

## COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 94<sup>ième</sup> réunion du 20 octobre 2011  
Adopté le 6 décembre 2011*

<b>1. LISTE DES PARTICIPANTS .....</b>	<b>2</b>
<b>2. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS .....</b>	<b>4</b>
<b>3. QUORUM .....</b>	<b>4</b>
<b>4. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 16 JUIN 2011.....</b>	<b>4</b>
<b>5. BILAN DU SUIVI NATIONAL D'ADDICTOVIGILANCE DES SPECIALITES A BASE DE FENTANYL ....</b>	<b>5</b>
<b>6. BILAN DU SUIVI NATIONAL DE LA METHADONE (SIROP ET GELULE) APRES 3 ANS DE COMMERCIALISATION DE LA METHADONE GELULE .....</b>	<b>14</b>
<b>7. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE LA PHENTERMINE.....</b>	<b>20</b>

## 1. LISTE DES PARTICIPANTS

### ÉTAIENT PRÉSENTS

#### **MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES**

M. HEBERT, Mme FALIP, Mme RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,  
M. HERSZKOWICZ, représentant le Directeur Général de la Santé,  
Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,  
M. DE HARO, représentant le réseau de Toxicovigilance,  
M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,  
M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,  
Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,  
M. DESMOUTIS, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,  
Mme PFLETSCHINGER, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,  
Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,  
Mme SIBENALER, représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie :  
M. MALLARET (Président),
- M. LAGIER (membre titulaire), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire), Mme GIBAJA (membre suppléant),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. DELILE (membre suppléant ayant voix délibérative), M. KARILA (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative), M. MAGNIN (membre titulaire), M. POLOMENI (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur :
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire), M. GAULIER (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative)
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire), M. LAVAL (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire), Mme DUBOIS (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),

### PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

#### Dans le cadre du point 5 :

Mme GIBAJA (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nancy)  
M. Cédric COLLIN (Afssaps)

#### Dans le cadre du point 6 :

Mme FRAUGER (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Marseille)  
M. DE HARO (représentant le réseau de Toxicovigilance)  
Mme CARDONA (Afssaps)  
Mme MESSINA (Afssaps)

#### Dans le cadre du point 7 :

Mme Alexandra BOUCHER (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Lyon)

#### Dans le cadre du point 8 :

M. MALLARET (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Grenoble)

### **SECRETARIAT DE LA COMMISSION**

M. COLLIN, Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, M. LUCAS, Mme MESSINA.

## **ÉTAIENT EXCUSÉS**

Mme AVRIL, M. BAILLY, M.BORDET, M. DONNADIEU, M. GENY, Mme JOLLIET, M. MONTASTRUC, M. QUENEAU, M. SERRIE, Mme THEVENOT, M. THIRION,  
M. RAULT, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,  
M. VIAL, représentant le Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance  
M. VALETTE-VALLA, représentant de

## **ÉTAIENT ABSENTS**

Mme SALOMON, représentant la Directrice générale de l'Offre de Soins,  
Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action Sociale,

## **2. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS**

Plusieurs situations de conflit d'intérêt majeur concernant trois points de l'ordre du jour ont été évaluées préalablement à la séance. Une d'entre elles concerne un membre présent le jour de la réunion de la Commission. Il s'agit de M. Robinet, en raison de son activité de conseil auprès du laboratoire Bouchara-Recordati pour la méthadone. En conséquence, M. Robinet a quitté la séance pour le point 6.

## **3. QUORUM**

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

## **4. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 16 JUIN 2011**

L'adoption du compte-rendu de la réunion du 16 juin 2011 est reportée à la séance du 6 décembre 2011.

## 5. BILAN DU SUIVI NATIONAL D'ADDICTOVIGILANCE DES SPECIALITES A BASE DE FENTANYL

Quatre spécialités contenant du fentanyl et indiquées uniquement dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux déjà traités par des antalgiques opiacés sont commercialisées à ce jour en France. Ces spécialités sont Actiq®, comprimé avec applicateur buccal (commercialisé depuis 2002), Abstral®, comprimé sublingual (commercialisé en juillet 2009), Effentora®, comprimé oravescent (commercialisé en février 2010) et Instanyl®, solution pour pulvérisation nasale (commercialisée en avril 2010).

Les nouvelles formes galéniques de fentanyl dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est postérieure à 2005 (date de mise en place des plans de gestion des risques) font l'objet de Plans de Gestion des Risques (PGR) européens avec une déclinaison nationale en raison des risques connus dus au potentiel d'abus et de dépendance et à la toxicité du fentanyl et des problèmes déjà mis en évidence avec la mise sur le marché d'Actiq® et de Fentora® aux Etats-Unis.

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)
- Un « switch » à doses équivalentes entre 2 formes de fentanyl

Ainsi, dans le cadre de ces PGR, l'Afssaps a décidé de mettre en place un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance. Bien que ne bénéficiant pas à ce jour d'un PGR, la spécialité Actiq® est également concernée par ce suivi national.

Le suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance est placé respectivement sous la responsabilité du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy.

Le CEIP de Nancy a présenté le premier bilan depuis la mise en place de ce suivi. Le département Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps a présenté l'analyse de l'EGB<sup>1</sup> de l'Assurance maladie.

### **A - Présentation du premier bilan du suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl**

Le suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance est réalisé par l'analyse des différentes données disponibles en provenance des réseaux de vigilance (addictovigilance et pharmacovigilance) et des laboratoires.

Concernant les réseaux de vigilance, les données proviennent en particulier des notifications faites à ces réseaux et des données obtenues grâce aux outils spécifiques de ces réseaux, en particulier pour le réseau d'addictovigilance.

Concernant les laboratoires, ceux-ci ont été destinataires d'un courrier les informant de la mise en place du suivi et leur demandant, en particulier, de transmettre aux CRPV et CEIP de Nancy les données suivantes :

- Une copie des fiches de déclaration des effets indésirables graves, des cas graves d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné (fiches CIOMS) ainsi qu'un récapitulatif trimestriel des effets graves et non graves
- Une revue semestrielle des cas d'intoxication accidentelle ou volontaire des cas impliquant un enfant, des cas de non respect des règles de titration lors du changement de spécialité à base de fentanyl, des cas de détournement de la voie d'utilisation
- Les rapports actualisés internationaux de pharmacovigilance (PSUR).

#### **Données d'exposition**

Pour les 4 spécialités, ce sont les 2 plus faibles dosages qui sont les plus vendus.

Les ventes pour les spécialités Effentora®, Abstral® et Instanyl® sont en progression constante depuis leur mise sur le marché. Toutefois, la spécialité Actiq® reste, malgré la mise sur le marché des autres formes à libération rapide de fentanyl, la spécialité la plus vendue en termes d'unités vendues

#### **Bilan du suivi national**

<sup>1</sup> Echantillon généraliste des bénéficiaires

Après élimination des doublons, le nombre de signalements collectés est le suivant :

- **116 cas pour Actiq<sup>®</sup>** sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 juillet 2011 (83 graves et 33 non graves),
- **11 cas pour Abstral<sup>®</sup>** sur la période du 1<sup>er</sup> août 2009 au 31 juillet 2011 (6 graves et 5 non graves),
- **86 cas pour Effentora<sup>®</sup>** sur la période du 1<sup>er</sup> février 2010 au 31 juillet 2011 (45 graves et 41 non graves),
- **50 cas pour Instanyl<sup>®</sup>** sur la période du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 juillet 2011 (13 graves et 37 non graves).

### 1 - Dénombrement des cas rapportés en fonction d'un mésusage ou non

Les cas ont été dénombrés en fonction d'un mésusage ou non et du caractère grave ou non grave du cas.

Pour rappel, le mésusage défini dans le cadre des PGR nationaux concerne : l'utilisation horsAMM, le non respect des règles de titration, l'usage abusif et détourné (toxicomanie, injection) et l'usage criminel (soumission chimique).

Le terme « mésusage » employé ici regroupe l'ensemble des risques, identifiés dans les PGR, et qui ont été rapportés, à savoir : (1) une utilisation chez des patients non cancéreux ou traités pour des douleurs non cancéreuses, (2) un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant, (3) un non respect du protocole de titration, (4) une dose prescrite supérieure à celle recommandée dans le RCP, (5) un usage abusif, (6) une pharmacodépendance, (7) un surdosage, (8) une erreur de « switch » entre deux formes à libération immédiate de fentanyl, (9) un détournement, et (10) une modification de la voie d'administration.

Concernant la spécialité Actiq<sup>®</sup>, la très grande majorité des cas rapportés (90%) sont des cas avec au moins un mésusage identifié. Soixante-treize pour cent de ces 104 cas avec mésusage sont des cas graves, ils représentent 66% des 116 cas signalés (fig.1).

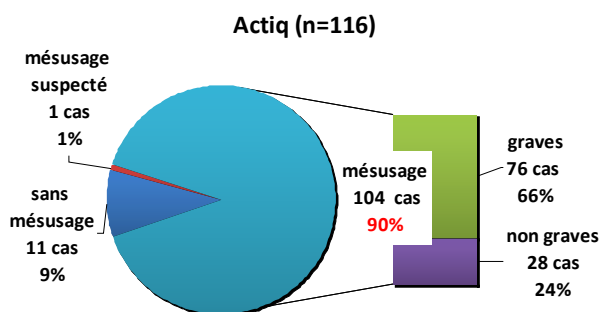


Figure 1 : Importance du mésusage parmi les cas d'effets indésirables rapportés sous Actiq<sup>®</sup> (n=116)

Concernant la spécialité Abstral<sup>®</sup>, 4 cas sur les 11 signalés sont des cas avec au moins un mésusage identifié, 3 de ces 4 cas sont des cas graves.

Le faible effectif limite toute autre interprétation (fig 2).

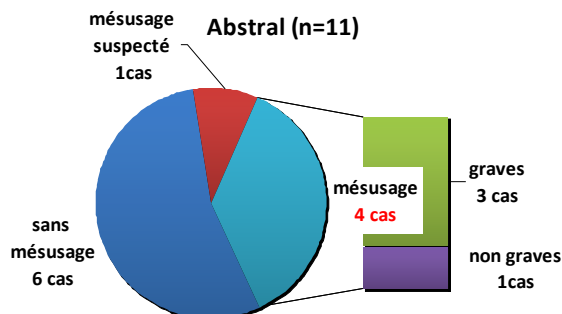


Figure 2 : Importance du mésusage parmi les cas d'effets indésirables rapportés sous Abstral<sup>®</sup> (n=11)

Concernant la spécialité Effentora<sup>®</sup>, comme pour Actiq<sup>®</sup>, une très large majorité des cas rapportés (84%) sont des cas avec au moins un mésusage identifié. Cinquante-cinq pour cent de ces 72 cas avec mésusage sont des cas graves, ils représentent 47% des 86 cas signalés (fig 3).

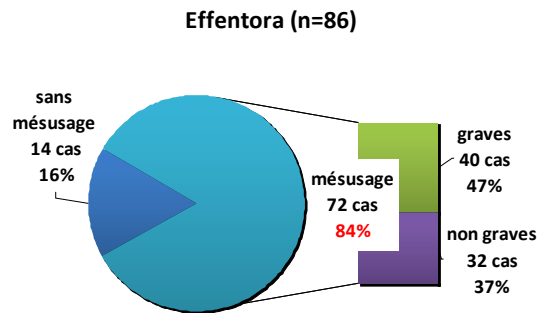


Figure 3 : Importance du mésusage parmi les cas d'effets indésirables rapportés sous Effentora® (n=86)

Concernant la spécialité Instanyl®, un nombre important des cas rapportés (48%) sont des cas avec au moins un mésusage identifié. Trente-trois pour cent de ces 24 cas avec mésusage sont des cas graves, ils représentent 16% des 50 cas signalés (fig 4).

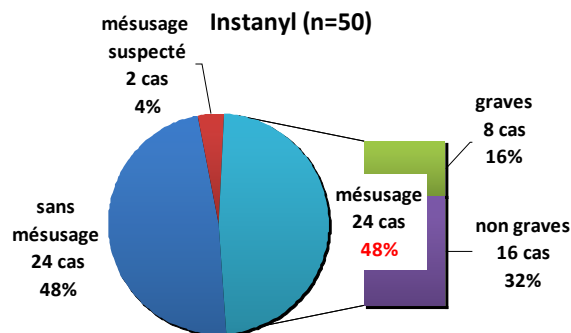


Figure 4 : Importance du mésusage parmi les cas d'effets indésirables rapportés sous Instanyl® (n=50)

## 2- Répartition des cas rapportés selon les périodes

Concernant la spécialité Actiq®, les pics observés pour les années 2010 et 2011 témoignent de la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance avec des cas rapportés par le laboratoire. Les cas rapportés sur la période 2002 à 2009 sont uniquement des cas rapportés par les réseaux des CRPV et CEIP : pour ces cas nous constatons une augmentation constante, en particulier des cas avec mésusage.

Concernant la spécialité Abstral®, à nouveau le faible nombre de cas rapportés ne permet pas d'observer la moindre tendance à une augmentation ou non des cas signalés par rapport au début de commercialisation.

Concernant la spécialité Effentora®, une augmentation constante des cas rapportés est constatée, en particulier avec des mésusages, cette augmentation est parallèle à l'augmentation du nombre de patients estimés.

Concernant la spécialité Instanyl®, il n'est pas constaté d'augmentation progressive des cas rapportés.

## 3- Répartition des cas rapportés selon le sexe

Pour Actiq®, Abstral®, Effentora®, les femmes sont plus représentées que les hommes pour les cas d'effets indésirables rapportés. Par contre, les hommes et les femmes sont concernés dans la même proportion par au moins un mésusage.

Pour Instanyl®, à l'inverse des autres spécialités, les hommes sont plus représentés pour les cas d'effets indésirables rapportés. Ils sont également plus concernés par un ou plusieurs mésusages (57% des hommes versus 40% des femmes).

#### 4- Répartition des cas rapportés selon l'âge

Concernant Actiq<sup>®</sup>, l'âge est renseigné pour 103 des 116 cas rapportés. Toutes les classes d'âge sont représentées, toutefois aucun cas pédiatrique n'a été rapporté. Le mésusage est fortement représenté dans chaque classe d'âge (à noter que les cas avec mésusage représentent la quasi-totalité des cas).

Concernant Abstral<sup>®</sup>, l'âge est renseigné pour 7 des 11 patients. Les classes d'âge concernées vont de 40 à 80 ans. Une interprétation est difficile au regard des faibles effectifs.

Concernant Effentora<sup>®</sup>, l'âge est renseigné pour 69 des 86 cas rapportés. Toutes les classes d'âge sont représentées et toutes sont concernées, pour une part importante, par au moins un mésusage. Aucun cas pédiatrique n'a été rapporté.

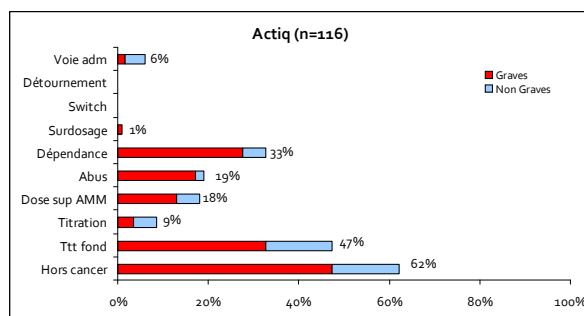
Concernant Instanyl<sup>®</sup>, l'âge est renseigné pour 32 des 50 cas rapportés. Aucun cas pédiatrique n'a été rapporté même si la classe des moins de 20 ans est également concernée. Les classes d'âge de 30 à 50 ans et de 70 à 80 ans sont les plus concernées par des mésusages.

#### 5- Fréquence des différents types de mésusages

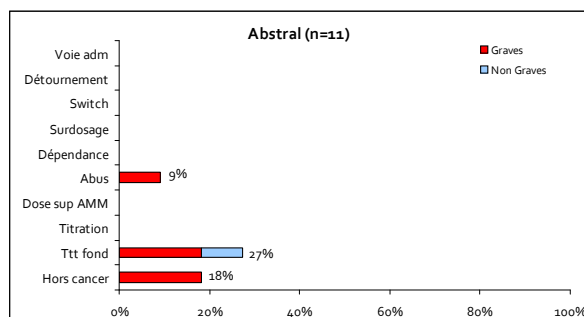
Les différents types de mésusages identifiés sont les suivants :

- une indication hors AMM
- un traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant
- un non respect du protocole de titration
- une dose supérieure à celle recommandée par l'AMM
- un abus
- une dépendance
- un surdosage
- un switch incorrect entre 2 formes de fentanyl à action rapide
- un détournement
- une modification de la voie d'administration.

Pour Actiq<sup>®</sup>, on retrouve plus de 60% d'indications hors AMM (n=72), viennent ensuite l'absence de traitement de fond opioïde puis la pharmacodépendance qui concernent respectivement 47% (n=55) et 33% (n=38) des cas rapportés. Parmi ces 38 cas de dépendance, on retrouve pour 74% des cas (n=28), une prescription hors AMM et on a noté 26% d'hospitalisation pour sevrage (n=10).

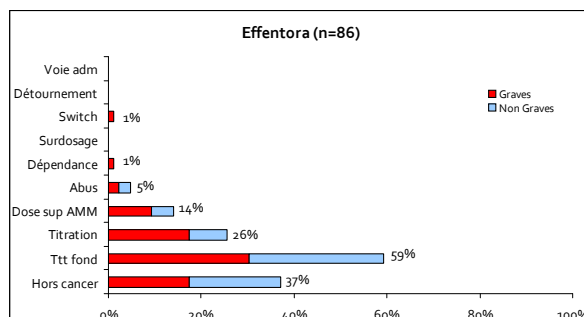


Pour Abstral<sup>®</sup>, une fois de plus, le faible nombre de cas ne permet aucune conclusion.

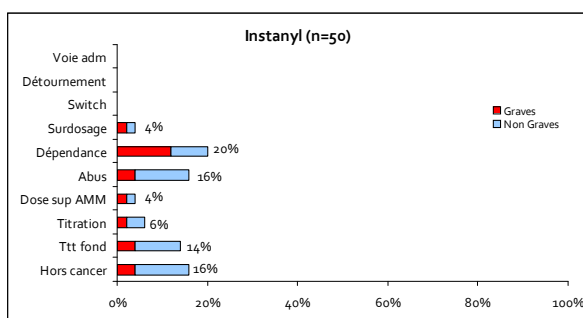




Pour Effentora<sup>®</sup>, de même que pour Actiq<sup>®</sup>, on retrouve essentiellement des problèmes de traitement de fond et d'indications hors AMM, représentant respectivement 59% (n=51) et 37% (n=32) des cas rapportés. Notons 1 cas de switch avec Actiq<sup>®</sup> : passage de 200 µg à 200 µg.



Pour Instanyl<sup>®</sup>, concernant les 7 types de mésusages relevés, on retrouve une plus forte proportion de cas non graves comparée aux autres spécialités. Une dépendance concerne 20% (n=10) des patients pour lesquels un cas a été signalé de même qu'un abus concerne 16% (n=8) de ces patients. Seuls 2 patients parmi les 10 dépendants ont une prescription hors AMM, de même pour un seul patient sur les 8 qui abusent. La dépendance est très rapidement installée pour quelques cas (entre 1 et 4 mois).



## 6- Focus sur les indications hors AMM

### 6.1 – Quelles sont-elles ?

Lorsque les patients sont non cancéreux ou traités pour des douleurs non cancéreuses on retrouve très fréquemment, parmi les indications précisées, des prescriptions pour douleurs musculosquelettiques ou neurologiques.

- Actiq<sup>®</sup> : 72 cas d'indications hors AMM
  - 28% douleurs musculosquelettiques
  - 22% douleurs neurologiques
  - 18% escarres ou soins

Les 2 derniers PSUR pour Actiq<sup>®</sup> (nov 2008 – oct 2010), rapportent que les prescriptions pour douleurs musculosquelettiques représentent jusqu'à 50% des prescriptions hors cancer et celles pour douleurs neurologiques jusque 17% (migraines 10%).

- Abstral<sup>®</sup> : 2 cas d'indications hors AMM
  - Maladie de Cacchi-Ricci
  - Stomatocytose à hématies déshydratées
- Effentora<sup>®</sup> : 32 cas d'indications hors AMM
  - 19% douleurs neurologiques
  - 12,5% douleurs musculosquelettiques
  - 12,5% escarres ou soins
  - 6% migraines

Le dernier PSUR pour Effentora<sup>®</sup> (oct 2010 – mars 2011) rapporte que les prescriptions pour douleurs musculosquelettiques représentent 30% des prescriptions hors cancer.

- Instanyl<sup>®</sup> : 8 cas d'indications hors AMM
  - 2 cas hernie discale
  - 2 cas prophylaxie soins
  - 4 cas divers dont
    - 1 cas douleurs dentaires
    - 1 cas migraine OPH

## **6.2 – A quels autres mésusages sont-elles associées ?**

Une très forte proportion des patients qui reçoivent une forme orale ou nasale de fentanyl pour une indication hors AMM ne bénéficient pas de traitement de fond opioïde ou ce traitement est insuffisant.

- Actiq<sup>®</sup> : 72 cas d'indications hors AMM
  - 60% ttt de fond insuffisant ou inexistant
  - 39% dépendance
  - 22% abus
  - 17% dose sup. AMM
- Abstral<sup>®</sup> : 2 cas d'indications hors AMM
  - 1 cas d'abus
- Effentora<sup>®</sup> : 32 cas d'indications hors AMM
  - 81% ttt de fond insuffisant ou inexistant
  - 22% erreur de titration
- Instanyl<sup>®</sup> : 8 cas d'indications hors AMM
  - 3 cas avec ttt de fond insuffisant ou inexistant
  - 2 cas de dépendance
  - 1 cas d'abus

## **7- Effets indésirables**

Parmi les classes organes les plus représentées, on retrouve les lésions et les complications liées aux procédures (le plus fréquemment erreurs de prescription telles que prescription hors AMM, dose supérieure à celle recommandée par l'AMM, absence de traitement de fond...), mais aussi les affections psychiatriques, les troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Le CRPV de Nancy a fait l'analyse des effets indésirables (EI) en fonction d'un mésusage ou non et en fonction de la gravité des cas. Concernant les spécialités Actiq<sup>®</sup> et Effentora<sup>®</sup>, le profil est le même à savoir que l'on retrouve plus d'EI graves avec mésusage que d'EI graves sans mésusage et d'EI non graves avec mésusage dans les SOC suivants :

- lésions liées aux procédures : il s'agit pour la quasi-totalité des cas d'erreurs de prescription
- affections psychiatriques : il s'agit essentiellement de cas de dépendance et de mésusage intentionnel
- troubles généraux et au site d'administration : les EI rapportés sont une inefficacité et des atteintes dentaires
- affections gastro-intestinales : à type de nausées et/ou vomissements pour la plupart des cas.

## **En conclusion**

L'ensemble des données indique une forte proportion de mésusages parmi les cas rapportés (Actiq<sup>®</sup> 90%, Effentora<sup>®</sup> 84%, Instanyl<sup>®</sup> 48%), la grande majorité des cas relevant d'un ou plusieurs types de mésusages. Il est indispensable de lutter contre ces prescriptions hors AMM qui sont les mésusages les plus fréquemment rapportés, qu'il s'agisse de prescriptions hors indications cancéreuses ou sans traitement de fond opioïde concomitant ou insuffisant.

Il s'avère donc nécessaire de mieux informer les prescripteurs des mésusages relevés en nombre et de leur rappeler les conditions de prescription de ces spécialités.

Une remarque concernant Abstral<sup>®</sup> : le faible effectif des cas recensés malgré des chiffres de vente en progression rend toute interprétation difficile. Au vu des chiffres de vente en constante augmentation, l'hypothèse d'une sous-notification est avancée.

## B- Données de l'EGB concernant le Fentanyl formes transmuqueuses

### 1. Objectifs

Ce travail a pour but d'étudier les modalités d'utilisation des formes trans-muqueuses du fentanyl (ACTIQ<sup>®</sup>, ABSTRAL<sup>®</sup>, EFFENTORA<sup>®</sup>, INSTANYL<sup>®</sup>) à partir des données de l'assurance maladie (EGB) de janvier 2009 à juillet 2011, en utilisant les indicateurs développés par l'assurance maladie et le réseau des CEIP.

### 2. Méthodes

#### 2.1. Sélection des patients

Tous patient est considéré comme débutant un traitement de fentanyl trans-muqueux lorsqu'il ne perçoit pas de remboursement pour la même spécialité dans l'année précédente.

Seuls les patients incidents nouvellement traités (bénéficiant d'au moins un remboursement d'un traitement de fentanyl trans-muqueux à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2009) ont été retenus pour participer à l'étude, soit finalement 424 patients.

#### 2.2. Données disponibles et utilisées

\* Données démographiques : ce sont l'âge, le sexe et le lieu de résidence regroupés en 6 régions (DOM-TOM, nord-est, nord-ouest, sud-est, sud-ouest et Ile-de-France).

\* Données liées à l'exécution du traitement par un professionnel de santé : elles concernent le mode d'exercice (libéral ou hospitalier) du prescripteur, s'il est le médecin traitant ou non (si exercice libéral) et la spécialité médicale qu'il exerce (si libéral). Celle-ci n'est pas ou peu renseignée pour les praticiens exerçant dans un établissement de soins.

Les dates et nombre de consultations médicales permettent le suivi médical au cours du temps du patient. Le nomadisme médical peut être obtenu à partir du nombre de prescripteurs différents consultés (>4) au cours du traitement pour se procurer le médicament.

\* Données liées à la délivrance du produit : les dates de remboursement (=délivrances) permettent de déterminer le délai moyen entre 2 délivrances pour chaque patient. Les quantités délivrées sont calculées à chaque délivrance. Ces quantités peuvent être exprimées en nombre de Defined Daily Dose (DDD), qui est le produit de la DDD (définie par l'OMS) par la quantité délivrée pour chaque dispensation officinale. La quantité et le nombre de DDD cumulés sont obtenus en additionnant les quantités et nombre de DDD délivrés pour chaque patient au cours du traitement.

Par analogie, le nomadisme pharmaceutique est obtenu par la présence de plusieurs pharmacies pour obtenir le même traitement au cours du temps. Il se définit par la présence de plus de 4 professionnels durant le traitement.

La durée de traitement correspond à la différence de temps entre la première et dernière délivrance.

\* Données médicales : la présence d'une affection de longue durée appartenant à la liste des 30 pathologies bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur (ALD30) pour les pathologies tumorales avant et au cours d'un traitement par fentanyl trans-muqueux a été retenue.

*La prise en compte des ALD30 nécessite plusieurs précautions :*

*- Le délai d'obtention pour une ALD30 spécifique peut être très long et donc cette ALD30 peut ne pas être intégrée dans l'EGB au moment de l'étude (non prise en compte comme antécédent médical). Nous avons donc étendu la présence d'une ALD30 tumorale avant et 1 an après initiation du fentanyl comme variable « antécédent de pathologie tumorale ». De même lorsqu'un patient bénéficie de plusieurs ALD30, celles-ci peuvent être regroupées sous une ALD définie comme « polypathologie ».*

\* Utilisation hors AMM : la proportion de patients bénéficiant d'une ALD30 pour tumeurs malignes primitives (code classification CIM-10 de C00 à C80), tumeurs primitives hématopoïétiques (C81 à C96), les tumeurs *in situ* (D00 à D09) et tumeurs à évolution imprévisible (D37 à D48) a été estimée.

La présence, le nombre de délivrances et le nombre de DDD cumulés d'un traitement analgésique aux opiacés (hydromorphone, oxycodone, dihydrocodéine et sels de morphine, par voie orale, intraveineuse ou sous-cutanée) antérieurs au traitement par fentanyl trans-muqueux ont également été collectés.

### 3. Résultats

#### - Population

Le taux d'incidence d'exposition à un traitement par fentanyl trans-muqueux estimé est de 23,7/100.000 sujets affiliés au régime général en 2009 et de 35,9/100.000 en 2010, soit une augmentation de +51,5%. Cette augmentation est expliquée par l'arrivée des nouvelles formes pharmaceutiques mises à disposition en 2009 et 2010. En revanche, le taux d'incidence d'exposition à un traitement d'Actiq<sup>®</sup> diminue entre 2009 et 2010 (-24,7%).

#### - Caractéristiques démographiques

L'âge moyen des patients traités est de 66±17 ans, dont 58% sont des femmes. L'âge moyen n'est pas différent entre les hommes et les femmes.

L'utilisation du fentanyl trans-muqueux diffère selon la localisation géographique, moins utilisé dans les DOM-TOM et en Ile-de-France et plus largement utilisé dans le sud-ouest et le sud-est. Cette différence est probablement expliquée par un âge plus élevé et une incidence plus élevée des pathologies d'origine tumorale dans le sud de la France.

#### - Caractéristiques liées aux modalités de prescriptions

Les modalités de prescriptions lors de la primo-prescription puis celles des consultations au cours du traitement ont été différenciées.

Parmi les patients sélectionnés, 76,6% des primo-prescriptions proviennent d'un médecin exerçant en mode libéral. Parmi ces primo-prescriptions libérales, 88% proviennent de la médecine générale dont 68,6% du médecin traitant et près de 7% d'un médecin spécialisé en oncologie ou radiothérapie.

Au cours du traitement, la proportion de prescriptions provenant de prescripteurs exerçant en libéral augmente légèrement et représente 81% des prescriptions de fentanyl. Parmi celles-ci, la médecine générale ne représente plus que 73% des prescriptions, l'oncologie 3,4% au profit d'une plus grande proportion d'autres spécialités médicales (psychiatrie 1,6%, gastro-entérologie 0,7%, médecine interne, pneumologie et rhumatologie).

Le nombre moyen de prescripteurs différents au cours du traitement est de 1,2 ±0,5 mais sans aucun nomadisme médical.

#### - Caractéristiques liées aux modalités de délivrance du traitement

Près de 8% des patients ayant débuté un traitement par une forme de fentanyl trans-muqueux, auront une autre forme pharmaceutique de fentanyl sans interruption de traitement. Il n'existe pas de nomadisme pharmaceutique pour se procurer ce traitement, ce qui se traduit par une moyenne de pharmacies qui délivrent le traitement par patient de 1,1±0,5.

Le temps d'exposition à un traitement de fentanyl, quelle que soit la forme pharmaceutique donnée, est courte puisque 74,3 % des patients auront une durée de traitement estimée à moins de 1 mois (soit une seule délivrance). Cette proportion est proche de 90% lorsque le temps de traitement estimé est de moins de 2 mois, ce qui représente entre 2 et 4 délivrances, le délai médian entre deux délivrances étant de 15 jours. Seulement 5% des patients ont un traitement de plus de 6 mois (plus de 10 délivrances).

Le nombre médian de DDD cumulé au cours du traitement dans cet échantillon est de 14 (intervalle interquartile : 5 – 40).

#### - Caractéristiques médicales et médicamenteuses des patients traités : utilisation hors AMM

	<b>Total n=424</b>
Présence d'une ALD30 pathologie tumorale, % (n)	49,1(208)
Présence d'une autre ALD30, % (n)	21,0 (89)
Antécédents de traitement analgésique opiacé, % (n)	80,7 (342)

La présence d'une ALD30 concernant une pathologie tumorale est retrouvée chez près de 50% des patients traités. La présence d'une autre ALD30 représente 21% des patients traités. Parmi les patients bénéficiant d'une ALD30 pathologie tumorale, 17% présentent au moins une autre ALD30 associée. Parmi ceux sans ALD30 correspondant à une pathologie tumorale, 25% ont au moins une autre affection ALD30. Les principales ALD30 associées concernent la présence d'une pathologie rhumatologique chronique, d'un diabète, d'une hypertension artérielle et d'épisodes dépressifs.

Près de 20% des patients traités par du fentanyl n'ont pas bénéficié de traitement analgésique opiacé (analgésiques morphiniques *per os*, fentanyl transdermique, morphine IV) au moins 18 mois auparavant.

#### 4. Conclusion

Les données actuelles de l'assurance maladie montrent l'intérêt de surveiller ces traitements.

Le profil d'utilisation en conditions réelles d'utilisation du fentanyl transmuqueux à partir des données de l'assurance maladie ne montre pas de différences entre les formes pharmaceutiques.

Un patient sur 5 débute un traitement de fentanyl transmuqueux sans antécédents de traitement analgésique opioïde et 50% seulement des patients présentent une ALD30 pour une pathologie tumorale.

Plus de 80% des patients n'ont qu'une seule délivrance et 90% d'entre eux ont une durée de traitement estimée de moins de 2 mois, dont près de 10% vont bénéficier de plusieurs fentanyl transmuqueux successifs.

### **Commentaires de la CNSP**

Il ressort des données présentées ci-dessus une proportion non négligeable de mésusages (indication hors-AMM, absence de traitement de fond opiacé, problème de titration). Environ 20% des patients traités seraient naïfs aux opiacés. Le rapporteur précise que, pour un même patient, il peut exister plusieurs mésusages possibles et que chaque type de mésusage a été analysé séparément pour les 4 spécialités étudiées.

Compte tenu de la toxicité importante du fentanyl, cette proportion importante de mésusages inquiète les membres de la CNSP. Il serait intéressant de savoir si la mortalité est plus élevée ou non chez les patients non cancéreux traités par fentanyl. En réponse à une interrogation d'un membre de la CNSP, la proportion d'Affection de Longue Durée (ALD) ne serait pas un critère pertinent à retenir pour l'étude réalisée à partir des données de l'EGB. En effet, tous les patients ayant un cancer n'ont pas systématiquement une ALD et inversement.

Par ailleurs, aucun cas d'intoxication accidentelle pédiatrique n'a été rapporté. Le rapporteur rappelle que les conditionnements primaires ou secondaires sont « child-proof » limitant ainsi le risque d'intoxication accidentelle chez l'enfant.

Les membres de la CNSP souhaitent que le suivi national soit malgré tout renforcé en associant le réseau de toxicovigilance afin de suivre de manière plus étroite le risque d'intoxication accidentelle pédiatrique.

Enfin, l'Afssaps informe la CNSP qu'un Plan de Gestion des Risques européen devrait être mis en place en 2012. En outre, la spécialité Pefcent®, solution pour pulvérisation nasale sera commercialisée très prochainement en France ; elle fera l'objet du même suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance que pour les trois autres spécialités.

### **Avis de la CNSP**

La CNSP propose :

- **de maintenir la surveillance renforcée de ces spécialités,**
- **de saisir le réseau de toxicovigilance afin de disposer de leurs données concernant les intoxications pédiatriques,**
- **de rappeler le bon usage de ces spécialités aux médecins et aux pharmaciens,**
- **d'informer les professionnels de santé y compris les chirurgiens dentistes des atteintes buccales et dentaires pouvant survenir avec les formes comprimés et les ORL des atteintes nasales pouvant survenir avec les formes nasales,**
- **de sensibiliser l'Assurance maladie à l'usage hors l'AMM de ces spécialités.**

## 6. BILAN DU SUIVI NATIONAL DE LA METHADONE (SIROP ET GELULE) APRES 3 ANS DE COMMERCIALISATION DE LA METHADONE GELULE

La mise sur le marché de la méthadone sous forme gélule en avril 2008 a été accompagnée de la mise en place :

- d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) par le laboratoire, visant à minimiser les risques de décès et surdosage, intoxication accidentelle en particulier chez l'enfant, abus, usage détourné et trafic ;
- d'un suivi national par l'Afssaps *via* les réseaux d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance. Ce suivi a été placé sous la responsabilité du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et le Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) de Marseille.

Depuis le début de la commercialisation des gélules de méthadone, le bilan du suivi renforcé des 2 formes de méthadone (sirop et gélule) est présenté chaque année aux différentes Commissions concernées siégeant à l'Afssaps : Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, Commission nationale de pharmacovigilance et Commission d'AMM.

- A l'issue du bilan du suivi à un an, l'Afssaps a considéré que, compte tenu du nombre limité de patients sous gélules après un an de mise à disposition de cette forme, le recul était insuffisant pour assouplir les conditions de prescription de la gélule. L'Agence a décidé de maintenir le dispositif de surveillance dans les mêmes conditions.
- Le bilan de suivi à 2 ans a été globalement rassurant concernant le détournement et le mésusage de la méthadone. Toutefois, plusieurs cas d'intoxication accidentelle chez l'enfant ont été rapportés par le réseau de toxicovigilance. Ils auraient été liés dans la majorité des cas, au fait que les patients ont enlevé les gélules de leur emballage sécurisé, ou ouvert à l'avance les flacons de sirop munis d'un bouchon sécurisé. En outre, plusieurs cas graves d'interaction entre méthadone et naltrexone ont été rapportés également par le réseau de pharmacovigilance et le laboratoire ;

Compte tenu de ces données, l'Afssaps a décidé d'assouplir les conditions de prescription de la méthadone gélule, sous réserve de l'engagement du laboratoire à mettre en place des actions complémentaires de minimisation du risque afin de limiter encore plus le risque d'intoxication pédiatrique.

Ainsi, depuis septembre 2011, il n'y a plus d'obligation de renouvellement semestriel par un médecin exerçant dans un centre spécialisé (CSAPA et services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes).

Il est rappelé toutefois que la gélule de méthadone n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par méthadone mais en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. L'instauration d'un traitement par la méthadone doit toujours faire l'objet d'une prescription initiale par un médecin exerçant en centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Comme demandé par l'Afssaps, la modification du cadre de prescription et de délivrance des gélules de méthadone a été accompagnée par un renforcement de l'information envers les professionnels de santé et les patients sur le risque d'interaction entre la naltrexone et la méthadone et le risque d'intoxication accidentelle pédiatrique en soulignant la nécessité d'informer les patients sur ce danger et sur le risque de déconditionner à l'avance les gélules ou d'ouvrir à l'avance les flacons :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice et l'étiquetage des conditionnements concernant le sirop et la gélule ont été modifiés ;
- Un courrier concernant la méthadone (sirop et gélule) a été envoyé en octobre 2011 aux professionnels de santé ;
- Le courrier destiné aux patients a été modifié en incluant un visuel adapté en fonction de la forme de méthadone (sirop et gélule) afin de mieux les sensibiliser sur le risque d'intoxication pédiatrique.

Le CEIP de Marseille présente le 3<sup>ème</sup> bilan du suivi d'addictovigilance des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné : ce bilan couvre la troisième année de commercialisation et le début de la quatrième année de commercialisation. Cette présentation est complétée par une synthèse faite par le représentant du réseau de toxicovigilance sur les intoxications accidentelles pédiatriques depuis avril 2008 à octobre 2011.

### - Données du réseau d'addictovigilance

Le suivi d'addictovigilance d'avril 2008 à septembre 2011 a été réalisé à partir des sources d'informations suivantes :

- Données issues des Notifications Spontanées (NoTS) des cas d'abus et d'usage détourné issues des différents réseaux (CEIP, CRPV, CAP) et du laboratoire ;
- Données issues des enquêtes pharmacoépidémiologiques du réseau des CEIP-A (OPPIDUM<sup>2</sup>, OPEMA<sup>3</sup>, OSIAP<sup>4</sup>, DRAMES<sup>5</sup>)
- Données issues de l'Assurance maladie, de l'OFDT et des forums de discussion
- Données issues des Notifications spontanées

Les principaux motifs de notification sont en lien avec un nomadisme, une obtention illégale, une prise en dehors d'un contexte médical, une administration par « sniff » ou par injection, une prise occasionnelle chez un sujet naïf, une prise en grande quantité. A noter que dans certains cas, il y a eu nécessité d'une prise en charge (SAMU et/ou urgence et/ou réanimation).

- Bilan à 3 ans de commercialisation

Cent neuf cas de suspicion ou cas avérés d'abus et d'usage détourné concernant les deux formes galéniques ont été collectés entre avril 2008 et mars 2011 :

- Avril 2008 – avril 2009 : 40 cas (10 pour la forme gélule / 30 pour la forme sirop) ;
- Avril 2009 – mars 2010 : 33 cas (11 pour la forme gélule / 23 pour la forme sirop) ;
- Avril 2010 – mars 2011 : 36 cas (7 pour la forme gélule / 18 pour la forme sirop/ 10 non précisé/ 1 méthadone comprimé belge).

Le tableau ci-dessous présente la synthèse des données de suivi couvrant la période d'avril 2008 à mars 2011 :

	<b>Méthadone gélule®</b>	<b>Méthadone sirop®</b>
<b>Nombre de cas</b>	28	71
<b>Sexe ratio H/F</b>	23/5	58/13
<b>Obtention</b>		
- Prescription médicale	7	19
- Don/deal	9	31
- Vol	2	2
<b>Voie</b>		
- Orale	16	61
- IV	2	10
- Sniff	10	
<b>Association avec Substances psychoactives ou alcool</b>	9	38
<b>Confirmations biologiques (terminées ou en cours)</b>	5	18

Il est à souligner que pour la 3<sup>ème</sup> année, il a été collecté 10 notifications pour lesquelles la forme de méthadone n'a pas pu être précisée.

Concernant la forme gélule (n=28 notifications), il y a eu dans 9 cas, un signalement de don ou deal et dans 2 cas, un signalement de vol. Il y a eu une tentative de « sniff » dans 7 cas et 2 tentatives d'injection par voie intraveineuse.

Concernant la forme sirop (n=71 notifications), il y a eu un signalement d'un « deal » ou d'un don dans 31 cas et d'un vol dans 2 cas. Il y a eu un signalement d'administration par voie intraveineuse dans 10 cas.

<sup>2</sup> OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur utilisation médicamenteuse

<sup>3</sup> OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

<sup>4</sup> OSIAP : Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible

<sup>5</sup> DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

- Bilan de la première moitié de la 4<sup>ème</sup> année de commercialisation

Sur la période de mars 2011 à septembre 2011, il y a eu 17 nouveaux cas (7 cas gélules, 5 cas sirops, 5 cas pour lesquels la forme n'a pas pu être précisée). A noter sur les 7 signalements concernant la gélule, il y a eu deux signalements d'obtention par don/deal, un signalement d'obtention par vol et quatre signalements de sniff.

- Focus sur les cas de décès issus des notifications spontanées (hors DRAMES)

Un focus sur les cas de décès collectés par les trois réseaux de vigilance et le laboratoire a été réalisé. Les cas de décès recueillis dans le cadre de l'enquête DRAMES ne sont pas analysés ici (cf. *paragraphe Enquête DRAMES ci-dessous*)

- Lors de la 1<sup>ère</sup> année de suivi, quatre décès ont été notifiés : 2 avec la forme gélule et 2 avec la forme sirop. A noter que parmi ces 4 cas, il y a eu au moins un sujet naïf à la méthadone et au moins deux sujets ont obtenu de manière illégale la méthadone.
- Lors de la 3<sup>ème</sup> année de suivi, cinq cas de décès ont été notifiés : 4 avec la forme gélule et 1 avec la forme sirop. Parmi les sujets décédés, au moins 1 d'entre eux étaient naïfs à la méthadone et au moins d'eux d'entre eux avaient obtenu illégalement la méthadone.

- Données issues des enquêtes pharmacoépidémiologiques du réseau des CEIP-A

- o Enquête OSIAP

Sur la période de 2008 à mai 2011, il y a eu 15 ordonnances suspectes comportant la méthadone (2008 : 4 cas ; 2009 : 5 cas ; 2010 : 5 cas ; 2011 : 1 cas). A noter que 6/10 ordonnances étaient sécurisées. Concernant les critères d'identification on retrouve : 1 modification, 1 posologie inadéquate, 1 écriture différente, 6 prescriptions non-conformes, 1 incohérence, 3 falsifications, 5 chevauchements.

- o Enquête OPPIDUM

De 2008 à 2010, la part de méthadone gélule a évolué de 10,5% en 2008, 19,6% en 2009 à 24,5% en 2010. Durant l'enquête d'octobre 2010, si on compare les sujets sous protocole Méthadone sirop *versus* ceux sous Méthadone gélule, il ressort qu'ils ont en moyenne 33,7+-8,4 ans *versus* 36,7+-8,4 ans, qu'ils sont 83% à avoir un logement stable *versus* 91%. Cinq pour cent d'entre eux ont obtenu la Méthadone sirop illégalement *versus* 1% pour la Méthadone gélule. Enfin 21% d'entre eux ont signalé avoir consommé de l'héroïne la semaine précédente *versus* 10% pour les sujets sous Méthadone gélule. Enfin, durant l'enquête 2010, il y a eu un signalement d'inhalation de méthadone et un signalement de sniff. Concernant les données évolutives 2010 *versus* 2008 de la Méthadone gélule, il semble que le profil des sujets consommant la méthadone gélule a évolué depuis 2008 (proportion de sujets ayant un logement stable et une activité professionnelle moins importante, plus de sujets en grande précarité, plus de sujets ayant signalé une consommation associée de cocaïne et / ou héroïne).

- o Enquête OPEMA

De 2009 à 2010, la part de méthadone gélule a évolué de 26 % en 2009 à 36% en 2010. Durant l'enquête de novembre 2010, si on compare les sujets consommant la Méthadone sirop *versus* ceux la Méthadone gélule il ressort qu'ils ont en moyenne 33,6+-7,8 ans *versus* 35,4+-7,6 ans, qu'ils sont 59% à avoir une activité rémunérée *versus* 55%. 5,6% d'entre eux ont obtenu la Méthadone sirop illégalement *versus* aucun pour la Méthadone gélule. Enfin, dans les deux groupes, 8% des sujets ont également une consommation actuelle d'héroïne. A noter, un sniff de la méthadone gélule en 2010.

- o Enquête DRAMES

Durant l'enquête 2008, 217 décès étaient directement liés au produit. La Méthadone a été retrouvée dans les analyses de 64 décès (soit 29% des décès). Parmi ces décès, dans 8 cas la Méthadone a été retrouvée seule (plus ou moins alcool) et dans 58 cas la méthadone était en association (autres produits psychotropes licites ou illicites). A noter que dans au moins 11 décès, le sujet était naïf. Durant l'enquête DRAMES 2009, 260 décès étaient directement liés au produit. La Méthadone a été retrouvée dans les analyses de 68 décès (soit 26% des décès). Parmi ces décès, dans 25 cas la Méthadone a été retrouvée seule et dans 43 cas la méthadone était en association. A noter que dans 8 décès le sujet était naïf. Durant l'enquête DRAMES 2010, 283 décès ont été collectés, dont 29 sont indirectement liés à des substances psychoactives. La Méthadone a été retrouvée dans les analyses de 99 décès (soit 38,9% des décès) directement liés à des substances. Parmi ces décès, dans 7 cas, la Méthadone a été retrouvée seule et dans 81 cas la méthadone était en association. A noter que dans 7 décès le sujet était naïf.



- Autres données disponibles

o Données de l'Assurance Maladie

Il ressort que l'indicateur de polyprescription est de 1,8% pour toutes formes confondues (c'est-à-dire que 1,8% de la quantité totale délivrée serait obtenu par polyprescription) à partir des bases de données de l'assurance maladie de PACA et Corse et de 1,2% à partir des bases de données de l'assurance maladie de la région Rhône-Alpes.

o Données TREND de l'OFDT

D'après les données du rapport TREND (2007-2009), concernant la méthadone il est rapporté :

- « une disponibilité au marché au noir qui augmente lentement sans trafic organisé : la méthadone est disponible sur le marché, davantage à Paris qu'ailleurs mais le trafic ne s'est nulle part organisé ou professionnalisé. Il s'agit toujours de patients réellement en traitement de substitution qui économisent une partie de celui-ci pour faire du troc, dépanner ou revendre un peu.. »
- « les auto-substitutions préalables au traitement, une pratique qui progresse : Déjà signalées à Lille et plus marginalement à Paris en 2006, les prises de méthadone en auto substitution, le plus souvent préalable à la demande d'un véritable traitement est une pratique qui s'installe à Lille, à Metz, à Bordeaux et plus ou moins présente à Paris »
- Concernant la méthadone gélule : « Les observateurs relayent notamment un mécontentement des médecins de ville et de leurs patients jugeant le cadre de prescription trop contraignant... Actuellement, seul le site de Metz signale la présence de méthadone gélule sur le marché parallèle ce qui permet déjà des usages en auto-substitution ».

o Données des forums de discussion

Concernant la forme gélule, il est retrouvé sur les forums peu de données sur un éventuel détournement (deal, détournement de la voie d'administration). En revanche, certains sujets relatent sur les effets qui ne seraient pas les mêmes avec la forme gélule que la forme sirop (« effets plus ou moins rapides de la forme gélule selon les usagers). D'autres sujets relatent un retour au sirop (car attachement sirop, problème de tolérance à la forme gélule).

**En conclusion, les informations disponibles via les différents outils et sources de données disponibles montrent des chiffres stables de mésusage alors que la forme gélule est plus utilisée en 2011 qu'en 2008 et donc plus accessible.**

**Néanmoins des tentatives récentes de sniff de la gélule, son implication dans des décès ainsi que l'utilisation par des sujets naïfs incitent à poursuivre sa surveillance, a fortiori dans un contexte d'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance.**

- **Données du réseau de toxicovigilance sur les cas d'intoxications accidentelles pédiatriques**

Au total, 46 cas d'intoxication liés à la consommation accidentelle de méthadone (sirop et gélule) ont été colligés par le CAP-TV de Marseille entre avril 2008 et octobre 2011.

- **Comparaison des intoxications pédiatriques en fonction de la forme galénique**

Le tableau ci-dessous présente la synthèse des cas d'intoxications pédiatriques en fonction de la forme galénique et les principales caractéristiques associées :

<b>Intox pédiatriques</b>	<b>Méthadone gélule</b>	<b>Méthadone sirop</b>	<b>Total</b>
n	19	27	46
Sex-ratio M/F	0.9	0.7	0.8
Age médian (mini / maxi)	2 ans (10 mois / 4 ans)	2.5 ans (1 / 15 ans)	2.3 ans (1 / 15 ans)
Dose supposée ingérée médiane (mini / maxi)	30 mg (1 / 180 mg)	18 mg (1 / 60 mg)	22 mg (1 / 180 mg)

Le tableau ci-dessous présente les circonstances selon lesquelles les intoxications accidentelles sont survenues :

	Gélules n = 19	Sirop n = 27	Total n = 46
Produit accessible	18 gélules hors blister	12 flacons déjà ouverts 8 flacons ouverts par l'enfant	38
Autres circonstances	1 maltraitance	1 découverte du stock du père dealer 1 flacon trouvé ouvert dans un jardin public	3
Grands enfants ou adolescents	0	4 contextes de « jeu » 1 erreur thérapeutique	5

Les gélules ont été systématiquement déconditionnées à l'avance à chaque fois à l'exception d'un cas pour lequel un acte de maltraitance a été rapporté. Quant au sirop, les flacons avaient été accessibles dans 20 cas et avaient été préalablement ouverts dans 12 cas.

La gravité des observations a été évaluée selon le système reconnu au niveau international PSS2 (Poisoning Severity Score 2) :

- PSS2 0 : pas d'intoxication
- PSS2 I : intoxication minimale
- PSS2 II : intoxication modérée
- PSS2 III : intoxication grave
- PSS2 V : intoxication mortelle

Les profils de gravité sont quasi-identiques avec les deux formes galéniques. Il est à souligner que dans la majorité des cas, la prise en charge immédiate des enfants par les services d'urgences (pédiatriques), liée à une réactivité immédiate des parents, a permis d'obtenir une bonne évolution clinique.

Toutefois, il est à souligner la survenue d'un décès avec la forme sirop : il s'agit d'une fillette de 4 ans ayant ingéré le contenu d'un flacon de 60 mg de sirop dans un contexte de grande détresse sociale avec prise en charge médicale tardive induite par le manque de réactivité de l'entourage.

La proportion d'intoxications pédiatriques liées à la consommation de méthadone provenant de la Belgique représente 25% des intoxications graves en France (3 cas avec une gélule belge et un cas avec un sirop belge).

Le risque d'intoxication pédiatrique est donc réel et nécessite le maintien d'une surveillance renforcée.

### **Commentaires de la Commission**

Le représentant de la Direction Générale de la Santé (DGS) informe la CNSP que les résultats de l'étude « Méthaville » sont attendus avant la fin du premier semestre 2012. Pour rappel, cette étude pilotée par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) a pour objectif principal, d'évaluer si l'élargissement de l'initiation de la méthadone en médecine de ville permet ou non de réduire les pratiques à risque de transmission du VHC. Cette évaluation repose sur la comparaison en termes d'équivalence, au recours à l'injection de drogues après un an de traitement, chez des patients dépendant aux opiacés ayant bénéficié de deux modes d'initiation distincts d'un traitement par la méthadone : médecine de ville *versus* centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST/CSAPA).

Les premiers résultats semblent ne montrer aucune différence significative entre les deux groupes de patients étudiés. En conséquence, à l'issue de cette étude, il est possible qu'une réflexion soit menée sur l'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance de la méthadone et les modalités de mise en œuvre.

Les membres de la CNSP soulignent que les médecins généralistes participant à l'étude Méthaville sont des médecins très bien formés dans la prise en charge des toxicomanes. Il existe vraisemblablement un biais de sélection pouvant avoir un impact sur les résultats.

Les données présentées ci-dessus montrent que le nombre de décès rapportés dans l'enquête DRAMES est en augmentation au fil des années. Il serait important de pouvoir mettre en perspective ces données avec

celles liées à la consommation de buprénorphine. De même, il serait important de pouvoir mettre en lumière le nombre de décès rapportés en fonction du nombre de patients traités.

Les membres de la CNSP considèrent cette évolution inquiétante. En outre, le nombre de patients sous méthadone a fortement augmenté depuis 2006 conduisant à un changement de son image et à une augmentation de son accessibilité sur le marché parallèle. Il est nécessaire de maintenir la surveillance renforcée de la méthadone (sirop et gélule).

Un des membres demande si la mesure proposée par la CNSP de mettre à disposition des usagers de drogues, le Narcan® (naloxone) en cas d'overdose d'opiacés sera mise en œuvre prochainement. La CNSP du 8 janvier 2009 avait en effet proposé la mise en place d'un protocole expérimental permettant d'étudier, dans le contexte français, l'intérêt d'un tel programme en termes d'efficacité et de sécurité. Il est rappelé que cette proposition a été soumise à plusieurs reprises à la DGS par l'Afssaps.

#### **Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes**

**La CNSP souhaite que la surveillance renforcée de la méthadone sous forme gélule et sirop soit maintenue.**

**Compte tenu du nombre important de cas d'intoxications pédiatriques impliquant, notamment, la méthadone belge (sirop et gélule), la Commission recommande également de se rapprocher des autorités sanitaires belges concernant la délivrance de méthadone à des patients français.**

## 7. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE LA PHENTERMINE

La phentermine est un composé amphétaminique, dérivé de la phényléthylamine. Elle est inscrite sur la liste des stupéfiants, à l'exception des préparations autres qu'injectables. En raison du développement d'un médicament associant phentermine/topiramate, l'Afssaps a demandé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Lyon d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de la phentermine quelle que soit sa voie d'administration.

### Identification de la substance

La phentermine est un anorexigène amphétaminique, dont la structure est très proche de l'amphétamine (elle possède un radical méthyle en alpha de l'azote, cette substitution lui conférant des effets centraux moindres).

### Pharmacologie

Stimulant du système nerveux central, la phentermine est un sympathomimétique indirect : elle augmente la libération de la noradrénaline et de la dopamine et inhibe leur recapture ; elle exerce peu d'action sur la sérotonine. Elle présente également une faible action inhibitrice de la mono-amine-oxydase (IMAO). Elle n'a pas d'action sympathomimétique directe, en particulier peu d'action sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub>.

### Pharmacocinétique

Son absorption gastro-intestinale est bonne et sa biodisponibilité élevée. Le pic plasmatique est atteint dans les 8 heures suivant l'ingestion et sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures. Son métabolisme est hépatique et implique les CYP450, conduisant à la formation de composé hydroxylés *p*-hydroxyphentermine et N-hydroxyphentermine (retrouvés de façon minoritaire dans les urines). L'élimination est urinaire, majoritairement sous forme inchangée (48% de la dose en 24 heures ; 84% en 72 heures). A noter que la phentermine est le principal métabolite (actif) de la méphentermine par déméthylation au niveau de l'azote.

### Toxicologie

Des études relativement anciennes ont investigué la neurotoxicité de la phentermine chez l'Animal. Les résultats obtenus sont évocateurs d'une atteinte des neurones dopaminergiques chez la Souris, voire d'une majoration par la phentermine de l'atteinte des neurones sérotoninergiques observée avec la fenfluramine. Chez le Rat, des doses plus élevées semblent nécessaires pour observer une déplétion en marqueurs de la transmission dopaminergique ou sérotoninergique.

Chez l'Homme, le tableau est dominé par des manifestations neuropsychiatriques (insomnie, nervosité, irritabilité, euphorie et épisodes psychotiques dans les cas sévères) et cardiovasculaires (tachycardie et élévation de la tension artérielle), majorées en cas de surdosage. Des atteintes valvulaires ont été rapportées lors de l'association avec la fenfluramine et attribuées à cette dernière. Quelques cas isolés néanmoins sont rapportés avec la seule phentermine.

La littérature médicale fait état de 7 décès au décours d'un traitement par phentermine, sans que ces derniers soient toujours bien décrits. Une poly-intoxication, une surdose et une myocardite aiguë sans autre information sont mentionnées. Enfin, les principales interactions médicamenteuses décrites concernent les IMAO, la fenfluramine et la fluoxétine.

### Potentiel d'abus et de dépendance

Les données animales sur l'activité locomotrice, l'auto-administration, la préférence de place conditionnée et les études de discrimination confirment son profil amphétaminique.

Chez l'Homme, ses effets subjectifs sont décrits comme proches de celui de l'amphétamine. Il n'est en revanche pas fait mention de *craving* ou de signes de sevrage chez des patients traités contre l'obésité. De tels troubles sont toutefois rapportés avec la méphentermine mésusée par voie injectable, de même que des abus à visée récréative. Neuf cas de mésusage (à visée amaigrissante) ou d'abus (à visée stimulante ou récréative) sont décrits dans la littérature avec la phentermine : les effets délétères sont dans la majorité des cas des épisodes psychotiques aigus.

Deux publications décrivent la présence, dans des proportions élevées, de la phentermine dans des échantillons biologiques prélevés en vue d'une recherche de stimulants amphétaminiques illicites (en 1979 aux Etats-Unis et en 2011 en Corée). L'hypothèse d'une utilisation de la phentermine en remplacement de ou en synergie avec des stimulants illicites est soulevée.

Enfin, un mésusage à visée stimulante (en particulier maintien de l'éveil) est décrit chez certaines catégories professionnelles (conducteurs routiers en Australie et aux Etats-Unis). Un mésusage à visée amaigrissante est probable mais difficile à évaluer.

En France, aucun cas de mésusage, d'abus ou de dépendance avec la phentermine n'a été rapporté auprès des réseaux d'addictovigilance ou de pharmacovigilance, vraisemblablement en rapport avec sa disparition du marché à la fin des années 80. En revanche, l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT)

fait état, en 2007 et 2009, d'échantillons de poudre généralement vendus comme du speed, contenant en réalité de la phentermine (seule ou associée à de l'amphétamine) ou de la méphentermine (associée à de la kétamine et de la m-chlorophénylpipérazine – mCPP-).

### **Mesure de contrôle national**

La phentermine est inscrite au tableau IV de la Convention de 1971 sur les psychotropes.

En France, les préparations injectables de phentermine sont inscrites sur la liste des stupéfiants tandis que les préparations autres qu'injectables sont inscrites sur la liste des psychotropes. Elle est interdite dans les préparations magistrales depuis 1995.

### **Utilisation thérapeutique et industrielle**

La phentermine est, depuis le début des années 2000, l'anorexigène le plus produit et le plus consommé dans le monde. Elle est utilisée sous forme de chlorhydrate ou de résinate de phentermine, à visée anorexigène, en traitement de courte durée (maximum 3 semaines) de l'obésité modérée à sévère. Elle est disponible dans cette indication dans plusieurs pays, dont les États-Unis, le Canada, l'Australie ou l'Afrique du Sud. Des essais cliniques sont actuellement en cours en association avec le topiramate, toujours dans le traitement de l'obésité. La méphentermine, quant à elle, fut initialement prescrite comme décongestionnant nasal. Elle est désormais utilisée dans le traitement des états hypotensifs (aux États-Unis et en Inde) et comme médicament vétérinaire (au Brésil).

La phentermine fut commercialisée en France comme anorexigène sous le nom de LINYL<sup>®</sup> entre 1962 et 1988.

### **Fabrication et commerce illicite**

La phentermine fait également l'objet d'un commerce illicite et d'exportations illégales. Ainsi, durant la dernière décennie, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) a souligné sa vente illicite sans ordonnance, via Internet et les services postaux, et la considère désormais comme faisant partie des substances les plus couramment détournées et objet d'un usage illicite.

### **CONCLUSION**

Les données chez l'Animal confirment le profil amphétaminique de la phentermine. Les données chez l'Homme sont évocatrices d'un potentiel d'abus en raison d'effets subjectifs jugés proches de ceux de l'amphétamine. Des cas d'abus à visée stimulante avec parfois des effets neuropsychiatriques sévères sont rapportés ainsi que des cas de dépendance après injection de méphentermine (métabolisée en phentermine). Les données épidémiologiques indiquent un mésusage à visée stimulante dans les pays où elle est disponible ainsi que l'existence d'un marché illicite et d'une fabrication clandestine.

### **Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes**

**Compte-tenu des données présentées et notamment du potentiel d'abus et de dépendance de la phentermine et en particulier de son profil amphétaminique, la CNSP s'est montrée favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription de la phentermine sur la liste des stupéfiants, quelle que soit sa forme.**

*Addendum : Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a classé comme stupéfiant la phentermine, par arrêté du 14 février 2012 modifiant les arrêtés du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants et la liste des substances psychotropes, publié au Journal officiel du 21 février 2012.*