

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'Evaluation et de la Surveillance du risque
et de l'Information sur les médicaments
Département Stupéfiants et Psychotropes

Saint-Denis, le 8 janvier 2009

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 81^{ième} réunion du 23 octobre 2008
Adopté le 8 janvier 2009*

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 12 JUIN 2008	3
3. POINT SUR LES CAS DE DÉPENDANCE ET D'ABUS D'OXYCODONE EN FRANCE	4
5. DRAMES (DÉCÈS EN RELATION AVEC L'ABUS DE MÉDICAMENTS ET DE SUBSTANCES) : RÉSULTATS 2007	7
6. PRÉSENTATION DES DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE SUR LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DE LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS	10
7. QUESTIONS DIVERSES	13

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme ARENS-RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,
M. PRISSE, représentant le Directeur Général de la Santé,
Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,
M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,
Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,
M. GÉNY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,
Mme GATIGNOL, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,
Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,
Mme GUILLEMER, représentant Madame la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,
M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,
Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,
Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance.

M. MALLARET, Président,
M. LAGIER, Vice-Président,
M. BEAUGRAND, M. BEAUVÉRIE, M. BINDER, Mme COLLIN, Mme DEBRUYNE, M. DELILE,
M. GOULÉ, Mme JOLLIET, M. KAMMERER, M. KRAKOWSKI, Mme LAPEYRE-MESTRE,
Mme MASSOUBRE, M. PEPIN, M. QUESTEL, Mme SIBENALER, M. THIRION, M. PORTAL.

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 3 : Mme FLUCKIGER (Afssaps)

Dans le cadre du point 5 : Mme CHOLLEY, Mme MOTIKA (Assurance maladie)

SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION

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

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. POLOMENI,
Mme DORLÉAC, représentant le Directeur Général des Entreprises,
Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-président de la Commission nationale de pharmacovigilance.
Mme MATHURIN, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,
Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action sociale,

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune situation de conflit d'intérêts important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 23 octobre 2008.

2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 12 JUIN 2008

Le compte-rendu de la réunion du 12 juin 2008 est adopté, à l'unanimité des membres présents, sous réserve des modifications suivantes :

- Page 11 : remplacer la phrase « *Même si les données recueillies ne sont pas statistiquement représentatives de la population générale, elles permettent de dégager des tendances observées dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes.* » par « *Même si les données recueillies ne sont pas statistiquement représentatives de la population présentant une addiction, elles permettent de dégager des tendances observées dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes.* »

3. POINT SUR LES CAS DE DÉPENDANCE ET D'ABUS D'OXYCODONE EN FRANCE

L'oxycodone est un opiacé semi-synthétique dérivé de la thébaïne, agoniste pur des récepteurs μ , κ et δ . Elle a une action similaire à celle de la morphine : 0,5 mg d'oxycodone par voie orale est équivalent à 1 mg de morphine orale.

L'ordre d'équivalence des doses d'oxycodone selon la voie d'administration est : 1 mg par voie orale équivaut à 0,5 mg par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Par voie injectable, le rapport d'équianalgésie oxycodone injectable/morphine injectable est en moyenne de 1 : 1.

Ces ratios sont donnés à titre indicatif du fait de la variabilité inter-patients.

Des études réalisées chez l'Animal ont montré que l'oxycodone induit une dépression respiratoire supérieure à celle induite par la morphine lors d'une administration par voie intra-veineuse.

Actuellement, les spécialités à base d'oxycodone disponibles en France se présentent sous forme de :

- comprimé à libération prolongée
- gélule à libération immédiate
- solution buvable
- solution injectable

Ces médicaments sont réservés à l'adulte dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

L'oxycodone est inscrite sur la liste des stupéfiants. La prescription des formes orales est limitée à 28 jours. La prescription de la solution injectable est limitée à 7 jours sauf en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs de perfusion. Dans ce dernier cas, elle peut être prescrite pour une durée maximale de 28 jours.

Le CEIP de Toulouse présente un point sur les données d'abus, de dépendance et d'usage détourné signalés d'oxycodone notifiés aux Etats-Unis et en France.

1. Données Nord-américaines

L'Oxycontin® (comprimé d'oxycodone à libération prolongée) est commercialisé depuis décembre 1995 aux Etats-Unis où il est indiqué dans les douleurs modérées à sévères. Sa prescription n'est pas assortie de conditions particulières. L'Oxycontin® a fortement pénétré le marché américain avec le développement de l'utilisation des antalgiques opiacés.

Le système DAWN (Drug Abuse Warning Network) recueille les cas d'abus, les cas de suicide et de tentatives de suicide pris en charge par les services d'urgence. Entre 1990 et 1996, alors que les ventes d'antalgiques opiacés ont fortement progressé, le nombre de cas d'abus signalés dans le cadre du système DAWN a diminué pour 7 d'entre eux. Ainsi, l'utilisation de l'oxycodone a augmenté de 23% et le nombre d'abus a diminué de 29,5%¹. Entre 1996 et 2000, on observe une augmentation de 68% des cas d'abus avec l'oxycodone qui représente 2% des cas. A titre de comparaison, le nombre de cas rapportés avec l'hydrocodone a progressé de 31% et représentait 3% des notifications.

En 2004, 158 281 consultations aux services d'urgences étaient liés à l'utilisation abusive ou détournée de médicaments opiacés, ce qui correspond à 32% des cas d'abus ou d'usage détourné de substances, pris en charge par les services d'urgence. L'hydrocodone représentait 27% de ces consultations, l'oxycodone 23%. Dans 67% des cas, les médicaments opiacés étaient associés aux benzodiazépines, à la cocaïne et aux autres antalgiques, l'alcool était présent dans environ 20% des cas.

En raison d'une augmentation du nombre de cas d'abus constatée avec l'oxycodone et notamment l'Oxycontin® LP depuis 2000, la Food and Drug Administration a d'une part, renforcé ses conditions de prescription et de délivrance et d'autre part, demandé au laboratoire de mettre en place un plan de gestion des risques visant à surveiller les abus. Dans ce cadre, le laboratoire Purdue Pharma a proposé aux prescripteurs intéressés, la mise à disposition d'ordonnances infalsifiables pour la prescription de l'Oxycontin®. Il a également développé un plan de surveillance dénommé RADARS (Researched

¹ Joranson DE et al., Trends in medical use and abuse of opioid analgesics, JAMA, 2000, 283, 1710-1714

Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance) afin d'évaluer la nature et l'ampleur de l'abus et du détournement de l'Oxycontin® et des autres opiacés soumis à des mesures de contrôle. Ce système repose sur la déclaration des cas par des professionnels de santé, des patients inclus dans des programmes privés de prise en charge des addictions, des centres de prise en charge de la douleur et des données épidémiologiques du NIDA (National Institute on Drug Abuse).

Des cas d'abus et de détournement de médicaments opiacés sont rapportés dans 60% des zones incluses dans le plan de surveillance, qui correspondent au regroupement de plusieurs villes durant chaque trimestre couvrant la période allant du 2^{ème} trimestre 2002 au 3^{ème} trimestre 2004. Par ordre de prévalence, l'Oxycontin® LP et l'hydrocodone arrivent en tête, suivis par les autres spécialités renfermant l'oxycodone, puis la méthadone, la morphine, l'hydromorphone, le fentanyl et la buprénorphine. Cette évolution est stable au cours du temps, dans un contexte général d'augmentation de l'abus médicamenteux^{1,2}.

Dans une étude du nombre de cas de décès liés à l'abus d'analgésiques opiacés à partir des données du système DAWN (Drug Abuse Warning Network) collectées entre 1997 et 2002³, on observe une croissance régulière du nombre de décès liés à un abus d'oxycodone. En 2002, l'oxycodone est la 3^{ème} substance impliquée dans les cas de décès recensés dans cette étude, après la codéine et la méthadone.

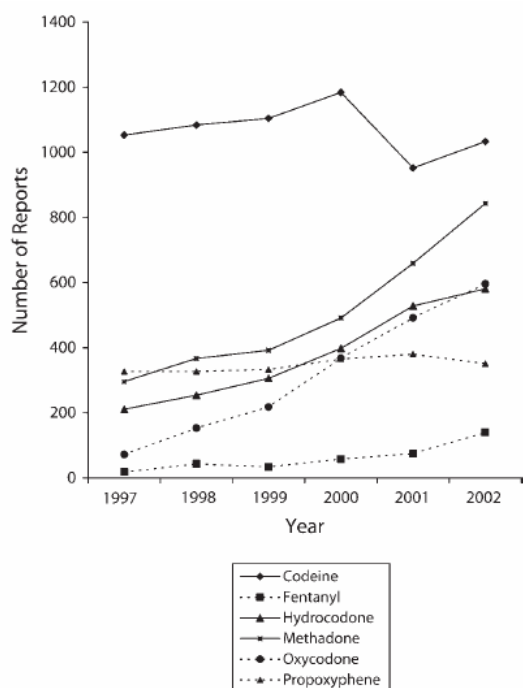


FIGURE 2—Reports of opioid analgesics, by major type, from selected Drug Abuse Warning Network medical examiners, 1997-2002.

Enfin, l'application du modèle de régression de Poisson aux données collectées par les centres antipoison aux Etats-Unis montre que le risque relatif d'abus est de 3,796 avec l'oxycodone à libération prolongée contre 8,864 pour la méthadone et 3,807 pour la morphine

2. Données françaises

▪ Evolution des données d'exposition

¹ Cicero et al, Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States 2002-2004, J. Pain, 2005 Oct, 6, 662-72

² Cicero, the development of a comprehensive Risk-Management Program for prescription Opioid Analgesics : RADARS, Pain Medicine, 2007, vol 8, Nb 2 : 157-70

³ Paulozzi L, Opioid Analgesic Involvement in Drug Abuse Deaths in American Metropolitan Areas, Am. J of Public Health, 2006 Oct, 96 ;10 : 1755-7

Après une augmentation entre 2000 et 2006, on observe une légère diminution des données de ventes exprimées en DDD (Defined Daily Dose) calculée en considérant une posologie journalière de 75 mg pour les formes orales et de 30 mg pour les formes injectables.

▪ **Données des CEIP**

- OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation médicamenteuse)

Aucun signalement n'a été rapporté depuis la mise en place de l'enquête en 1990.

- OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus possible)

Deux prescriptions suspectes comportant de l'Oxycontin® ont été rapportées dans l'enquête OSIAP : l'une en 2005, l'autre en 2006. Une ordonnance suspecte d'Oxynorm® a également été signalée en 2006.

Le taux de détournement correspond au nombre de citations d'un médicament rapporté à l'estimation de ses ventes, exprimée en Defined Daily Dose (DDD), sur la période d'enquête. Le taux de détournement de l'Oxycontin® est de $2,16 / 10^6$ DDD en 2006 alors qu'il s'élevait à $4,76 / 10^6$ DDD en 2004.

- NotS (Notification spontanée)

Huit cas d'abus et de dépendance à l'oxycodone, impliquant l'Oxynorm® ou l'Oxycontin®, ont été rapportés au réseau des CEIP entre 2006 et 2008. Ils concernent 4 hommes et 4 femmes, âgés en moyenne de 54 ans. Les consommations varient de 20 mg par jour à 80 mg par jour. Il est rapporté une prescription initiale pour le traitement de la douleur dans 5 cas, un nomadisme médical concernant essentiellement d'autres médicaments opiacés dans 1 cas, une prescription initiale comme traitement de substitution dans 1 cas et le détournement de la prescription d'un patient par l'entourage dans 1 cas.

▪ **Données des CRPV**

Un seul cas d'abus et de dépendance a été notifié dans la base nationale de pharmacovigilance en 2006. Il s'agit d'une femme de 63 ans hospitalisée pour constipation opiniâtre et ayant avoué une dépendance à l'Oxycontin® (30 mg/jour).

▪ **Conclusion**

Dans le contexte général d'amélioration de la prise en charge de la douleur, l'utilisation d'oxycodone, calculée en Defined Daily Dose (DDD), est en augmentation constante en France. Depuis la commercialisation d'Oxycontin® en 2002, elle a été multipliée par 10 environ. Cependant, le nombre de notifications de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné reste faible. Il s'agit le plus souvent de cas de dépendance survenus suite à la prescription d'oxycodone dans un contexte algique. Aucune ordonnance volée ou fausse n'a été rapportée dans le cadre du dispositif d'OSIAP.

Avis de la Commission

L'oxycodone est un antalgique opiacé ayant sa place dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de la douleur. Il permet notamment d'effectuer la rotation des opiacés quand cela est nécessaire.

De plus, son usage semble bien encadré en France de par son indication limitée aux douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, mais aussi ses conditions de prescription et de délivrance liées à son inscription sur la liste des stupéfiants. Ces dernières sont identiques à celle de la morphine, à savoir :

- **la prescription est effectuée sur ordonnance sécurisée**
- **la durée de prescription est limitée à 28 jours pour les formes administrées par voie orale ;**
- **la durée de prescription est limitée à 7 jours pour les formes administrées par voie injectable sauf en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs de perfusion. Dans ce dernier cas, la durée maximale de prescription est de 28 jours.**

La commission est favorable, à l'unanimité des membres présents, au maintien des conditions actuelles de prescription et de délivrance des médicaments contenant de l'oxycodone et au maintien de leur harmonisation avec celles de la morphine

5. DRAMES (DÉCÈS EN RELATION AVEC L'ABUS DE MÉDICAMENTS ET DE SUBSTANCES) : RÉSULTATS 2007

Le CEIP de Marseille présente les résultats de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) pour l'année 2007.

Depuis 2002, l'étude DRAMES réalisée annuellement, recueille, auprès d'experts toxicologues analystes volontaires et de CEIP, répartis sur l'ensemble du territoire français, les cas de décès survenant chez les toxicomanes. Ces experts réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires.

En 2007, 18 services, dont 15 laboratoires, 1 service d'urgences médico judiciaires et 2 CEIP, réalisant des analyses toxicologiques dans un cadre médico-légal ont participé à l'enquête (*versus* 16 services en 2006 et 6 en 2005).

Objectifs

Les objectifs de l'étude DRAMES sont :

- l'identification des substances impliquées dans le décès en 2007 des personnes ayant fait l'objet d'abus ou de pharmacodépendance de substances psychoactives médicamenteuses ou non,
- une estimation de l'évolution du nombre de ces décès.

Recueil des données

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme qui a été validée par le Conseil Supérieur de Médecine Légale en 2001 et déclarée à la CNIL. Les données recueillies permettent de caractériser les sujets, de décrire les circonstances de découverte du corps, le stade de l'abus au moment du décès, les résultats de l'autopsie ainsi que l'identification et la quantification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques, si possible par les techniques de référence.

Résultats

En 2007, 200 décès ont été recueillis (versus 177 décès en 2006) : 192 étaient directement liés aux produits et 8 indirectement en relation avec les produits avec : 1 noyade, 1 défenestration, 1 accident du travail (écrasement par une remorque de camion), 2 accidents de la voie publique et 3 chutes.

➔ Circonstances de découverte du corps

Cette mention est renseignée dans 144 cas (72%). Le corps est retrouvé au domicile ou par une tierce personne dans 53% des cas, par la police sur la voie publique dans 10% des cas ou en milieu carcéral dans 6,5% des cas. Le décès est survenu à l'hôpital dans 6,5% des cas. Dans 24% des cas, le corps est retrouvé dans d'autres lieux (hôtel, voiture, squat, lieux d'hébergement précaires), dans des circonstances en augmentation par rapport à 2006 (15% des cas).

➔ Caractéristiques des sujets

Le sexe des personnes décédées est renseigné dans 99,5% des cas. Comme les années précédentes, les décès concernaient majoritairement des hommes (86% versus 83% en 2006) jeunes.

L'âge est renseigné dans 88% des cas, avec une moyenne d'âge de 33,1 ans (valeurs extrêmes : 16-58 ans).

Les antécédents médicaux sont renseignés dans 54% des cas. Des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance sont rapportés dans 83% des cas, un éthyisme dans 23%, des troubles psychiatriques dans 10% et un tabagisme dans 8% des cas.

Le stade de l'abus au moment du décès est renseigné dans 48% des cas. Parmi les cas renseignés, 8 sujets étaient naïfs (absence de prise récente de substances, selon les données cliniques), 62 consommaient des substances psychoactives de façon intermittente ou permanente (65%), 23 étaient sous traitement de substitution et 3 étaient en cours de sevrage.

➔ Les produits

Cent quatre vingt douze décès sont directement en relation avec les produits identifiés. Les substances illicites (stupéfiants illicites) sont mises en cause dans 110 décès (57,3%), les médicaments opiacés

licites -hors médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés (MSO)- dans 10 cas (5,2%) et les MSO dans 72 cas (37,5%). Les MSO sont en augmentation par rapport à 2006 où ils correspondaient à 30,4% des cas de décès.

Ces produits sont associés dans 33,9% des cas au cannabis (THC) et dans 37% des cas à des médicaments psychoactifs. Dans 32,3% des cas, une alcoolémie supérieure à 0,5 g/l est rapportée.

Les stupéfiants illicites :

Concernant les stupéfiants illicites (110 cas), un produit unique est rapporté dans 74 cas (versus 54 en 2006) avec 56 cas impliquant l'héroïne et 18 la cocaïne.

L'association de plusieurs stupéfiants illicites est rapportée dans 36 décès dont :

- 21 cas d'héroïne- cocaïne
- 1 cas d'héroïne- méthadone
- 2 cas d'héroïne-cocaïne-MDMA
- 1 cas d'héroïne-MDMA
- 1 cas d'héroïne-métamphétamine
- 1 cas d'héroïne-cocaïne-méthadone
- 1 cas d'héroïne-buprénorphine
- 2 cas de cocaïne-morphine
- 4 cas de cocaïne-méthadone
- 1 cas de cocaïne-méthadone-tramadol
- 1 cas de MDMA-cocaïne

Sur l'ensemble des décès en relation avec la prise de stupéfiants illicites, une association aux médicaments psychoactifs est retrouvée dans 30 cas (27,3% versus 37,8% en 2006) et une alcoolémie supérieure à 0,5g/l dans 40 cas (36,4% versus 43,1% en 2006).

Les médicaments opiacés licites (hors traitement de substitution) :

Les médicaments opiacés licites hors MSO sont mis en cause dans 10 décès (5,2% versus 10,7% en 2006) dont 4 décès avec la morphine, 1 avec le tramadol, 1 décès avec une association de codéine-morphine, 1 avec une association de morphine-méthadone-cocaïne, 1 décès avec une association de tramadol-dextropropoxyphène-codéine, 1 avec une association tramadol-héroïne-cocaïne et 1 avec une association tramadol-néfopam-fentanyl.

L'association à des médicaments psychoactifs est retrouvée dans 4 cas seulement (40% versus 83,3% en 2006) et une alcoolémie supérieure à 0,5g/l dans 1 cas (10% versus 44.1% en 2006).

Les médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés (MSO) :

Parmi les 72 cas de décès (37,5%) liés à la prise de MSO, 55 cas concernent la méthadone (dont 28 en association avec un médicament psychoactif) et 10 cas la buprénorphine haut dosage (dont 6 avec une association de médicament psychoactif). Sept autres cas mettent en cause une association de substances : buprénorphine-codéine (1 cas), méthadone-buprénorphine (1 cas), méthadone-cocaïne (1 cas), méthadone-héroïne (1 cas), méthadone-MDMA (1 cas) et méthadone-morphine (deux cas).

Une association avec des médicaments psychotropes est notifiée dans 37 cas (51,4%) et une alcoolémie supérieure à 0,5g/l dans 21 cas (29,2%, en diminution par rapport à 2006 : 49%).

Décès indirectement liés à l'abus d'une substance psychoactive :

Huit décès sont ainsi retrouvés. Il s'agit de décès en lien avec le cannabis (2 cas), la cocaïne (3 cas), l'association cocaïne-cannabis (1 cas), l'association cocaïne-benzodiazépines-alcool (1 cas) ou encore méthadone-benzodiazépines (1 cas).

Conclusion

L'augmentation de la participation des laboratoires effectuant des analyses toxicologiques dans un cadre médico-légal dès 2006 a permis le recueil d'un nombre plus important de cas et ce, sur une couverture géographique plus large. Il a été noté que des collaborations d'experts à DRAMES ont été formalisées cette année par une convention avec l'Afssaps. En 2007, un nouveau laboratoire a rejoint le pool des laboratoires participants. Comme pour l'année précédente, les cas sont bien documentés, avec un rendu systématique des dosages de l'éthanol et des médicaments psychotropes permettant ainsi une meilleure connaissance de la part que peuvent prendre les produits associés dans les décès.

Par rapport à l'année 2006, le nombre de décès collectés est légèrement supérieur en 2007 (200 cas versus 177) avec des circonstances de découverte du corps assez différentes puisqu'il est observé

moins de découvertes à domicile (53% versus 65%) et davantage de découvertes dans d'autres milieux dits de « substitution au domicile » (squat, hôtel, voiture, foyer, tente, etc) (24% versus 15%). Le stade de l'abus est également légèrement différent avec davantage de sujets « naïfs » (n'ayant pas été exposés préalablement aux substances) repérés (8 versus 3). Des troubles psychiatriques sont notifiés pour la première fois parmi 10% des victimes. Enfin il ressort que le tramadol est mis en cause dans plusieurs décès (5 cas versus 1 seul en 2006).

Certaines substances à l'origine des décès sont plus aisément documentées suite à l'amélioration de la collecte d'information depuis 2006. C'est le cas en particulier de l'héroïne, responsable de 86 décès (soit 43% de l'ensemble des cas de décès) et pour laquelle il est renseigné qu'elle était la seule substance en cause dans 56 cas ou qu'elle était en association dans les 30 autres cas. Il est possible de renseigner également la responsabilité de la substance dans le décès de l'individu à travers son « positionnement » : l'héroïne est ainsi en première position dans 13 cas et en seconde dans 17 cas.

L'autre fait marquant est une augmentation des décès impliquant la méthadone, à mettre cependant en perspective avec l'augmentation du nombre de patients traités.

Commentaires de la Commission

Depuis 2002, DRAMES concourt d'une façon importante à l'estimation du nombre de décès liés à l'abus ou la pharmacodépendance survenant en France, ainsi qu'à l'identification des produits impliqués dans ces décès. Cet outil des CEIP est de plus en plus pris en compte dans l'évaluation du potentiel d'abus et de pharmacodépendance des substances psychoactives. Les résultats de DRAMES sont également transmis au niveau européen (OEDT).

Une étude menée par l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), en collaboration avec l'Afssaps, se met en place pour tenter de croiser les trois sources de données actuellement disponibles en France (DRAMES, CépiDC et OCRTIS) afin de retrouver en particulier les cas manquants (via la méthode « Capture/Recapture »). Ce travail sera fait à partir des données 2007 fournies par le CépiDC (source officielle de décès depuis 2007). La Commission souhaite que les résultats de cette étude lui soient présentés.

La participation des experts étant quasiment identique entre 2006 et 2007, une comparaison entre ces deux années peut être faite, toutefois de manière très prudente.

L'analyse comparative des données montre ainsi une augmentation du nombre de décès impliquant l'héroïne : elle a en effet été identifiée dans 43% des cas en 2007 (contre 37% en 2006) avec une implication en première position dans 13 cas.

Une convention a été établie entre l'Afssaps et la Compagnie Nationale des Biologistes Analystes Experts (CNBAE) en juin 2008.

Cette convention permet ainsi de formaliser la collaboration entre la CNBAE, le CEIP de Marseille et l'Afssaps dans la cadre de l'étude DRAMES. Les experts de la CNBAE seront ainsi tenus à partir du 1^{er} janvier 2009, de transmettre le plus rapidement possible à l'Afssaps des cas de décès inhabituels liés à un abus ou à une pharmacodépendance. Ces cas inhabituels concernent en particulier, les décès liés à de nouveaux médicaments, nouvelles substances ou des médicaments faisant l'objet d'une surveillance particulière, des « clusters » de décès liés à une même substance¹.

¹ Cluster : Regroupement inhabituel dans le temps et dans l'espace de maladies ou de symptômes, au sein d'une population étudiée

6. PRÉSENTATION DES DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE SUR LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DE LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

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

La CNAMTS a établi des critères de sélection des patients traités par buprénorphine ou méthadone pour lesquels le plan est mis en œuvre. Dans un premier temps, ces patients sont convoqués par le médecin conseil du contrôle médical de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) afin d'établir un protocole de soins avec le médecin traitant au sens de l'article L.324-1 du code de la sécurité sociale. Si le nomadisme médical persiste, les médecins et pharmaciens ayant dispensé des soins en sont informés. Dans le cas où le protocole de soins n'est pas respecté, les prestations peuvent être suspendues. Par ailleurs, en cas de trafic, des procédures pénales peuvent également être ouvertes.

❑ Suivi des données de remboursement du régime général de l'Assurance Maladie

L'analyse des bases de remboursements du Régime Général de l'Assurance Maladie concernant la buprénorphine haut-dosage et la méthadone permettent d'avoir une vision objective du nombre de bénéficiaires traités et des quantités remboursées.

Ce suivi est réalisé depuis janvier 2004, semestriellement ; pour chaque bénéficiaire est calculée une posologie quotidienne moyenne sur la période de prescription.

- Evolution nationale du nombre de bénéficiaires ayant des remboursements de Buprénorphine Haut dosage

Le nombre total de bénéficiaires ayant des remboursements de BHD est passé de 79 662 en 2004 à 99 043 au cours du 2^e semestre 2008, soit une évolution de +24,3% en 4 ans.

Les bénéficiaires ayant des posologies supérieures à 32 mg/jour sont un indicateur de suivi permettant de mesurer le détournement d'usage et démontrant l'efficacité des plans de contrôle ; ils représentaient 2,3% en 2004 et 1,6% en 2008 sur la France entière.

Trois régions sont particulièrement concernées par le pourcentage de bénéficiaires ayant des posologies supérieures à 32mg/j.

- En Ile de France : ils représentent 8,6% du total des bénéficiaires de la région en 2004, 6,1% en 2008.
- En Alsace : ils représentent 4,7% du total des bénéficiaires de la région en 2004, 2,8% en 2008.
- PACA : ils représentent 3,7% du total des bénéficiaires de la région en 2004, 2,9% en 2008.

Les 2/3 des bénéficiaires suspects de détournement sont issus de ces trois régions.

- Evolution nationale du nombre de bénéficiaires ayant des remboursements de Méthadone

Le nombre total de bénéficiaires ayant des remboursements de méthadone est passé de 10 802 en 2004 à 25 517 au cours du 2^e semestre 2008, soit une évolution de +155% en 4 ans ; 78,5% des bénéficiaires ayant des remboursements de méthadone ont des posologies inférieures à 100mg /j. Les posologies très importantes (+ de 300mg/j) sont très minoritaires et il y a très peu de nomadisme médical en médecine de ville. (Ces données ne concernent que la méthadone délivrée en médecine de ville).

❑ Bilan des actions de contrôle et de contentieux

Les actions de contrôle-contentieux ont été renforcées à partir de 2007. Les actions concernant les bénéficiaires sont l'établissement d'un protocole de soins, des courriers d'information adressés aux prescripteurs et aux pharmaciens, des suspensions de la prise en charge des prestations injustifiées et des procédures pénales.

Les actions concernant les prescripteurs et les pharmaciens sont des mises en garde, des saisines ordinales, des plaintes pénales. Parallèlement, en 2007, 10 médecins et 17 pharmaciens ont été mis en examen dans le cadre de leur pratique relative aux traitements de substitution.

❑ **Bilan de la mise en application de l'arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale**

Les dispositions de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale (CSS) viennent compléter le plan d'action de la CNAMTS. Elles renforcent l'encadrement de la prescription et de la délivrance de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'usage abusif. L'arrêté d'application de cet article a été pris le 1^{er} avril 2008. Il fixe la liste des médicaments dont la prise en charge sera subordonnée à deux conditions : d'une part, l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance ; d'autre part, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient.

Sont concernées les spécialités contenant les substances suivantes :

- buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise
- flunitrazépam,
- méthadone
- méthylphénidate.

Pour prétendre à la prise en charge par l'assurance maladie de ces médicaments, le patient devra désormais indiquer obligatoirement à son médecin le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance. Le médecin devra, quant à lui, mentionner ce nom sur la prescription qui devra être exécutée par le pharmacien ainsi désigné.

Pour ces mêmes médicaments, la CNAMTS a établi des critères à partir desquels les services du contrôle médical de l'assurance maladie suspectent un usage abusif ou un mésusage. La prise en charge sera alors subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie (article L.324-1 du code de la sécurité sociale). Ce protocole devra être signé par le patient. Les critères définis par la CNAMTS intègrent notamment les quantités prescrites et le nombre de prescripteurs

L'arrêté prévoit, en outre, l'établissement systématique d'un tel protocole pour tout traitement par méthadone sous forme de gélule et ce, dès son initiation.

❑ **Polyprescription et traitements de substitution aux opiacés : évolution 2000/06 (CEIP de Marseille)**

Cette présentation rapporte le développement d'un indicateur de polyprescription à partir des bases de données du régime général de l'assurance maladie afin de quantifier la polyprescription et d'estimer les quantités obtenues par ce moyen.

Cet outil a été développé par le centre associé du CEIP de Marseille, en collaboration avec les services de pharmacologie et de pharmacologie clinique des CHU de Marseille et de Bordeaux, le CEIP de Toulouse et le service médical de l'Assurance maladie des Bouches du Rhône.

Principe de l'indicateur de polyprescription

L'indicateur de polyprescription permet de distinguer :

- les patients « instables » qui ont plusieurs prescripteurs **successivement** : la dose reçue par le patient correspond alors à la dose prescrite
- la véritable polyprescription où le patient a plusieurs prescripteurs **simultanément** : la dose reçue est alors supérieure à la dose prescrite. Cette situation est une entrave à la relation de soins entre le médecin et son patient.

Pour déterminer l'indicateur de polyprescription, il est nécessaire de calculer deux types de quantités pour chaque patient :

- la quantité délivrée qui correspond à la somme des quantités de toutes les délivrances,
- la quantité polyprescrite obtenue grâce au chevauchement d'ordonnances de plusieurs médecins.

- Matériel et méthode

L'ensemble des délivrances de Buprénorphine Haut dosage (BHD) remboursées aux assurés de la CPAM des Bouches-du-Rhône entre 2000 et 2006, à l'exception de l'année 2001, a été analysé.

Pour chaque patient ont été calculées trois quantités (Qt) :

- Quantité reçue (totale)
- Quantité prescrite (moyenne des quantités prescrites)
- Quantité polyprescrite = Qt reçue – Qt prescrite (moyenne des quantités prescrites)

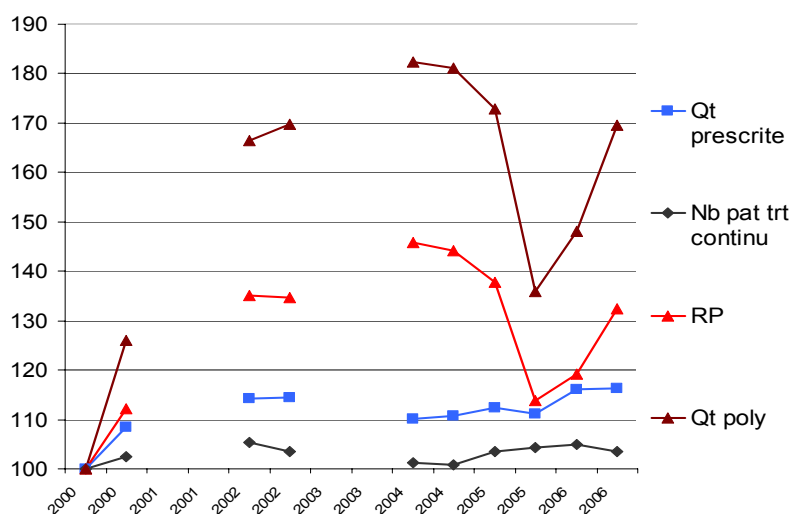
Ces données permettent de définir le ratio de polyprescription (RP) qui caractérise le potentiel d'abus. Cet indicateur est exprimé en pourcentage et est défini de la manière suivante :

$$RP = \text{Quantité polyprescrite} / \text{Quantité délivrée totale}$$

- Résultats

Le graphe ci-après confirme l'impact positif du plan de la CNAMTS entre 2004 et 2005, avec une diminution très nette à la fois du ratio de polyprescription (RP) et de la quantité polyprescrite (Qt poly) de la BHD malgré une augmentation du nombre de patients traités. En revanche, à partir de 2006, une inversion des données est observée avec un retour à la situation antérieure.

Evolution des indicateurs de détournement de la BHD dans les Bouches du Rhône



La polyprescription de la BHD concerne une minorité de patients : en 2006, 90% de la quantité polyprescrite totale a été obtenue par 8,8% des patients et 50% de la quantité polyprescrite totale par 1,8% des patients.

- Conclusion

La diminution de la polyprescription de la BHD semble être concomitante au plan de l'Assurance maladie. Néanmoins, l'interprétation de ces données doit être faite avec prudence : est-il possible d'extrapoler ces résultats régionaux aux autres départements ? Existe-il des facteurs autres que le plan d'action de l'Assurance maladie qui ont pu avoir une influence sur ces données ?

Commentaires de la Commission

Au regard des données présentées par l'Assurance maladie et le centre correspondant de Marseille, la Commission dresse un constat très positif de l'action menée par la CNAMTS.

Le représentant du Conseil National de l'Ordre des Médecins juge également les actions menées par l'Assurance maladie très efficaces. Néanmoins, il souhaite une meilleure collaboration entre l'Ordre et la CNAMTS afin que le conseil départemental de l'Ordre puisse être contacté systématiquement en cas de dérive constatée.

De même, les centres spécialisés dans les soins aux toxicomanes devraient être également avertis au niveau local, lorsqu'un praticien a été suspendu de ses fonctions afin de prendre en charge les patients sous TSO initialement suivis par ce dernier.

7. QUESTIONS DIVERSES

▪ Point sur les cas récents d'overdoses mortelles à l'héroïne en France

Entre 2007 et le premier semestre 2008, le Laboratoire de Toxicologie du CHR de Metz a rapporté trente cas de décès consécutifs à des usages de drogues analysés dans le cadre de procédures judiciaires. Parmi ces 30 décès, 15 ont été répertoriés sur une période de quatre mois. Une polyconsommation associant dans la majorité des cas l'héroïne ou la cocaïne, a été retrouvée dans la quasi-totalité des cas.

Vingt-huit des trente cas ont été intégrés dans DRAMES (2007 et 2008). Deux cas n'ont pas en effet pu être pris en compte ; le premier cas était un homicide volontaire et le deuxième cas concernait la buprénorphine chez une victime dont le décès ne pouvait être imputé à cette substance.

Par ailleurs, en juillet 2008, la préfecture de Seine-Saint-Denis a diffusé un communiqué de presse suite à la survenue d'un décès lié à la consommation d'une héroïne concentrée à 31% dans ce département et à l'interpellation, dans le même temps, d'une personne en possession de cette héroïne dans le même quartier.

En août 2008, compte tenu de l'augmentation continue de la consommation d'héroïne, de ses modes d'usage plus variés et plus complexes et de sa banalisation croissante, la DGS, l'Afssaps, l'InVS, la MILDT et l'OFDT ont tenu à rappeler, sous la forme d'un communiqué de presse conjoint, les dangers inhérents à la consommation d'héroïne.

En septembre 2008, la préfecture de Seine-Saint-Denis a, à nouveau, diffusé un communiqué suite à l'interpellation d'un revendeur d'héroïne fortement concentrée dans ce département.

Fin septembre, la DGS a diffusé un message d'information vers les structures de prévention, de soins et de réduction des risques à la suite d'un décès d'un autre toxicomane ayant consommé une héroïne concentrée.

Il semble que la notion d'augmentation des décès survenus chez des sujets toxicomanes en Lorraine et au niveau national depuis la fin de l'année 2007 soit réelle mais peu évaluée en raison de l'absence de registre et de la multiplicité des sources d'information.

Le risque d'augmentation du nombre de décès ne pourra être confirmé qu'ultérieurement par une analyse spécifique des trois sources de données de mortalité liées à l'usage de drogues disponibles en France : l'Office central de répression du trafic illicite de stupéfiants (OCRTIS), le Centre d'épidémiologie des causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm et l'étude "Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances" (DRAMES) pilotée par l'Afssaps.

Enfin, l'INPES élabore, en partenariat avec les institutions et autorités sanitaires ainsi que les experts de terrain, une brochure d'information sur les dangers de l'héroïne, destinée en particulier aux nouveaux usagers.

Commentaires de la Commission

Il est nécessaire de prendre en compte le retour d'expérience des acteurs de terrain afin d'informer plus efficacement les usagers les plus précarisés et les moins accessibles par ce type de communication.