 2 N = 165	Suivi 1 N = 86	Suivi 2 N = 72	Suivi 1 N = 50	Suivi 2 N = 66	Suivi 2 N = 10
Hors indication cancéreuse	18%	73%	62%	76%	37%	53%	16%	50%	9%
Traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant	27%	55%	47%	45%	59%	56%	14%	44%	9%
Erreur de titration	0%	9%	9%	13%	26%	15%	6%	8%	0%
Dose excessive prescrite	0%	9%	18%	31%	14%	24%	4%	33%	0%
Usage abusif	9%	18%	19%	11%	5%	6%	16%	33%	18%
Pharmacodépendance	0%	18%	33%	20%	1%	7%	20%	29%	0%
Surdosage	0%	9%	> 1%	1%	0%	0%	4%	0%	27%
Erreur de "switch"	0%	9%	0%	1%	1%	7%	0%	2%	0%
Détournement	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%	5%	9%
Erreur de voie d'administration	0%	0%	6%	4%	0%	6%	0%	0%	0%

Tableau 3: Types de mésusage - Evolution entre le suivi 1 et le suivi 2

Médicament (nombre de cas avec au moins un mésusage identifié)	Abstral (n=10)	Actiq (n=159)	Effentora (n=67)	Instanyl (n=58)	Pecfent (n=5)	Total 299 (100%)
Profil des prescripteurs						
Non renseigné	10	86	32	43	5	176 (59%)
Généraliste		47	24	7		78 (26%)
Spécialiste :		19	7	4		30 (10%)
Algologue		12				12 (4%)
Oncologue		1	4			5 (1,6%)
Anesthésiste		1				1 (0,3%)
Spécialiste de la douleur			2	3		5 (1,6%)
Hématologue			1			1 (0,3%)
Non précisé		5		1		6 (2%)
Prescription initiale par un spécialiste et renouvellement par un généraliste :		7	4	3		14 (5%)
Algologue		3		3		6 (2%)
Oncologue			2			2 (0,7%)
Orthopédiste		1				1 (0,3%)
Non précisé		3	2			5 (1,6%)
Détournement par l'entourage du patient				1		1 (0,3%)
Profil des notificateurs						
Pharmaciens		93	50	20		163 (54%)
Médecin	4	17	9	23	4	57 (19%)
Assurance maladie	1	21		1		23 (8%)
Dentiste		1				1 (0,3%)
Infirmière	1					1 (0,3%)
Patient ou entourage		18	3	5		26 (9%)
Non renseigné	4	9	5	9	1	28 (9%)

Tableau 4 : Profil des prescripteurs et des notifiants pour les cas avec mésusage - Suivi 2

4. Focus sur les indications hors AMM

Sur les 299 cas avec au moins 1 mésusage, 205 cas sont concernés par des indications hors AMM. Les utilisations hors AMM les plus fréquemment rapportées sont dans des atteintes rhumatologiques (27%), des soins de pansements, escarres ou plaies chroniques (16%), des douleurs non cancéreuses sans autre précision (15%), des douleurs neuropathiques (12%).

	Abstral (n=8)	Actiq (n=12 5)	Effentora (n=38)	Instanyl (n=33)	Pecfent (n=1)	Total N=205 Suivi 1
Atteintes rhumatologiques	1	31	11	12	0	55 (27%) 23%
Soins de pansements, escarres ou plaies chroniques	2	16	11	4	0	33 (16%) 17%
Douleurs neuropathiques	1	16	4	3	0	24 (12%) 19%
Douleur migraineuse/céphalées	1	0	0	1	0	2 (1%)
Douleur en lien avec une fibromyalgie	0	8	1	2	0	11 (5%)
Douleurs dentaires ou gingivales	0	1	2	0	0	3 (1,5%)
Douleurs post-opératoires	0	8	0	0	0	8 (4%)
Douleurs en lien avec maladie gastro-intestinale	2	6	1	1	0	10 (5%)
Douleurs non cancéreuses sans autre précision	1	19	7	4	0	31 (15%)
Douleurs chroniques non cancéreuses sans autre précision	0	11	0	4	0	15 (7%)
Douleur cancéreuse chez une patiente de 15 ans	0	0	1	0	0	1 (0.5%)
Douleur urinaire	0	2	0	0	0	2 (1%)
Douleur gynécologique	0	1	0	0	0	1 (0,5%)
Douleur pathologie immunologique	0	2	0	0	0	2 (1%)
Douleur pathologie infectieuse	0	2	0	0	0	2 (1%)
Utilisation par un tiers	0	1	0	1	1	3 (1,5%)
Non renseigné	0	1	0	1	0	2 (1%)

Tableau 5 : Indications hors AMM – Suivi 2

	Abstral (n=8)	Actiq (n=125)	Effentora (n=38)	Instanyl (n=33)	Pecfent (n=1)
Traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant	3 +1	54+6	20+5	7+5	0+0
Dose excessive prescrite	1	37	5	13	0
Pharmacodépendance	1	29	2	8	0
Usage abusif	1	16	1	12	0
Erreur de titration	1	16	7	4	0
Erreur de voie d'administration	0	4	1	0	0
Erreur de "switch"	1	2	4	0	0
Surdosage	1	2	0	0	0
Détournement	0	1	0	2	1

Tableau 6 : Mésusages associés aux indications hors AMM – Suivi 2

Dans 47% des cas où l'indication est non cancéreuse, le type de prescripteurs est renseigné et dans 69% de ces cas renseignés, il s'agit d'un médecin généraliste.

Les données sur les mésusages associés à l'utilisation hors indication (hors cancer) montrent que 41% des patients sont naïfs aux opiacés (84 cas) et que 20% sont dépendants (40 cas).

5. Focus sur les cas d'abus et de dépendance

Un total de 73 cas d'abus et de dépendance a été rapporté.

	Abstral (n=11)	Actiq (n=165)	Effentora (n=72)	Instanyl (n=66)	Pecfent (n=10)
Total	2	38	7	24	2
Dépendance	2	33	5	19	0
<i>Dont abuseurs</i>	2	13	5	17	0
Abus sans dépendance		5	2	5	2
Autres mésusages associés :					
Patient non cancéreux	1	33	3	12	
Traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant ou patients naïfs	1	14	2	8	
<i>Dont hors cancer</i>		12	1	3	
Dose excessive prescrite		14		14	
<i>Dont hors cancer</i>		11		8	

Tableau 7 : Cas d'abus et de dépendance - Suivi 2

Deux cas d'abus/dépendance ont été rapportés avec Abstral® pendant le suivi 2.

Avec la spécialité Actiq® ont été rapportés 33 cas de dépendance dont 13 abuseurs et 5 cas d'abus non dépendants chez 27 femmes, 10 hommes et 1 patient dont le sexe n'est pas précisé.

La dose utilisée au moment du signalement renseignée pour 37 cas était de moins de 1200 µg/jour dans 7 cas, entre 1200 et 2400 µg/jour dans 12 cas, entre 2800 à 5400 µg/jour dans 9 cas, entre 6400 à 7600 µg/jour dans 4 cas. Dans 1 cas une consommation extrême de 82 sucettes à 800 µg/jour a été rapportée. Dans 4 cas, il n'est pas possible de calculer une dose journalière au vu des données renseignées.

La durée du traitement au moment du signalement renseignée pour 24 cas était de quelques mois et inférieure à 1 an dans 5 cas, de 1 à 2 ans dans 5 cas, supérieure à 2 ans et inférieure à 5 ans dans 10 cas, supérieure à 5 ans dans 4 cas, dont 2 cas où elle était de 8 ans.

Dans 11 cas, le patient présentait des antécédents psychiatriques dont 7 cas de syndrome dépressif et 2 cas d'anxiété. Les 2 autres cas rapportent des désordres psychiatriques sans autre indication. Dans 5 cas, le patient présentait des antécédents d'abus/dépendance dont 4 cas aux psychotropes (dont 1 Actiq®) et 1 cas d'alcoolisme chronique.

Parmi ces 38 cas d'abus/dépendance, 33 patients ont une prescription d'Actiq® pour une indication hors AMM, 14 patients sont naïfs aux opiacés ou ont un traitement de fond opioïde insuffisant (dont 12 avec une indication hors AMM), 14 patients ont une dose excessive prescrite (dont 11 avec une indication hors AMM).

Sept cas d'abus/dépendance ont été rapporté avec Effentora® (5 cas de dépendance également abuseurs et 2 abuseurs) chez 4 femmes (51, 58, 61 et 90 ans), 2 hommes (21 ans et âge inconnu) et 1 patient de sexe et âge inconnus. Quatre patients sont cancéreux et 3 reçoivent Effentora® dans une indication hors AMM. Deux patients parmi les 7 sont naïfs de traitement de fond opioïde, dont 1 hors AMM. Les doses renseignées dans 5 cas sont 400µgx8 par jour, 400µgx8 à 10 par jour, 200µgx11/jour, 400µgx3 par jour et 200µgx5 + 400µgx1 par jour.

Les durées de traitement indiquées pour 5 patients sont de quelques mois pour 4 patients et de 2 ans chez 1 patient.

Vingt-quatre cas d'abus/dépendance ont été rapportés avec Instanyl® (19 cas dépendance dont 17 abuseurs et 5 cas d'abus non dépendants) chez 14 femmes et 10 hommes. L'âge est renseigné pour 12 femmes et pour les 10 hommes. L'âge des femmes concernées est plus jeune que celui des hommes.

La dose journalière n'est pas renseignée de manière homogène (certaines en nombre de flacons par jour, semaine ou mois, d'autres en nombre de pulvérisations par jour). Toutefois, pour 6 cas, il semblerait que la dose totale journalière ne dépasse pas la dose maximale recommandée avec seulement 4 administrations par jour (1 administration pouvant inclure 2 pulvérisations c'est-à-dire 1 pulvérisation dans chaque narine). Dans 7 cas, le patient utilise plus de 13 flacons par semaine (à savoir que pour 4 administrations journalières d'une pulvérisation par administration cela revient à environ 3 à 7 flacons par semaine pour les flacons multidose de 10 doses). Dans 8 cas, le patient fait

entre 5 et 8 pulvérisations par jour : a priori ceci correspondant à plus de 4 administrations par jour. Enfin, dans 3 cas, le patient fait plus de 8 pulvérisations par jour (1 cas avec 10 pulvérisations, 1 cas avec 17 pulvérisations et 1 cas avec 20 pulvérisations). La durée du traitement au moment du signalement renseignée pour 11 cas est de quelques mois et inférieure à 1 an dans 5 cas et de 1 à 2 ans dans 6 cas.

Les antécédents sont renseignés pour 20 cas dont 2 cas avec des antécédents psychiatriques (1 cas de syndrome dépressif et 1 cas d'anxiété) et 4 cas avec des antécédents d'abus/dépendance (2 cas d'alcoolisme chronique, 1 cas de polytoxicomanie et 1 cas associant des antécédents d'abus/dépendance au cannabis et aux opiacés).

Parmi ces 24 cas d'abus/dépendance, 12 patients ont une prescription d'Instanyl® pour une indication hors AMM, 8 patients sont naïfs aux opiacés ou ont un traitement de fond opioïde insuffisant (dont 3 avec une indication hors AMM), et 14 patients ont une dose excessive prescrite (dont 8 avec une indication hors AMM).

Enfin, 2 cas d'abus peu documentés ont été rapportés avec Pecfent® pendant le suivi 2.

6. Conclusion du rapporteur

Pour ce second point du suivi national, les rapporteurs tiennent à souligner l'inquiétante utilisation hors AMM de ces spécialités, particulièrement dans des indications non cancéreuses diverses aussi bien pour des douleurs chroniques que pour des douleurs aiguës avec une utilisation ponctuelle et bien souvent sans traitement de fond opioïde suffisant voire inexistant.

A la lecture de certains cas de décès décrits dans ce rapport (cas peu renseignés), pouvant survenir dans les suites d'une 1ère administration (avec parfois un traitement de fond inexistant ou non stabilisé, ou chez des patients non cancéreux), les rapporteurs insistent sur l'importance de mesures à mettre en œuvre dans les meilleurs délais afin d'éviter ce type d'utilisation aux conséquences potentiellement gravissimes.

Afin de limiter le mésusage et prévenir ces risques, les rapporteurs pensent qu'il est nécessaire de restreindre le cadre de prescription et proposent donc :

- une prescription initiale réservée à certains spécialistes
- une ordonnance accompagnée d'un document type carnet-patient attestant d'une indication cancéreuse, de la présence d'un traitement de fond opioïde à dose suffisante et stabilisé depuis 7 jours
- l'implication des caisses d'assurance maladie dans la surveillance de ces prescriptions hors indication cancéreuse
- une communication auprès des médecins et des pharmaciens sur l'importance du respect du RCP et auprès des spécialistes pour les atteintes locales.

Par ailleurs, plusieurs cas de surdosage volontaire chez des adolescents ainsi que des expositions accidentelles chez des jeunes enfants ont été notifiés auprès du réseau des CAP-TV. Bien que ces cas soient peu nombreux, l'exposition pédiatrique, non retrouvée dans le suivi national, existe. Aussi, il conviendrait d'avoir régulièrement accès aux données du réseau de toxicovigilance pour une exhaustivité du suivi par rapport aux risques identifiés dans le PGR.

7. Avis du Comité technique

Le Comité technique rappelle que le fentanyl est un opiacé 100 fois plus puissant que la morphine et que le fentanyl trans-muqueux ne doit pas être prescrit sans traitement opiacé de fond. Par ailleurs, ces formes trans-muqueuses du fentanyl sont des formes pharmaceutiques attrayantes.

Le comité technique soulève à nouveau le problème de l'utilisation du fentanyl hors AMM mais également la mauvaise prise en charge de la douleur car même hors indication de l'AMM, le fentanyl ne doit pas être prescrit en primo-prescription. Souvent le traitement de fond opioïde est prescrit en même temps que ces formes trans-muqueuses sans que le traitement de fond soit stabilisé.

Le Comité technique estime nécessaire d'envisager une éventuelle restriction des conditions de prescription et de délivrance de ces spécialités. Par ailleurs, une communication auprès des professionnels de santé sur l'importance du respect du RCP devra être réalisée.

L'avis du Comité technique des CEIP a été rendu à l'unanimité.

Ce bilan sera présenté et discuté lors de la Commission des stupéfiants et des psychotropes du 25 avril 2013.