

Compte rendu de séance

CT022016053
17 novembre 2016
Direction NEURHO
Pôle Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants
Marie-Anne COURNE

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022016053

Séance du 17 novembre 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Amélie DAVELUY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marylène GUERLAIS	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maude MARILLIER	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent /excusé
Stéphanie PAIN	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS (NEURHO)

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Equipe STUP (Stupéfiants, Psychotropes et Médicaments des addictions aux stupéfiants)

Marie-Anne COURNE	Chef d'Equipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Equipe DOLORH (Antalgie, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Ophtalmologie et Médicaments de l'addiction au tabac)

Sylvain GUEHO	Chef d'Equipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souad FAIDI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Equipe SYNAPS (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et médicament de l'addiction à l'alcool)

Catherine DEGUINES	Chef d'Equipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Direction de la SURVEILLANCE

Equipe Plateforme de réception et d'orientation des signalements

Mehdi BENKEBIL	Chef d'équipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Saïd IOUGHLISSEN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Direction générale de la santé (DGS)

Catherine MESSINA-GOURLLOT		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------------------	--	-------------------------------------	--------------------------

ASIP SANTE

Mathieu CROUZET		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------	--	-------------------------------------	--------------------------

Gestion des conflits d'intérêt

Madame FRAUGER n'a pas participé à la présentation et aux délibérations concernant le suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA en raison d'une situation de conflit d'intérêt majeur évaluée préalablement à la séance.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 17 novembre 2016.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Etude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (à partir du 1 ^{er} octobre 2012)
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble, réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
NotS	La Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Etude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	
1.1	Adoption du compte-rendu du comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 22 septembre 2016 (CT022016043)	Pour adoption par mail
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de l'éluxadoline (TRUBERZI)	Pour avis
2.2	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des médicaments contenant du MEOPA (mélange équimolaire protoxyde d'azote et oxygène)	Pour avis
2.3	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments contenant du fentanyl transdermique	Pour avis
2.4	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments contenant de l'oxycodone	
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Présentation des résultats de l'enquête nationale SOUMISSION CHIMIQUE 2015	Pour information

Déroulement de la séance

	Introduction
1.	Adoption du compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 22 septembre 2016 (CT022016043)
Direction en charge du dossier	Direction Neurho Pôle STUP
Le compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 22 septembre 2016 (CT022016043) a été adopté sans modification par mail le 22 novembre 2016.	

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.1.	Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de l'éluxadoline (TRUBERZI)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Montpellier

1. Introduction

La spécialité Truberzi® est indiquée chez l'adulte dans le traitement du syndrome du côlon irritable associé à une diarrhée à la posologie de 10 mg 2 fois par jour. Il est en attente de commercialisation en France, après avoir reçu un avis favorable de l'EMA en juillet 2016. La substance active est l'éluxadoline.

L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de l'éluxadoline a été confiée au CEIP de Montpellier.

2. Caractéristiques pharmacologiques

L'éluxadoline est un agoniste puissant des récepteurs opioïdes mu ($RO\mu$) et antagoniste des récepteurs opioïdes delta ($RO\delta$) à action locale, avec une faible activité agoniste des récepteurs opioïdes kappa ($RO\kappa$). Chez l'animal, l'éluxadoline interagit avec les récepteurs opioïdes de l'intestin.

L'éluxadoline a montré une efficacité pour la normalisation du transit gastro-intestinal dans différents modèles de dysfonctionnement gastro-intestinal induit par le stress ou secondaire à une inflammation chez l'animal.

La biodisponibilité étant faible, l'activité pharmacodynamique de l'éluxadoline est basée essentiellement sur une action locale dans l'appareil digestif.

L'effet antagoniste sur les récepteurs opioïdes delta permet de limiter le risque de constipation.

Après une dose orale très élevée de 500 mg/kg chez les rats, aucun effet neuro-comportemental n'a été noté, en relation avec la faible biodisponibilité de la molécule. A partir de 1000 mg/kg de poids corporel, une diminution de l'activité et un myosis ont été observés.

La pharmacocinétique de l'éluxadoline est caractérisée par une faible biodisponibilité après administration orale, une action locale dans l'intestin, des concentrations maximales faibles, une demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de cinq heures et une élimination essentiellement sous forme inchangée par le système biliaire.

3. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance

Une étude a été conduite sur des singes, par voie intraveineuse. Cette étude s'est composée de quatre étapes : détermination de la dose intraveineuse susceptible d'induire une réponse comportementale ; étude de pharmacocinétique ; étude de discrimination versus morphine et solution saline ; étude d'auto-administration versus héroïne et solution saline. Les résultats montrent un potentiel d'abus dans les études de discrimination et d'auto-administration par voie intraveineuse chez l'Animal.

La dépendance physique a été évaluée au cours de l'administration chronique d'éluxadoline et d'éluxadoline hydrochloride chez le rat et le singe. Aucun syndrome de sevrage n'a été observé à l'arrêt du traitement lors d'un traitement par voie orale.

Deux essais cliniques de phase 3 ont été menés, aux doses de 75 mg 2 fois par jour et 100 mg 2 fois par jour. Les patients avec des antécédents d'abus d'alcool ou de « binge drinking » ont été exclus de ces études. Au total, 2 428 patients ont été inclus. Les principaux effets indésirables observés dans le cadre de ces essais sont des nausées, une constipation, des douleurs abdominales, une pancréatite pour 5 patients, une euphorie pour 0,2 % des patients et une sensation ébrieuse pour 0,1 % des patients.

Des études ont également été menées chez des usagers de substances psychoactives (usages récréatifs d'opioïdes, non dépendants). A l'issue de ces études, il a été observé, notamment, une augmentation de la Cmax entre la voie orale et nasale par un facteur de 51 pour une même dose de 100 mg. Dans les études cliniques, deux études d'évaluation de l'abus ont été menées chez des sujets avec des antécédents d'abus

aux opioïdes, après administration du médicament par voie orale et nasale.

Dans ces deux études des doses suprathérapeutiques d'éluxadoline par voie orale et nasale ont produit des petites mais significatives augmentations sur des effets subjectifs positifs, comme le « drug liking » et l'effet euphorisant. Une dysphorie a par ailleurs été observée après administration de l'éluxadoline par voie nasale. Une euphorie a été rapportée dans 14 % à 28 % des cas.

4. Conclusion

La population présentant ce trouble a une prévalence élevée d'anxiété, de dépression et d'altération de la qualité de vie. Les quelques données disponibles font état d'effets pharmacologiques d'abus à la fois chez l'animal et l'homme. L'étude chez des usagers d'opioïdes a révélé que l'administration par voie nasale d'éluxadoline a un effet aversif significatif sur cette population. De plus, l'euphorie est importante chez des sujets avec antécédents d'abus d'opioïdes. Enfin, un parallèle peut être fait avec la trimébutine et le lopéramide.

Proposition du rapporteur :

Le rapporteur recommande une surveillance pour ce médicament et de refaire un point d'ici un à deux ans après sa commercialisation.

Conclusion et avis du comité technique :

Il serait intéressant de procéder à une comparaison avec le potentiel d'abus et de dépendance du lopéramide.

L'ANSM informe le Comité technique que, compte-tenu du risque d'abus de cette substance, la prescription initiale sera réservée aux gastroentérologues. Le risque d'abus est « attendu », dans la rubrique « Mise en garde » du résumé des caractéristiques du produit (RCP). De plus, l'ANSM sera vigilante quant à la validation des documents promotionnels adressés aux professionnels de santé.

Il est également proposé de prévoir une lettre d'information aux prescripteurs sur ce risque.

Une enquête d'addictovigilance devra être réalisée une à deux années après la commercialisation de cette spécialité. Si des cas de dépendance sont rapportés, la question sera de distinguer les cas de dépendance primaire des patients ayant le syndrome du côlon irritable, d'une part, des cas de dépendance secondaire chez des usagers de drogue, d'autre part.

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.2.	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des médicaments contenant du MEOPA (mélange équimolaire protoxyde d'azote et oxygène)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Nantes

1. Introduction

Le mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène (MEOPA) en bouteille dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2001. Compte tenu de son potentiel d'abus, le protoxyde d'azote suit une partie de la réglementation des stupéfiants : stockage sécurisé et obligation de déclaration des vols. Les différentes indications thérapeutiques du MEOPA sont les suivantes :

- analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aide médicale d'urgence - traumatisme, brûlure, transport).
- sédation en soins dentaires, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés.
- analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

Son administration nécessite l'intervention de professionnels de santé spécifiquement formés et est réalisée au moyen d'un masque facial adapté à la morphologie du patient, équipé soit d'une valve auto-déclenchante, soit d'une valve anti-retour.

Depuis 2009, ces produits peuvent être délivrés pour usage professionnel en particulier dans les cabinets dentaires. Cette sortie de la réserve hospitalière est accompagnée d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance par l'Afssaps (devenue Ansm). Le risque d'abus et de dépendance en particulier lors d'administration prolongée et/ou répétée est identifié. Un plan de gestion des risques (PGR) a été proposé et des actions de minimisation du risque ont été définies. Le plan impose :

- la réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée avec une incitation à la notification et la transmission semestrielle des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance accompagnés d'une synthèse française des cas, du bilan des consommations et des conditions d'utilisation du produit ;
- la sécurisation et traçabilité de la distribution et de la récupération, avec notamment à la commande vérification de la qualité et de la formation du demandeur¹ ;
- la sécurisation et traçabilité de l'utilisation : volume des bouteilles limité à 5L et sécurisation des bouteilles ;
- la réalisation d'un plan de formation des professionnels ;
- la mise à disposition d'un document destiné aux patients (en cas de stockage à domicile).

Le 12 septembre 2016, une lettre² a été diffusée aux professionnels de santé rappelant le bon usage et les données de sécurité d'emploi du MEOPA.

¹ A son initiative, l'Ordre national des chirurgiens-dentistes reconnaîtra l'aptitude des chirurgiens-dentistes à l'utilisation en cabinet de ville, au regard d'une liste de formations établie par un Comité scientifique

² http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9310cc62bd0213584b55ff66787a3194.pdf

Les données présentées ci-dessous concernent le bilan d'addictovigilance des spécialités renfermant du MEOPA sur la période Octobre 2013-Août 2016 (inclus).

2. Méthodologie

Les données de la littérature (cases reports publiés entre 2013 et 2016, mots clés « nitrous oxide »), des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), via la Banque nationale de pharmacovigilance ainsi que les données transmises par les laboratoires sont analysées.

3. Données de vente

Au cours de la période étudiée, les volumes de vente (m³) de MEOPA ont nettement augmenté à l'hôpital (+23518 m³ soit 30,1 %) et en ville (+2868 m³ soit 230,2 %). En ville, les quantités délivrées par les médecins (notamment dermatologues) à l'extérieur de l'hôpital ont augmenté entre le 2^{ème} trimestre 2013 et le 1^{er} trimestre 2016, passant de 203,3 m³ à 1697,8 m³. Les quantités délivrées au cours du 1^{er} trimestre 2016, par les médecins et dentistes, sont alors devenues quasi équivalentes (respectivement 1697,8 m³ et 1750,9 m³).

4. Résultats

a. Données des laboratoires

Sur la période étudiée (1^{er} juillet 2013-30 juin 2016), après suppressions des cas doublons, les laboratoires ont rapporté 7 nouveaux cas d'addictovigilance en France.

b. Données des CEIP

Neuf notifications concernent le protoxyde d'azote pur et huit concernent le MEOPA. Les cas pour lesquels le score de gravité de la pharmacodépendance est renseigné permettent de caractériser les patients : dans toutes les situations, la dose utilisée est largement supérieure à celle recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les patients sont très préoccupés par leur consommation. L'item du « temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du (des) médicament(s) ou substance(s) » est systématiquement positif. L'item concernant la transgression dans le mode d'obtention ou dans l'usage est aussi très retrouvé. Les patients recherchent à travers le MEOPA souvent autre chose que l'effet antalgique. Lorsque ce dernier est rapporté, les consommateurs semblent rechercher un effet d'apaisement psychique et d'anxiolyse. Enfin des conséquences relationnelles sont mentionnées, notamment des tensions avec l'entourage.

Notons que ces cas émanent de structures hospitalières et surviennent chez des patients souffrant de pathologies graves et douloureuses, 5 cas concernent notamment des patients drépanocytaires.

c. Données de la BNPV

Parmi les cas issus de la requête dans la BNPV, 6 évoquent une dépendance, une utilisation abusive ou un mésusage intentionnel de MEOPA (dont 2 sont des doublons de cas décrits dans le rapport précédent et 2 autres sont des doublons de cas signalés aux CEIP-A) ; 3 rapportent une carence en vitamine B12, impliquant une intoxication au MEOPA (consommation prolongée), dont 1 mentionne une surconsommation.

La gravité des effets indésirables rapportés (hématologiques et/ou neurologiques) témoigne d'une utilisation intense et sur une longue période du gaz, mais les modalités et motivations de l'utilisation ne sont absolument pas décrites.

d. Données de la Littérature

Douze cas ont été retrouvés au cours de la période avec du protoxyde d'azote pur (effets indésirables graves dans un contexte de surconsommation ou d'utilisation hors cadre du soin), et aucun cas n'a été rapporté avec le MEOPA. Les publications se focalisent sur les conséquences somatiques graves. Néanmoins, les quantités consommées et les durées de consommation rapportées dans la majorité des cas et à l'origine des effets graves, laissent suggérer une problématique addictive.

e. Données issues des essais cliniques

- Dans « ClinicalTrials.gov », 103 études sur le mélange oxygène protoxyde d'azote sont enregistrées, dont 21 en France ;
- L'étude PHEDRE (PHarmacodépendance Et DREpanocytose) portée par le CEIP de Nantes a pour objectif d'évaluer les consommations de MEOPA et d'antalgiques dans la population drépanocytaire.

5. Propositions du rapporteur

Cette nouvelle période de surveillance a permis de confirmer le potentiel d'abus du MEOPA, une augmentation du nombre de cas déclarés, la gravité des cas rapportés et leur origine hospitalière. On constate une augmentation de la pénétration à l'hôpital du MEOPA ainsi qu'en ville, où de nouvelles catégories de professionnels de santé l'utilisent.

Les cas rapportés dans la littérature et aux CRPV ne permettent pas de caractériser les troubles liés à l'usage du MEOPA contrairement aux cas rapportés aux CEIP. Le rapporteur propose :

- de continuer le suivi car il semble que l'on soit toujours en phase de croissance de la délivrance en ville, mais aussi en milieu hospitalier ;
- d'harmoniser certaines modalités de suivi pour faciliter l'analyse des données ;
- d'analyser les résultats de l'étude PHEDRE car la fin de cette étude se situant dans la prochaine période de surveillance, les résultats devraient apporter un éclairage nouveau sur la population vulnérable des sujets drépanocytaires ;
- d'étendre une évaluation « type EPP » (Evaluation des Pratiques Professionnelles) à plusieurs centres hospitaliers universitaires (CHU).

Conclusion et avis du comité technique

Au vu des données analysées, le comité technique est favorable au maintien du suivi national des spécialités renfermant du MEOPA. Les propositions du rapporteur sont retenues. Un nouveau point devra être fait en 2018, notamment sur l'évolution des données en ville. Le plan de gestion des risques (PGR) pourrait être renforcé avec des données plus précises (nombre de patient traités, comment ?, etc.).

Le comité technique insiste sur l'importance de la formation et l'information des professionnels de santé pour favoriser le bon usage du MEOPA.

Les laboratoires seront sollicités de manière rétrospective sur leurs modes de « surveillance » des bouteilles de MEOPA (nom du médecin, spécialisation, nombre de bouteille, etc.). En effet, en ville, les commandes se font directement auprès des laboratoires.

Chaque laboratoire devra participer à l'amélioration du bon usage du MEOPA notamment par l'intermédiaire des Comités de Lutte contre la Douleur (CLUD).

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.3	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments contenant du fentanyl transdermique
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Nancy

1. Introduction

Le fentanyl est un opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. L'effet analgésique est 75 à 100 fois supérieur à celui de la morphine. Trois formes galéniques selon la voie d'administration sont disponibles sur le marché : intraveineuse, transmuqueuse et transdermique.

La forme transdermique est commercialisée depuis 1998 et les premiers génériques depuis 2008 ; à ce jour, 13 génériques sont commercialisés par 10 laboratoires différents.

Ces spécialités sont indiquées chez l'adulte dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes et chez l'enfant à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères.

Dès application du patch sur la peau, l'absorption du fentanyl est rapide au niveau de l'épiderme puis lentement absorbé par le tissu dermique. Un dépôt de fentanyl se forme alors entre la jonction du derme et de l'épiderme. A partir de ce dépôt, le fentanyl est lentement libéré vers la circulation systémique. La biodisponibilité du fentanyl est de 90 %. Au bout d'une ou deux heures après l'application du patch, les premiers taux dans le sang s'observent. La demi-vie d'élimination du fentanyl est d'environ 17 heures.

Plusieurs génériques, de taille et de quantité en fentanyl différentes, sont disponibles. Après un usage thérapeutique, les quantités résiduelles de fentanyl contenues dans ces patchs restent très importantes et toxiques (moitié de la quantité initiale). En décembre 2015, un cas mortel de surdosage lié à l'administration du contenu d'un patch de fentanyl par voie intraveineuse a été notifié en France au réseau des CEIP. En avril 2016, l'Agence a ouvert une enquête nationale d'addictovigilance, confiée au CEIP de Nancy.

2. Résultats

Le nombre de patchs de fentanyl vendus a légèrement augmenté entre 2010 et 2012. A partir de 2012, ces chiffres ont constamment baissé jusqu'en 2015. Les ventes de princeps sont plus fortes que les ventes de génériques, qui représentent seulement 6 % des ventes. Les patchs les plus petits et avec une quantité totale en fentanyl la plus faible sont les plus vendus.

a. Notifications spontanées

Au total, 316 notifications (73 provenant du réseau des CEIP, 161 de la BNPV et 82 des laboratoires) ont été incluses dans l'analyse dont 169 cas d'intoxications (n=140) et d'autres effets (n=29), hors problématique d'abus et de dépendance, et 147 cas d'usage problématique (abus, dépendance, usage détourné, sevrage, etc.). Entre 2010 et 2015, le nombre de cas dans un contexte d'abus et de dépendance a augmenté (17 cas en 2010, 22 en 2011, 31 en 2012, 31 en 2013, 20 en 2014 et 26 en 2015). Le nombre de cas décrits dans la littérature a également augmenté à partir de 2006.

Sur les 147 cas d'abus et de dépendance signalés en France, 57 % (84 cas) sont graves et 8 sont des décès (liés à un usage récréatif du fentanyl), soit 5 % de la totalité des cas dans un contexte d'abus et de dépendance (hors suicides, DTA et DRAMES). L'âge moyen des sujets est de 46,9 ans et 50,7 % sont des hommes.

Les 147 cas d'abus et de dépendance correspondent à 96 cas de pharmacodépendance (65,3 %), 61 cas d'abus (41,5 %), 53 modifications de la modalité d'administration (36,1 %), 36 cas de comportement de transgression (24,5 %), 29 syndromes de sevrage (19,7 %) et 19 détournements de la voie d'administration (12,9 %) (une ou plusieurs problématiques étaient identifiées dans un même cas).

Copyright et clause de confidentialité

Séance du 17 novembre 2016

Page 11/18

Adopté

Lorsque la voie d'administration est détournée (19 cas), elle est orale (13 cas), injectable (4 cas), inhalée (1 cas) et autre (1 cas)

S'agissant des effets recherchés (renseignés dans 107 cas sur 147), deux profils de consommation se distinguent en France :

- les effets antalgiques, dans 79 cas (74 %) : femmes (60,8 %) avec antécédents addictifs et/ou psychiatriques (45,6 %), ayant obtenu leur traitement par prescription médicale (93,2 %) pour une douleur chronique cancéreuse (93,2 %)
- les effets psychiques positifs autres qu'antalgiques, dans 28 cas (26 %) : hommes (81,5 %) avec antécédents addictifs et/ou psychiatriques (86,9 %), ayant obtenu leur traitement illégalement (60 %)

Les 8 décès concernent 4 femmes et 4 hommes ayant des conduites addictives (1 en 2010, 1 en 2011, 1 en 2012, 1 en 2013, 0 en 2014 et 4 en 2015).

Concernant les 140 cas d'intoxications (hors abus et/ou dépendance), 131 cas correspondaient à une intoxication accidentelle survenue dans le cadre d'une prescription médicale et 9 cas à une intoxication volontaire dans un but suicidaire. Parmi les 131 cas, les raisons de l'intoxication accidentelle sont une insuffisance rénale (26 cas), une initiation d'un traitement par un patch de fentanyl chez des patients naïfs d'opioïdes (19 cas), une augmentation de la posologie (9 cas), une interaction médicamenteuse (7 cas), une hyperthermie ou exposition au soleil (4 cas), une perte de poids excessive (1 cas) et une ingestion ou exposition accidentelle par un enfant (1 cas).

b. Outils du réseau des CEIP

Dans les enquêtes ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées), la part des patients traités par fentanyl transdermique diminue depuis 2010 (41 % en 2010 et 33 % en 2015).

Dans les enquêtes OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), le fentanyl transdermique a été cité 22 fois entre 2010 et 2015.

Dans les enquêtes OPPIDUM 2010-2015 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), 12 signalements de consommation de fentanyl transdermique ont été rapportés dont 5 pharmacodépendances (dont 2 patients pour lesquels le fentanyl transdermique est le produit ayant entraîné une dépendance), 2 abus et 3 usages simples. Le mode d'obtention est une prescription médicale dans 11 cas et 1 deal. La voie d'administration est transdermique (11 cas) et orale (1 cas).

Dans les enquêtes OPEMA 2010-2015 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), 5 signalements ont été rapportés dont 2 dépendances et 3 usages simples. Le mode d'obtention connu dans 4 cas est la prescription médicale.

Cinq décès ont été rapportés dans l'enquête DRAMES 2010-2014 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). Dans 3 cas, le fentanyl est la seule substance suspecte responsable du décès.

Quatre autres décès ont été rapportés dans l'enquête DTA 2013/2014 (Décès Toxique par Antalgique). Dans 3 cas, le fentanyl est la seule substance suspecte responsable du décès.

3. Conclusion

Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant, à marge thérapeutique étroite (dose létale par voie IV entre 1 et 2 mg de fentanyl). Le fait que la quantité initiale totale de fentanyl varie d'une spécialité à l'autre majore le risque toxique en cas de mésusage de spécialités différentes.

Les risques liés à l'utilisation de ces spécialités sont les effets indésirables des dérivés morphiniques et le risque de surdose en fentanyl inhérents au dispositif transdermique : les quantités initiales et résiduelles (après usage) contenues dans un dispositif transdermique sont très importantes et toxiques.

Les données de la littérature et de l'analyse des cas notifiés aux laboratoires, CEIP-A et CRPV dans un contexte d'usage problématique (85 cas dans la littérature et 147 cas en France) mettent en évidence des cas d'abus avec détournement de la voie d'administration (49 cas dans la littérature et 19 cas en France) et la forte toxicité des patches de fentanyl avec la survenue de décès (54 cas littérature et 17 cas en France).

4. Propositions du rapporteur

Le rapporteur propose :

- L'ouverture d'un suivi national d'addictovigilance sur un rythme triennal *a minima*, sauf alerte, avec envoi semestriel des données ;
- De demander aux laboratoires de réaliser des études afin d'évaluer la quantité de fentanyl résiduelle

après un usage thérapeutique ainsi que la possibilité d'extraire le principe actif dans un patch de fentanyl ;

- D'informer les professionnels de santé et les malades afin de réduire les incidents et accidents liés à l'usage de ces médicaments ;
- De saisir le réseau de toxicovigilance afin de compléter les données d'intoxications volontaires et involontaires, notamment les cas de suicide ;
- De demander un retour obligatoire à la pharmacie des patchs de fentanyl usagés et/ou non utilisés.

Conclusion et avis du comité technique :

Le comité technique souligne que malgré la diminution des chiffres de vente, les cas d'abus et de dépendance rapportés sont en augmentation.

Les propositions du rapporteur sont retenues, en particulier, de faire un message d'information sur le potentiel d'abus et de dépendance des antalgiques opioïdes.

Les données du réseau sur le fentanyl seront discutées lors de la Commission des Stupéfiants et psychotropes de mai 2017 dédiée aux différentes problématiques liées aux antalgiques opioïdes.

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.4	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments contenant de l'oxycodone
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Toulouse

1. Introduction

L'oxycodone est un antalgique de palier 3, indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

En 2008, un point sur le potentiel d'abus et de dépendance de l'oxycodone a été présenté puis une enquête officielle d'addictovigilance en 2013 portant sur la période 2008-2013. Les données présentées ce jour portent sur la période 2013-2016.

2. Résultats

Des génériques de l'oxycodone LP sont commercialisés depuis 2014. Toutefois, leur pénétration sur le marché demeure mineure.

D'après les données européennes comparatives, il apparaît que l'évolution de l'oxycodone est à la hausse dans les pays scandinaves, au détriment de la morphine.

Entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 mai 2016, parmi les 58 notifications transmises aux laboratoires, 12 cas d'abus et de dépendance ont été retenus (après exclusion des doublons avec les données des CEIP ou hors période d'enquête).

Pour la période 2013-2015, cent-quatorze (114) notifications spontanées (NotS) ont été rapportées au réseau d'addictovigilance et de pharmacovigilance, dont 36 hospitalisations pour sevrage, 21 obtentions détournées, 15 cas de consommation détournée secondaire à un usage médical, 10 intoxications médicamenteuses volontaires (dont 6 dans un contexte d'abus/mésusage), 8 cas d'administration détournée et 8 cas de consommation initiale détournée. L'analyse des données 2016 (non exhaustives) retrouve 1 décès d'un homme de 18 ans en contexte festif et 2 cas d'usage hors-AMM dans la substitution de la dépendance aux opioïdes.

Dans l'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) 2015, les prescriptions d'oxycodone sont, pour la première année, supérieures à celles de fentanyl.

Dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), 3 décès sont rapportés (2 en 2013 et 1 en 2014) et 12 entre 2013 et 2014 dans l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgique).

Dans OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), les premières citations sont apparues respectivement en 2009 et 2012. Entre 2013 et 2015, 2 cas d'utilisation de l'oxycodone en traitement de substitution aux opiacés ont été rapportés (1 dans OPEMA, 1 dans OPPIDUM).

Dans la littérature, les nombreuses publications font état d'une part, d'une diminution de l'implication de l'oxycodone dans les usages problématiques et d'autre part, d'une augmentation du nombre d'usages problématiques des autres opioïdes, dont l'héroïne.

Au Royaume-Uni, un classement des opioïdes non médicalement prescrits les plus dangereux a été réalisé. L'oxycodone arrive en huitième position, derrière l'héroïne injectée, l'héroïne inhalée et le fentanyl.

En conclusion, le signal de potentiel d'abus et de dépendance en France est avéré. Trois profils de consommation sont observés :

- le mésusage secondaire à la prise en charge d'une douleur, qu'elle soit chronique ou non ;

- l'usage récréatif, par l'obtention illégale d'un médicament stupéfiant attaché à une réglementation restrictive sur l'accès ;
- l'expérimentation dans des prises en charge substitutives (forme LP) récemment rapportées et d'ampleur inconnue.

Les propositions du rapporteur sont les suivantes :

- considérer les problématiques d'utilisation des analgésiques opioïdes dans la prise en charge de la douleur chronique afin d'avoir une vue globale sur l'abus d'analgésiques opioïdes en France ;
- considérer les problématiques de mésusage comme produit de substitution ;
- mettre en perspective l'ensemble des médicaments.

Conclusion et avis du comité technique :

Par rapport aux enquêtes précédentes, la problématique liée à la consommation de l'oxycodone ne semble pas avoir évolué, avec toutefois, un nouveau profil à surveiller, celui de son utilisation dans la substitution. L'obtention illégale d'oxycodone est inquiétante, ainsi que le mésusage secondaire à la prise en charge d'une douleur.

Les propositions du rapporteur sont retenues.

Par ailleurs, l'ANSM informe le comité technique que la Commission des Stupéfiants et psychotropes de mai 2017 sera dédiée aux différentes problématiques liées aux antalgiques opioïdes.

3.	Dossiers Thématiques
3.1.	Présentation des résultats de l'enquête nationale SOUMISSION CHIMIQUE 2015»
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Paris

1. Introduction

L'enquête nationale sur la soumission chimique est une enquête prospective annuelle ayant pour objectif d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et les *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

La soumission chimique est définie comme l'administration à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) d'un ou de plusieurs produits psychoactifs, à l'insu de la victime ou sous la menace.

Différents critères caractérisent un cas de soumission chimique et permettent de déterminer 2 niveaux d'imputabilité en fonction du degré de documentation des cas notifiés : une imputabilité vraisemblable ou une imputabilité possible. Par ailleurs, la vulnérabilité chimique désigne l'état de fragilité d'une personne induite par la consommation volontaire de substances psychoactives (médicamenteuses ou non) la rendant plus vulnérable à un acte délictuel ou criminel.

2. Résultats

En 2015, 472 observations de suspicion de soumission chimique ont été notifiées au réseau des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Après suppression des doublons et des cas ne correspondant pas à une soumission chimique, 364 observations ont été retenues (457 cas en 2014).

- Cas de soumission chimique d'imputabilité vraisemblable (SCV)

Dans cette catégorie de SCV, les 3 critères suivants doivent être réunis :

- l'agression ou la tentative d'agression est documentée par un dépôt de plainte ou un témoignage ;
- et une substance psychoactive n'appartenant pas au traitement de la victime a été identifiée par une méthode chromatographique fiable ;
- et les données cliniques et la chronologie sont compatibles avec la pharmacologie de la substance identifiée.

Si l'information est disponible, l'aveu ou la condamnation de l'auteur des faits consolidera le cas.

En 2015, 49 cas (14 %) ont été recueillis (66 cas en 2014). Ils concernent 42 adultes et 7 enfants de moins de 15 ans. Les victimes sont des femmes dans 83 % des cas. L'agression sexuelle reste l'agression la plus fréquente, affectant 57 % des victimes (63,6 % en 2014).

Dans ces cas de SCV, les benzodiazépines (notamment zolpidem, bromazépam) sont les substances les plus retrouvées avec 45 % des mentions. Elles sont suivies des antihistaminiques H1 et autres sédatifs.

- Cas de soumission chimique d'imputabilité possible (SCP)

Cette catégorie regroupe tous les cas insuffisamment documentés sur le plan clinique ou toxicologique pour affirmer qu'il s'agit bien d'une soumission chimique d'imputabilité vraisemblable ou d'une vulnérabilité chimique ainsi que ceux pour lesquels une recherche de toxiques n'a pas été réalisée. Ce sont 201 cas (55 %) de soumission chimique d'imputabilité possible qui ont été recueillis. Il s'agit là aussi d'agressions sexuelles dans la majorité des cas (61 %). Les victimes sont âgées de 13 à 76 ans, dont 10 % sont mineures. Les femmes représentent 75 % des victimes de ce groupe.

- Cas de vulnérabilité chimique (substances médicamenteuses et/ou non médicamenteuses)

Cette catégorie regroupe les cas d'agressions subies sous l'influence de substances psychoactives médicamenteuses ou non (alcool, cannabis, etc.) consommées volontairement par la victime.

En 2015, le nombre total d'observations est de 114 cas (31 %), dont 4 cas de consommation volontaire de substances médicamenteuses (consommation d'alcool non exclue pour 3 cas), 82 cas de consommation volontaire de substances non médicamenteuses et 28 cas de consommation volontaire de substances médicamenteuses et non médicamenteuses. Les victimes sont majoritairement des femmes. Il s'agit pour les médicaments principalement de benzodiazépines et pour les substances non médicamenteuses d'alcool et/ou de cannabis.

3. Conclusion du rapporteur

Dans cette étude concernant la collecte des cas en 2015, la proportion d'observations de suspicion de soumission chimique notifiées et retenues diminue (-20 %) par rapport à 2014 (364 vs 457) en relation avec une notification des laboratoires d'analyse toxicologique en diminution de 30 % environ, mais également de celles des urgences médico-judiciaires (-21 %). Cette diminution de participation des laboratoires est toujours supposée être en rapport avec la diminution des moyens financiers mis à la disposition de la justice pour l'expertise analytique de chaque dossier de suspicion de soumission chimique. Cette nouvelle édition repose essentiellement sur les cas dont les faits datent de 2015 (93,1 % des observations). On ne peut avoir à chaque étude les données d'une seule année car les réquisitions pour analyses sont parfois retardées de plusieurs semaines voire quelques mois.

Dans la même tendance, on relève une diminution de la proportion de chacune des catégories mais la plus importante étant celle de la SCV (-26 %), suivie de la SCP (-23 %) et des vulnérabilités (-13 %).

Le profil des victimes n'évolue pas et reste identique à celui décrit dans les précédentes enquêtes.

Les substances identifiées dans les cas de soumission chimique vraisemblable sont classiquement celles retrouvées dans les études antérieures et dans la littérature. Elles sont représentées principalement par les médicaments à 75 % alors que les SNM gagnent du terrain avec 25 % (vs 21 % en 2014 et 13 % en 2013). Parmi les médicaments, les benzodiazépines occupent toujours la première place avec 60 % des mentions malgré la diminution progressive observées (62 % en 2014 et 65 % en 2013). Par rapport à toutes les substances médicamenteuses et non médicamenteuses, les benzodiazépines ne représentent que 45 % de toutes les mentions (vs 49 % en 2014 et 57 % en 2013). La première place est occupée par le zolpidem (30 %), qui continue sa progression, suivi du bromazépam (20 %) pratiquement stable. La 3ème place est occupée par la triade formée par le clonazépam, le diazépam et la zopiclone (10 % chacun). L'usage du clonazépam est localisé à Paris. Les autres SPA médicamenteuses utilisées sont la doxylamine et l'hydroxyzine. On remarque particulièrement l'usage de l'amitriptyline (antidépresseur) chez les enfants. Concernant les substances non médicamenteuses, on note une proportion relativement élevée de consommation d'alcool, puis de cannabis.

La consommation volontaire d'alcool et de cannabis reste aussi toujours très importante avec respectivement 96 % et 37 % des cas de vulnérabilité chimique et 50 % et 16 % des cas de SCV pour les victimes de plus de 12 ans. Consommées isolément, elles fragilisent les victimes potentielles ; en association avec d'autres SPA elles potentialisent leurs effets de sédation et de désinhibition.

En collaboration avec l'Equipe Produits stupéfiants et psychotropes (devenue Equipe Produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants) de l'ANSM, la fiche de déclaration des cas de soumission chimique a été mise à jour en avril 2016 par l'ajout de la précision de certains éléments (modification de l'origine du cas, précision du dépôt de plainte et des matrices biologiques analysées).

Les données recueillies depuis la mise en place de l'enquête nationale sur la soumission chimique en 2003 permettent de caractériser les cas de soumission chimique et de vulnérabilité chimique. L'identification des substances utilisées et l'évolution observée depuis la mise en place de l'étude montrent que cette enquête constitue un outil important pour l'évaluation du détournement des médicaments en France. Elle permet également de souligner les risques notamment liés à la consommation d'alcool et de cannabis.

L'enquête nationale sur la soumission chimique est d'un intérêt capital dans l'évaluation des risques pour la santé publique.

Conclusion et avis du comité technique :

Au vu de l'importante diminution (364 en 2015 vs 457 en 2014) du nombre de cas signalés de soumission chimique (soumission chimique vraisemblable, soumission chimique possible et vulnérabilités chimiques toutes confondues), les membres du Comité technique s'interrogent. Le

président insiste pour qu'une « enveloppe budgétaire » soit systématiquement prévue pour les analyses toxicologiques. La Justice et les médecins doivent être davantage sensibilisés sur ces expertises analytiques et toxicologiques. Des données plus informatives pourraient parfois permettre de comptabiliser certains cas de soumission chimique possible en cas de soumission chimique vraisemblable.