

Direction de la Surveillance
Personne en charge : Charlotte PION

Comité Scientifique Permanent PSYCHOTROPES, STUPEFIANTS ET ADDICTIONS (PSA)

Formation restreinte EXPERTISE

Séance du 21/11/2023

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
1.2	Ordre du jour	Pour information
2	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation des données d'addictovigilance concernant les cannabinoïdes de synthèse Données 01/01/2015 au 30/09/2022 Données jusqu'au 31/08/2023 pour les phytocannabinoïdes	Pour avis
2.2	Présentation des données d'addictovigilance concernant le fentanyl transmuqueux Données 01/07/2019 au 31/12/2022	Pour discussion
2.3	Présentation des données d'addictovigilance concernant la prégabaline Données 01/01/2020 au 31/12/2022	Pour discussion
2.4	Présentation des données d'addictovigilance concernant la gabapentine Données 01/10/2020 au 31/12/2022	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visioconférence	Absent / Excusé
MEMBRES				
ALIX Marie-Alix	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BALANA Marie-Laurence	Expert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BATISSE Anne	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTIN Célian	Représentant CEIP-A (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Représentante CEIP-A (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE HARO Luc	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAULIER Jean-Michel	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GHEHIOUECHE Farid	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAUREAU Pascal	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICALLEF-ROLL Joëlle	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAILLOU Virginie	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Représentante CEIP-A (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPERTS INVITES				
FACILE Anthony	Expert CAP (sujet fentanyl transmuqueux)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOURNOUD Christine	Expert CAP (sujet fentanyl transmuqueux)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FRESSE Audrey	Expert CRPV (sujet fentanyl transmuqueux)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILLET Pierre	Expert CRPV (sujet fentanyl transmuqueux)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	Expert CEIP-A (sujet cannabinoïdes de synthèse)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Expert CEIP-A (sujet cannabinoïdes de synthèse)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice du projet cannabis médical Modératrice de la formation restreinte Expertise	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation – PS				
CHOULIKA Sophie	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visiocon férence	Absent / Excusé
Pôle Pilotage – PP				
PION Charlotte	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 1 : Psychiatrie, Neurologie				
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE KERVASDOUE Camille	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur a vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour. Aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

1.2. Ordre du jour

L'ordre du jour est annoncé.

2. Dossiers thématiques

2.1. Présentation des données d'addictovigilance concernant les cannabinoïdes de synthèse et dérivés phytocannabinoïdes

Laboratoire(s)	/
Direction médicale médicament concernée	/
Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation
Expert	CEIP-A de Caen

Présentation du dossier

Les données d'addictovigilance concernant les cannabinoïdes de synthèse et dérivés phytocannabinoïdes sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - l'addictovigilance (CEIP-A) de Caen.

Introduction

Une mise à jour des données d'addictovigilance concernant les cannabinoïdes de synthèse (CS) a été programmée devant l'apparition de phénomènes d'usages émergents ces dernières années, notamment des consommations par vapotage de « PTC » (« pète ton crâne »), l'apparition de CS dans des têtes de cannabis adultérées, une extension du phénomène en territoire ultramarin, notamment à La Réunion et Mayotte (« chimique »).

Depuis quelques mois, des dérivés cannabinoïdes dits d'hémisynthèse sont également apparus dans les données d'addictovigilance, dont certains signalements marquants répondant à un critère de gravité (prise en charge hospitalière).

Un rapport a été rédigé par l'EMCDDA¹ en avril 2023 faisant un état des lieux des données actuellement disponibles en Europe sur le HHC. Un premier rapport français d'addictovigilance concernant ces dérivés a été remis le 31 mai 2023.

Méthode

Les données de la littérature ont été recherchées. Les données d'addictovigilance ont été requêtées dans la base nationale ou obtenues auprès des 13 CEIP-A. Les données des outils du réseau d'addictovigilance (DRAMES², OPPIDUM³, SOUMISSION CHIMIQUE) ont été demandées auprès des rapporteurs concernés.

Ce rapport a permis de mettre à jour les données d'usage des cannabinoïdes de synthèse « historiques » (correspondant aux substances incluses dans les 12 familles chimiques classées sur la liste des stupéfiants en 2017) sur la période allant du 1^{er} janvier 2015 au 30 septembre 2022.

Cependant, sont apparus récemment les premiers signaux d'addictovigilance liés à de nouvelles substances obtenues par transformation chimique de phytocannabinoïdes (cannabinoïdes « hémisynthétiques »). Ce rapport inclut donc également, pour ces dernières substances, les données recueillies jusqu'au 31 août 2023.

Résultats et discussion du rapporteur

Depuis 2015 jusqu'au 30 septembre 2022, 546 notifications spontanées ont été analysées.

Sur la période analysée un changement est notable dans les données d'addictovigilance, en particulier depuis 2019, avec :

- une augmentation du nombre de notifications spontanées (2019 n=112, 2020 n=73, 2021 n=187, 2022 n=99) et de la proportion de notifications spontanées avec les cannabinoïdes de synthèse par rapport au nombre total de notifications spontanées (environ 2-2,5% en 2021-2022 versus 0,5% sur les années 2012-2018) ;
- une augmentation du nombre de cas graves, avec des signes cliniques et des complications souvent plus sévères que lors de la consommation de cannabis, et parfois inattendus, pour des composés qui pourraient être assimilés à du cannabis classique : pertes de connaissance, convulsions, complications cardiovasculaires (y compris chez des jeunes) et paranoïa (parfois réfractaires aux traitements classiques) ;
- une apparition et une augmentation de l'usage de ces substances chez les jeunes (15-20 ans) (37% des cas où l'âge est renseigné sont rapportés chez des mineurs) et parfois chez des très jeunes (inférieur à 15 ans, n=25 cas), et cette constatation est plus marquée quand on inclut uniquement les cas de vapotage ;
- un usage chronicisé : quotidien dans 40% des cas et pluri-quotidien dans 23% des cas (lorsque cela est renseigné, dans 10% des cas) ;
- une diversification des usages avec des phénomènes qui ont émergé : augmentation du vapotage, augmentation de l'usage en territoires ultramarins (« CHIMIQUE », « Chamane ») ;
- une diversification des produits et :
1/ Concernant les CS « historiques », un usage devenu quasi exclusif d'une classe entière de cannabinoïdes de synthèse, dits de 3^e génération (dérivés de l'indazole, comme les dérivés « CHMINACA » par exemple). L'intégralité de cette famille chimique était inscrite de facto à l'arrêté de classement 2017. Certaines substances, non classées, ont toutefois émergé sporadiquement dans ces données, en particuliers des dérivés de type 7-PAICA, des dérivés de type PEGACLONE/ MEGACLONE ;

¹ The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

² Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

³ Observation des Produits Psychotropes Illégitimes ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

2/ Concernant les cannabinoïdes de synthèse, dérivés de phytocannabinoïdes, après un premier classement en juin 2023 du HHC, HHCO et HHCP, certaines substances citées dans ce rapport ont émergé dans les cas nationaux d'addictovigilance : HHCP, THCP, H4CBD (le H2CBD existe par ailleurs), ainsi que des isomères du delta 9-THC : delta 8-THC et delta 10-THC ;

3/ La surveillance des données du web permet d'identifier d'autres substances, directement dérivées du THC, qui suscitent un intérêt croissant des internautes à travers le monde, comme le THCV et surtout le THCa. Ce THCa est proposé à la vente en ligne sous forme de cristaux et expose les usagers à de la consommation de THC pur par inhalation.

- Concernant les effets recherchés, la puissance d'action des cannabinoïdes de synthèse « historiques » est connue et documentée. Les effets « intrinsèques » des substances dérivées phytocannabinoïdes sont le plus souvent de l'ordre de ceux obtenus par consommation de THC, à doses équivalentes. Mais les risques de dépendance et de complications sont vraisemblablement plus élevés compte tenu des très nombreuses formes de produits transformés, « marketés » dont les teneurs élevées en substance (50% voire plus) compensent leur très relative faible puissance. Pour mémoire, certaines de ces substances exposent à un risque théorique lié à la production de « kétènes » lors de la consommation d'esters acétiques (HHCO, HHCP, THCO) de ces produits par vape, qui pourrait induire une toxicité pulmonaire similaire aux cas EVALI (E-cigarette or Vaping product use Associated Lung Injury ou Pneumopathie liée au vapotage) décrits en 2019 Outre Atlantique et liés à la consommation d'acétate de vitamine E présent dans certains e-liquides.

Les cannabinoïdes de synthèse « historiques », parfois plusieurs dizaines de fois plus actifs que le THC, induisent une dépendance, des complications cliniques sévères, neurologiques (ex : coma), psychiatriques (paranoïa sévère...) et cardiovasculaires (tachycardies sévères, myocardites ...) mais parfois aussi des complications inattendues (rénales notamment).

Il résulte que la dangerosité de ces produits, les problématiques sanitaires connexes (accidentologie par exemple) ne sauraient être inférieures à celles des produits contenant du THC.

Ils ne sont pas toujours bien identifiés / différenciés du « cannabis » ni par le grand public, ni parfois par les usagers eux-mêmes, ni par les professionnels de santé (y compris urgentistes).

Conclusions du rapporteur

Le rapporteur propose de :

1- Communiquer largement ces données aux professionnels de santé et aux institutions concernées telles que l'ANSES et la MILDECA, en particulier celles sur la nature des « drogues de synthèse », dérivées de phytocannabinoïdes ou non, ainsi que sur les risques encourus, parfois inattendus et graves. Il faut également rappeler la déclaration obligatoire des cas graves aux centres d'addictovigilance, avec le lien vers le portail national de déclaration (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>)

2- Rappeler aux professionnels de santé que des recherches analytiques spécifiques (HPLC-MS/MS⁴ a minima) doivent être faites quand est suspecté l'usage d'un cannabinoïde de synthèse. Les tests rapides ELISA⁵ sont insuffisants pour explorer ces cas (et trompeurs car faussement négatifs). Plus généralement, l'ensemble des tests sur fluides biologiques sont insuffisants (concentrations biologiques extrêmement faibles, substance difficilement identifiable...) et doivent être complétés dans la mesure du possible par une analyse toxicologique de la substance consommée (e-liquide, herbe...) à récupérer auprès de l'utilisateur ou de son entourage.

3 -Communiquer auprès du grand public, qui se procure ou souhaite se procurer des produits assimilés au CBD, y compris dans des CBD shops, que certains produits vendus et même conseillés, peuvent

⁴ Chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem

⁵ enzyme-linked immunosorbent assay

contenir des drogues de synthèse, parfois même « à leur insu », susceptibles de positiver des tests de détection de cannabis (noyau chimique commun), d'altérer leurs fonctions cognitives mais aussi d'entraîner des complications cliniques graves et inattendues.

4 - Inscrire sur la liste des stupéfiants les nouvelles substances phytocannabinoïdes de synthèse qui ne cessent d'arriver sur le « marché national » depuis 2023, quasiment toutes issues du noyau benzo[c]chromène (noyau commun au THC, cannabinoïde, HHC, et dérivés mais pas au CBD qui a une structure différente), à travers un classement générique, puisque de nombreux dérivés de ce benzo[c]chromène, « a priori » non présents sur le territoire, montrent un réel potentiel psychoactif à travers les données de la littérature exposées dans ce rapport.

Avec notamment :

- Cannabinoïde
- HHCPO = HHCP acétate
- THCP
- THCA

5- Inscrire les dérivés du CBD qui présentent un profil psychoactif cannabinoïde :

- H4CBD
- H2CBD

6- Compléter l'arrêté de classement de 2017 concernant les cannabinoïdes de synthèse « historiques », par les dérivés suivants apparus de façon sporadique depuis 2016 en les listant de façon individuelle.

- 5F-CUMYL-PEGACLONE = 5F-SGT-151
- CUMYL-CH-MEGACLONE = SGT-270
- 7APAICA
- 5F-7APAICA
- CUMYL-P7AICA
- 5F-CUMYL-P7AICA
- BZO-HEXOXIZID = MDA-19
- BZO-POXIZID = 5C-MDA-19

7- Actualiser dans un an ces données au vu de l'émergence de nombreux nouveaux cannabinoïdes en 2023 et les corollaires liés à leur usage.

Discussion en CSP

Un membre du CSP fait remarquer la différence régionale de circulation de ces substances, plus importante au nord de la Loire. Le rapporteur souligne que les cas de vapotage ont été plus nombreux dans l'Ouest de la France (Nord et Sud) et les territoires ultramarins.

Plusieurs membres demandent si les dérivés hémisynthétiques ne devraient pas faire l'objet d'une analyse séparée des cannabinoïdes de synthèse. Il semble également important de ne pas banaliser l'utilisation de cannabinoïdes de synthèse qui possèdent pour la plupart des effets psychoactifs plus puissants que les dérivés hémisynthétiques.

Le rapporteur répond que la synthèse de certaines de ces substances phytocannabinoïdes est complexe car parfois non uniquement issue de noyaux naturels.

Un membre précise aussi que le cannabinoïde est un produit de dégradation finale (notamment du cannabidiol ou du tétrahydrocannabinoïde) et que par conséquent, son classement sur la liste des stupéfiants est complexe. Le cannabinoïde possède des effets psychoactifs à doses élevées.

Un membre du CSP souligne que les sujets « cannabinophiles » sont à l'affut de produits nouveaux mimant les effets du THC et que certains dérivés hémi-synthétiques comme ceux présentés dans l'enquête apparaissent beaucoup plus toxiques que les phytocannabinoïdes naturels.

Un membre demande qu'un document didactique sur les cannabinoïdes de synthèse « historiques » et les dérivés hémisynthétiques soit établi notamment à destination des jeunes afin de clarifier leurs différences et permettre une réduction des risques.

Il est précisé que le THCO est déjà classé sur la liste de stupéfiants en France en tant que ester de tétrahydrocannabinol.

La modératrice de l'ANSM rappelle que les mesures/actions à discuter et en particulier le classement des substances sur la liste des stupéfiants, ont avant tout un objectif de Santé Publique visant à protéger les usagers des effets néfastes, clairement identifiés, liés à la consommation de ces nouvelles substances.

Conclusions du CSP

Après discussion collégiale, les 5 questions suivantes sont posées aux membres du CSP PSAEX.

Question 1 : Etes-vous favorable au classement sur la liste des stupéfiants des cannabinoïdes suivants ?

- 5F-CUMYL-PEGACLONE = 5F-SGT-151
- CUMYL-CH-MEGACLONE = SGT-270
- 7APAICA
- 5F-7APAICA
- CUMYL-P7AICA
- 5F-CUMYL-P7AICA
- BZO-HEXOXIZID = MDA-19
- BZO-POXIZID = 5C-MDA-19
- HHCPO = HHCP acétate = hexahydrocannabiphorol-O
- THCP = tétrahydrocannabiphorol

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	15
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Les membres du CSP PSAEX sont favorables au classement sur la liste des stupéfiants des cannabinoïdes suivants :

- **5F-CUMYL-PEGACLONE = 5F-SGT-151**
- **CUMYL-CH-MEGACLONE = SGT-270**
- **7APAICA**
- **5F-7APAICA**
- **CUMYL-P7AICA**
- **5F-CUMYL-P7AICA**
- **BZO-HEXOXIZID = MDA-19**
- **BZO-POXIZID = 5C-MDA-19**
- **HHCPO = HHCP acétate = hexahydrocannabiphorol-O**

- THCP = tétrahydrocannabiphorol

Question 2 : Etes-vous favorable au classement sur la liste des stupéfiants des cannabinoïdes suivants ?

- H4-CBD (dérivé CBD)
- H2-CBD (dérivé CBD)

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	2
Nombre d'abstention	4

Les membres du CSP PSAEX sont favorables au classement sur la liste des stupéfiants des cannabinoïdes suivants :

- H4-CBD (dérivé CBD)**
- H2-CBD (dérivé CBD)**

Question 3 : Etes-vous favorable à une analyse complémentaire des données en vue d'un classement éventuel sur la liste des stupéfiants pour le cannabinoïde (CBN) ?

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	2
Nombre d'abstention	1

Les membres du CSP PSAEX sont favorables à une analyse complémentaire des données en vue d'un classement éventuel sur la liste des stupéfiants pour le cannabinoïde (CBN).

Question 4 : Etes-vous favorable à une analyse complémentaire des données en vue d'un classement éventuel sur la liste des stupéfiants pour le THCA ?

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	9
Nombre d'abstention	1

Les membres du CSP PSAEX sont défavorables à une analyse complémentaire des données en vue d'un classement éventuel sur la liste des stupéfiants pour le THCA.

Question 5 : Etes-vous favorable au classement sur la liste des stupéfiants du cannabinoïde THCA ?

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	2
Nombre d'abstention	4

Les membres du CSP PSAEX sont favorables au classement sur la liste des stupéfiants du cannabinoïde THCA.

Fin des votes

Conclusions

Les membres du CSP PSAEX sont favorables au classement sur la liste des stupéfiants des cannabinoïdes suivants :

- 5F-CUMYL-PEGACLONE = 5F-SGT-151
- CUMYL-CH-MEGACLONE = SGT-270
- 7APAICA
- 5F-7APAICA
- CUMYL-P7AICA
- 5F-CUMYL-P7AICA
- BZO-HEXOXIZID = MDA-19
- BZO-POXIZID = 5C-MDA-19
- HHCPO = HHCP acétate = hexahydrocannabiphorol-O
- THCP = tétrahydrocannabiphorol
- H4-CBD (dérivé CBD)
- H2-CBD (dérivé CBD)

Les membres du CSP PSAEX sont favorables à une analyse complémentaire des données en vue d'un classement éventuel sur la liste des stupéfiants pour le cannabinoïde.

Les membres du CSP PSAEX sont défavorables à une analyse complémentaire des données en vue d'un classement éventuel sur la liste des stupéfiants pour le THCA.

Les membres du CSP PSAEX sont favorables au classement sur la liste des stupéfiants du THCA.

En plus des mesures de classement détaillées ci-dessus, les membres sont favorables à la poursuite de l'enquête d'addictovigilance portant sur ces cannabinoïdes.

Si une décision de classement de ces substances sur la liste des stupéfiants était effective, les membres souhaitent l'accompagner d'une communication destinée au grand public, informant notamment sur les risques liés à la consommation de ces substances. Une communication destinée aux professionnels de santé serait également nécessaire.

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Caen

2.2. Présentation des données d'addictovigilance concernant le fentanyl transmuqueux - Données 01/07/2019 au 31/12/2022

Laboratoire(s)	Arrow génériques, Biogaran, Kyowa Kirin Holdings (Pays-Bas), Grunenthal, Méda Pharma, Sandoz, Teva (Pays-Bas), Teva Pharma
Direction médicale médicament concernée	DMM2/ Pôle 2 : Antalgie, Anesthésie, Rhumatologie, Médicaments des addictions
Direction de la surveillance	Pôle sécurisation
Expert	CEIP-A de Nancy

Présentation du dossier

Les données d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - l'addictovigilance (CEIP-A) de Nancy.

Introduction

La pharmacosurveillance des spécialités de fentanyl transmuqueux (FTM) à action rapide, formes buccales et nasales, a été mise en place en 2009 en raison des risques identifiés dans les Plans de Gestion des Risques (PGR), en particulier une utilisation hors AMM⁶, un risque d'abus/dépendance, d'usage détourné, ainsi qu'un risque d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant.

Les données d'addictovigilance ont montré dans les 4 rapports précédents (2011, 2013, 2016 et 2020) l'existence et la persistance de cas d'abus/dépendance/mésusage avec une prépondérance de cas avec une utilisation du FTM hors AMM (indication non cancérologique et/ou traitement de fond insuffisant voire inexistant). L'enquête d'addictovigilance a par conséquent été maintenue.

Pour rappel, le fentanyl transmuqueux est indiqué uniquement dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Plusieurs recommandations sont parues pour promouvoir le bon usage du fentanyl transmuqueux et récemment celles de la [HAS⁷ en mars 2022](#) portant sur la prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes et des surdoses. Elles rappellent que :

« Le fentanyl transmuqueux, d'action rapide, n'est ni indiqué (pas d'AMM) ni recommandé pour le traitement de la douleur aiguë, en raison du risque important de dépression respiratoire ou de trouble de l'usage. »

Et qu'« Il est recommandé de ne pas prescrire du fentanyl transmuqueux dans les contextes de douleurs chroniques non cancéreuses (pas d'AMM). »

« Le fentanyl transmuqueux ne doit pas être utilisé pour équilibrer une douleur de fond. Si l'accès douloureux paroxystique dure plus de deux heures, à la place du fentanyl transmuqueux, il est préférable d'avoir recours en inter doses à la forme galénique à libération immédiate de l'opioïde administré en

⁶ Autorisation de mise sur le marché

⁷ Haute autorité de santé

traitement de fond, notamment la morphine ou l'oxycodone. Pour la réalisation de gestes douloureux, les opioïdes à libération immédiate, de demi-vie courte, peuvent être utilisés de manière préventive. Quand la douleur induite est brève (< 1h30) et d'installation rapide, le recours au fentanyl transmuqueux peut être envisagé en débutant par la dose la plus basse possible de la forme galénique utilisée. L'instauration d'un traitement par fentanyl transmuqueux nécessite une surveillance rapprochée pendant et après le traitement en raison du risque de dépression respiratoire. »

Méthode

Tous les cas rapportés aux CEIP-A et laboratoires pharmaceutiques commercialisant les différentes spécialités de FTM entre le 01/07/2019 et le 31/12/2022 ont été analysés.

Les cas correspondant aux problématiques suivantes ont été inclus dans le rapport : troubles de l'usage, abus, dépendance, mésusage, consommation problématique.

Les données des enquêtes spécifiques d'addictovigilance ASOS⁸, OSIAP⁹, OPPIDUM¹⁰, DRAMES¹¹ et DTA¹² ont été également analysées.

Les données de ventes des différents laboratoires sur la période concernée ont également été compilées.

Une revue de la littérature scientifique concernant le fentanyl transmuqueux parue sur la période du rapport a également été effectuée, en particulier les articles sur la problématique d'abus/dépendance et de mésusage.

Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période d'étude, 139 cas ont été inclus dans l'analyse d'addictovigilance, dont 70 cas graves (50,4%).

Les spécialités les plus fréquemment en cause sont : ACTIQ® (26%), suivi par INSTANYL®, PECFENT®, ABSTRAL® et génériques (18% chacun) puis EFFENTORA® (12%).

Les femmes sont davantage concernées que les hommes (59% vs 38%) et l'âge médian est de 51 ans (âges extrêmes de 14 et 83 ans).

Dans 2/3 des cas on retrouve une prescription hors pathologie cancéreuse, principalement pour des douleurs rhumatologiques, et dans près d'1/3 des cas (31%) le traitement de fond est soit absent soit insuffisant. Lorsque la spécialité du prescripteur est connue (24% des cas), il s'agit très majoritairement de médecins généralistes (85%).

Dans 51% des cas la dose prescrite est excessive et dans 70% des cas la fréquence des prises est supérieure aux 4 prises maximum recommandées.

Une problématique d'abus et dépendance prédomine (51%) parmi les effets problématiques relevant de l'addictovigilance identifiées parmi les 139 cas. Un détournement du traitement par un tiers est identifié dans 3% des cas. Des antécédents psychiatriques et/ou d'abus sont mentionnés respectivement dans 17% et 23% des cas, ils sont davantage rapportés chez les sujets pour lesquels le FTM est prescrit hors cancer (23% et 30%). Les antécédents d'abus concernent principalement des médicaments, en particulier des antalgiques opioïdes. Peu de comportements de fraude à type de nomadisme et/ou de falsification d'ordonnance (11%) sont signalés. Sont également rapportés des erreurs de titration (9%), un surdosage (7%) ou encore une modification de la voie d'administration (0,7%). A noter que la durée de prescription est supérieure ou égale à 5 ans dans presque 1 cas sur 5 (22%).

Les données des enquêtes spécifiques d'addictovigilance confirment les profils identifiés dans les notifications. L'enquête ASOS relève un fort taux de prescription hors cancer et/ou avec un problème de traitement de fond opioïde (toujours supérieur à 50% entre 2019 et 2022). L'enquête OPPIDUM inclut peu de patients consommant du FTM mais cette consommation se fait majoritairement dans un

⁸ Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

⁹ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

¹⁰ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

¹¹ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

¹² Décès Toxiques par Antalgiques

contexte de dépendance. L'enquête OSIAP retrouve peu d'ordonnances suspectes, principalement avec les spécialités ACTIQ® et INSTANYL®. Enfin, les données DRAMES et DTA montrent l'existence de plusieurs décès pour lesquels la forme transmuqueuse du fentanyl est précisée (1 en 2018 dans DRAMES et 2 en 2019 et 2020 dans DTA).

Conclusions du rapporteur

Le constat majeur au vu des résultats est la problématique persistante d'une prescription hors AMM (hors pathologie cancéreuse et/ou sans traitement de fond associé) importante parmi les cas relevant de l'addictovigilance et pouvant être à l'origine d'abus/dépendance et/ou de surdosage.

Une réflexion avait déjà été portée sur une restriction de la prescription aux spécialistes hospitaliers et/ou spécialistes de la douleur, une prescription initiale hospitalière avec une réévaluation annuelle de celle-ci au moment d'une consultation avec l'oncologue pourrait être discutée.

La proposition d'une formation pour les prescripteurs avait été favorablement retenue lors de la séance du CSP Psychotropes Stupéfiants Addictions du 25 juin 2020 mais n'a pas été suivie. La faisabilité de la mise en place d'une formation pour les prescripteurs, si possible obligatoire, doit être discutée elle aussi.

La proposition de la création d'un carnet de suivi remis aux patients, contenant des informations sur les risques identifiés, les modalités de traitement et informant des précautions d'emploi et contre-indications a déjà été évoquée. Ce carnet pourrait faciliter la vérification des bonnes pratiques de prescription, de délivrance et d'administration. Il pourrait aussi inclure un suivi de l'évaluation de la douleur permettant si besoin une adaptation posologique.

Il est précisé par l'ANSM que des documents éducationnels destinés aux usagers et aux professionnels de santé sont à l'étude (révision des MARR¹³). Ces documents ont été révisés par les laboratoires à la demande de l'ANSM et ceux-ci sont en cours de validation par l'ANSM, en collaboration avec des sociétés savantes et associations de patient.

Note post-CSP : Ces documents intègrent déjà ce type d'information et le travail avec les parties prenantes est un moyen de mieux faire connaître ces documents, dans lesquels les informations souhaitées dans un carnet de suivi pourraient figurer. Il serait nécessaire de promouvoir ces dits documents éducationnels et de s'assurer de leur utilisation.

Face au risque de surdosage avec les spécialités de FTM, chez les patients cancéreux ou non, la co-prescription d'un kit de naloxone à l'initiation du traitement ou laissée à l'appréciation du prescripteur en cours de suivi du traitement, apparaît particulièrement utile et importante.

La communication nationale des résultats des rapports de pharmaco-surveillance est nécessaire dans la continuité des informations déjà diffusées sur les FTM.

Pour identifier les situations problématiques, la mise en place d'actions ciblées en coordination avec les organismes de sécurité sociale seraient à envisager à l'instar de ce qui a été initié en région Grand-Est. Enfin, une harmonisation entre les différents RCP¹⁴ des recommandations d'utilisation de la naloxone en cas de surdosage, tenant notamment compte des formes nasales et intramusculaires de naloxone aujourd'hui disponibles serait souhaitable.

Le rapporteur pense nécessaire la poursuite du suivi d'addictovigilance, au rythme convenu d'une mise à jour tous les 3 ans, en parallèle de la mise à disposition du PSUSA¹⁵. Le rapporteur insiste sur la nécessité de la prise de mesures pour améliorer la connaissance des risques de ces produits et leur bon usage. Le suivi aura alors un objectif supplémentaire qui sera l'évaluation de l'impact de ces mesures.

Discussion en CSP

Il est précisé que les données de l'enquête d'addictovigilance et de toxicovigilance ont été présentées lors du CSP de pharmacosurveillance et bon usage (PSUBU), formation Expertise du 14 novembre

¹³ Mesures additionnelles de réduction du risque

¹⁴ Résumé des caractéristiques du produit

¹⁵ Periodic safety update single assessment

2023. Les documents de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) ont été révisés récemment à la demande de l'ANSM (brochure médecin/ brochure pharmacien, brochure usagers), ces derniers sont en phase de validation par l'ANSM en collaboration avec plusieurs associations de patient et sociétés savantes. La France (ANSM) est rapporteur au niveau de l'Europe sur les données de PV au niveau du comité d'évaluation des risques en PV de l'Agence européenne (PRAC¹⁶). L'ANSM rappelle que certaines actions ne sont pas adaptées à ce stade telles que la modification des CPD¹⁷. Il est cependant important de rappeler les [recommandations de la HAS](#), notamment le bon usage de la naloxone dans le cadre de la prévention et de la prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses des opioïdes.

Un membre du CSP rappelle l'importance de prescrire la bonne posologie (pas trop d'unités en toute fin de vie) et de ramener à la pharmacie les médicaments non utilisés, dans l'objectif de limiter l'usage hors-AMM, voire le trafic ou la revente de ces médicaments. L'ANSM rappelle que les stupéfiants tels que le fentanyl transmuqueux peuvent être déconditionnés afin de pouvoir délivrer la quantité nécessaire au patient.

Un autre membre souligne que, parmi les cas d'addictovigilance, la durée de traitement par fentanyl transmuqueux est souvent longue.

Un membre du CSP indique que des troubles de l'usage sont également rapportés et semble-t-il de plus en plus dans l'indication « douleur d'origine cancéreuse » ce qui nécessite d'être également suivi.

Un membre du CSP souligne l'intérêt de parler de naloxone aux sujets qui consultent pour des troubles de l'usage des opioïdes afin de les sensibiliser aux risques de surdosage ainsi qu'à leur entourage. Cette information doit être diffusée aux médecins généralistes.

Note post CSP : L'ANSM a une communication en préparation sur la naloxone afin de promouvoir son utilisation et ce en complément de la page offre thérapeutique qui a été actualisée récemment suite à la mise à disposition d'un nouveau kit prêt à l'emploi. L'ANSM a travaillé également sur un dossier thématique douleur qui intègre notamment des messages de bon usage sur les opioïdes dont le fentanyl. Celui-ci sera prochainement publié.

Un membre du CSP suggère que la prescription de naloxone soit plus systématique car le risque d'overdose existe chez tous les patients, pas uniquement chez les patients qui détournent son usage.

En ce qui concerne l'utilisation de la naloxone, un autre membre du CSP rappelle de suivre les recommandations de la HAS de 2022 sur le « [Bon usage des médicaments opioïdes et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses](#) ».

Un membre du CSP propose une communication/information ciblée auprès des professionnels de santé dont les prescriptions ne sont pas adéquates. Cette action devrait être réalisée de façon conjointe avec l'assurance maladie, à l'instar de ce qui a déjà été fait pour d'autres médicaments (isotrétinoïne par exemple et réalisation ou pas de test de grossesse) pour promouvoir de façon pédagogique la bonne utilisation du FTM. Des interventions de ce type ont d'ailleurs déjà été réalisées dans la région Grand-Est.

Il est également précisé que les pharmaciens se sentent parfois démunis devant leurs patients lorsqu'ils se rendent compte que leur prescription n'est pas adaptée ou conforme à l'AMM (prescription trop longue, posologie trop élevée, indication hors AMM notamment).

¹⁶ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

¹⁷ Conditions de prescription et de délivrance

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à :

- une communication destinée aux professionnels de santé afin de rappeler le bon usage du fentanyl transmuqueux ; elle pourrait être réalisée de façon conjointe avec l'Assurance maladie ;
- une communication sur la naloxone afin de renforcer sa prescription notamment en parallèle du traitement par fentanyl ;
- la poursuite de l'enquête d'addictovigilance avec une mise à jour des données sur une période d'analyse de 3 ans (2023 à 2025).

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Nancy

2.3. Présentation des données d'addictovigilance concernant la prégabaline - Données 01/01/2020 au 31/12/2022

Laboratoire(s)	Accord Healthcare (Espagne), Arrow Génériques, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, HCS (Belgique), Alter, Mylan Pharmaceuticals (Irlande), Sandoz (Autriche), Sun Pharma France, Teva Santé, Upjohn (Pays-Bas), Zentiva (République Tchèque), Zydus France
Direction médicale médicament concernée	DMM2/ Pôle 1 : Psychiatrie, Neurologie
Direction de la surveillance	Pôle sécurisation
Expert	CEIP-A de Toulouse

Présentation du dossier

Les données d'addictovigilance des spécialités à base de prégabaline sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - l'addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse.

Introduction

La prégabaline fait l'objet d'une enquête d'addictovigilance depuis 2013. Son potentiel d'abus a été identifié dès 2015 et une augmentation importante du nombre de cas a été observée à partir de 2018. Afin de prévenir et réduire ces risques, les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la prégabaline ont été modifiées le 24 mai 2021, avec une prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire, une durée maximale de prescription de 6 mois. *Note post-CSP* : Cf. [information de sécurité prégabaline](#) sur site ANSM.

Un des objectifs de ce rapport était de mesurer l'impact des modifications des CPD (avant/après). L'éventuel transfert des prescriptions vers la gabapentine (gabapentinoïde) est également surveillé.

Les données d'addictovigilance rapportées entre le 1^{er} janvier 2020 et le 30 juin 2022 ont été présentées lors du CSP PSA du 31 janvier 2023. L'analyse des données rapportées jusqu'au 31 décembre 2022 est présentée ce jour.

Pour rappel, les indications de l'AMM sont : épilepsie, douleurs neuropathiques et trouble anxieux généralisé.

Le mésusage connu/suspecté de la prégabaline correspond principalement à son usage dans tout type de douleur, pour une « épargne morphinique », dans l'aide au sevrage à l'alcool, aux benzodiazépines ou à la cocaïne.

Méthode

La période d'enquête s'étend du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2022.

Les sources utilisées sont :

- la base nationale de pharmacovigilance et autres signalements rapportés au réseau d'addictovigilance. Les notifications spontanées « NotS » ont été retenues uniquement si l'âge et le sexe étaient mentionnés et si au moins un effet clinique était rapporté (dont abus/dépendance), sinon elles étaient classées comme divers autres signaux « DivAS » ;
- les signalements de nomadisme, demandes suspectes de prescription, falsification d'ordonnances ou suspicion de trafic, sans autre information clinique ont également été classés comme « DivAS » ;
- les données des laboratoires ;
- les données recueillies par les outils spécifiques en addictovigilance (DRAMES¹⁸ (2018-2021), OPPIDUM¹⁹ (2019-2022), OSIAP²⁰ (2019-2022), SOUCHI²¹ (2021)) ;
- les données bibliographiques (PubMed).

Résultats et discussion du rapporteur

Les principaux résultats observés dans ce rapport sont :

-Une diminution de l'exposition à la prégabaline en population générale en France qui se poursuit en 2022. Elle semble attribuable à la modification des CPD. Cet impact est également observé dans les outils des CEIP-A, notamment dans l'enquête OSIAP où la prégabaline ne représente plus que 12 % des ordonnances falsifiées enregistrées en 2022 versus 22,5 % en 2019.

-Au total, 213 NotS ont été enregistrées dans la période du 01/01/2020 au 24/05/2021 (17 mois) (avant la modification des CPD) et 344 du 25/05/2021 au 31/12/2022 (19 mois) (après la modification des CPD). Le nombre de cas enregistrés a augmenté dans la période post-modification des CPD, avec un maximum de cas rapportés en 2021 et une stabilisation en 2022, avec une proportion stable de cas graves. La plupart des cas graves correspondent à des tableaux d'intoxication sévères avec la prégabaline, le plus souvent associée au « cocktail » benzodiazépines (préférentiellement clonazépam) et cannabis, ainsi qu'avec la cocaïne. De façon inattendue, l'association prégabaline-opioïdes a été plus marginale dans le deuxième semestre 2022, par rapport à la période 2020-juin 2022.

-La proportion de femmes a légèrement augmenté (non significatif) et la proportion de mineurs a significativement diminué, ce qui induit une hausse de l'âge moyen dans la deuxième période. Les sujets les plus jeunes avaient 14 ans (observés dans la deuxième période) et étaient de sexe féminin.

-La proportion de sujets ayant recours aux urgences et à une prise en charge addictologique est restée stable dans la 2^{ème} période.

¹⁸ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

¹⁹ Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

²⁰ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

²¹ Soumission Chimique

-Une diminution des DivAS est observée.

-Le rapporteur a confirmé la présence de la prégabaline parmi les substances rapportées lors de l'enquête OPPIDUM en octobre 2022 (au même niveau qu'en 2020). Pour ces sujets, le mode d'obtention principal de la prégabaline reste la prescription médicale, suivi par le marché de rue, toujours actif selon les DivAS issues de la presse grand public.

Conclusions du rapporteur

L'impact des nouvelles CPD sur le nombre de délivrances de prégabaline a été observable dès leurs mises en place. Cependant, le nombre de cas d'abus et de dépendance rapportés aux CEIP-A continue de progresser, avec un nombre élevé d'hospitalisations pour intoxications massives, avec passage en réanimation. Les modalités de prise en charge des sujets ayant un trouble de l'usage de prégabaline se mettent en place progressivement, sans qu'il y ait pour l'instant de recommandations bien établies. La surveillance de la prégabaline nécessite d'être maintenue de façon rapprochée, en parallèle de celle de la gabapentine. Un nouveau rapport d'enquête pourra être présenté dans un an (fin 2024).

Concernant les décès en lien avec la prégabaline, le nombre de cas recueillis en 2021 dans DRAMES et DTA est identique au nombre observé en 2019 (et inférieur à celui de 2020) (respectivement 7 et 4). Les données 2022 ne sont pas encore disponibles. Aucune évolution fatale n'a été observée parmi les notifications spontanées, malgré des concentrations sanguines rapportées parfois très élevées.

Une analyse spécifique des données de remboursement *via* le Système National des Données de Santé (SNDS) serait utile pour décrire les trajectoires d'utilisation de la prégabaline et potentiellement les situations de mésusage (en s'appuyant sur les travaux pharmaco-épidémiologiques déjà menés en France sur ce médicament).

Enfin, le rapporteur rappelle le recours à la naloxone en cas de « tableau de surdose opioïde » avec suspicion de prise concomitante de prégabaline.

Discussion en CSP

Un membre du CSP demande si les décès par suicide sont inclus dans l'enquête. Le rapporteur répond par la négative : L'enquête DRAMES répertorie les décès qui surviennent dans un contexte d'abus de substances psychoactives et non par suicide. Un évaluateur de l'ANSM précise que le risque suicidaire dans le cadre de syndrome de sevrage a été ajouté récemment dans le RCP de la prégabaline à la suite de l'évaluation du dernier rapport de sécurité (PSUR).

Un membre précise que la prise en charge des patients dépendants à la prégabaline (y compris chez des sujets mineurs qui utilisent la prégabaline obtenue dans le marché de rue) est difficile. En Ile-de-France, un groupe de travail multi-structures a été mis en place pour accompagner ces patients, parfois mineurs, créer une alliance thérapeutique et proposer une prise en charge médicale. D'autres groupes de travail ont été mis en place ailleurs.

Concernant le risque suicidaire de la prégabaline, un membre souhaite souligner le biais potentiel des données issues des centres antipoison (CAP) concernant les suicides. En effet, pour les cas de suicide, les CAP codent uniquement les substances prises dans le contexte suicidaire et pas le traitement de fond éventuel pris par le sujet. Les données des CAP ne permettent donc pas d'évaluer le risque suicidaire d'une substance. A noter cependant que les CAP n'ont pas été interrogés dans le cadre de ce rapport d'enquête.

Un membre signale qu'il observe actuellement une nouvelle augmentation des ordonnances de prégabaline dans son officine après une période de baisse.

Il est proposé la réalisation d'une étude à partir des données SNDS sur la trajectoire des patients recevant de la prégabaline / de la gabapentine en France.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête d'addictovigilance de la prégabaline en parallèle de celle de la gabapentine. Un focus sur l'utilisation de la prégabaline chez les mineurs est souhaité.

Les données issues des douanes et de la police pourront être incluses dans la prochaine mise à jour de l'enquête.

Enfin, une communication rappelant l'utilisation de la naloxone comme antidote aux overdoses opioïdes (qu'elles soient ou non médicamenteuses) ainsi qu'une communication à destination des professionnels de santé sur les risques d'abus/ dépendance des gabapentinoïdes seraient souhaitables.

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Toulouse

2.4. Présentation des données d'addictovigilance concernant la gabapentine - Données 01/10/2020 au 31/12/2022

Laboratoire(s)	Arrow Génériques, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, Mylan SAS, Pfizer PFE France, Pharma Lab, Sandoz, Teva Santé, Zentiva France, Zydus France
Direction médicale médicament concernée	DMM2/ Pôle 1 : Psychiatrie, Neurologie
Direction de la surveillance	Pôle sécurisation
Expert	CEIP-A de Toulouse

Présentation du dossier

Les données d'addictovigilance des spécialités à base de gabapentine sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - l'addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse.

Introduction

L'enquête nationale d'addictovigilance sur la gabapentine a été décidée en octobre 2020 dans un contexte national d'explosion des cas d'abus de prégabaline.

Cette situation a entraîné des modifications des conditions de prescription et délivrance de la prégabaline (entrées en vigueur le 24 mai 2021).

En parallèle, la SFETD²² a révisé ses recommandations pour la prise en charge de la douleur neuropathique en « rétrogradant » la prégabaline et en positionnant la gabapentine en première ligne. Gabapentine, qui fait partie de la classe des gabapentinoïdes comme la prégabaline, est indiquée dans l'épilepsie, les douleurs neuropathiques telle que neuropathie diabétique ou névralgie post zostérienne. Le présent rapport intervient dans le cadre de la surveillance d'un transfert possible de prescription de la prégabaline vers la gabapentine, d'un transfert possible de la consommation illicite de prégabaline vers la gabapentine et suite aux premiers cas d'abus/mésusage rapportés au réseau français d'addictovigilance avec la gabapentine.

Méthode

La période d'étude s'étend du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2022.

Les sources utilisées sont :

- la base nationale de pharmacovigilance et autres signalements rapportés au réseau d'addictovigilance. Les notifications spontanées « NotS » ont été retenues uniquement si l'âge et le sexe étaient mentionnés et si au moins un effet clinique était rapporté (dont abus/dépendance), sinon elles étaient classées comme divers autres signaux « DivAS » ;
- les signalements de nomadisme, demandes suspectes de prescription, falsification d'ordonnances ou suspicion de trafic, sans autre information clinique ont également été classés comme « DivAS » ;
- les données des laboratoires ;
- les données des outils spécifiques en addictovigilance (DRAMES (2018-2021), OPPIDUM (2019-2022), OSIAP (2019-2022), SOUCHI (2021)) ;
- les données bibliographiques (PubMed).

Résultats et discussion du rapporteur

Un premier rapport couvrant la période janvier 2020-juin 2022 a montré une augmentation de l'utilisation de la gabapentine en France, avec un écart tendant à se réduire avec la prégabaline, un nombre de cas d'abus et de dépendance très faible (2 cas) et l'absence de la gabapentine dans les décès DRAMES²³ (quelques cas sporadiques dans DTA).

L'objectif de ce rapport était de compléter les informations concernant la gabapentine avec l'analyse de données recueillies jusqu'au 31/12/2022.

Les données d'exposition jusqu'à la fin 2022 montrent que l'utilisation de la gabapentine continue de progresser en France, avec une augmentation significativement plus rapide depuis les modifications des CPD de la prégabaline objectivée à partir des données de vente et de remboursement.

Sur le deuxième semestre 2022, le nombre de cas impliquant la gabapentine est resté limité en termes de nombre de notifications (n=5) et dans les outils d'addictovigilance. Il faut toutefois noter le premier cas de décès issu de DRAMES imputé à la gabapentine (en association avec la buprénorphine) et la gabapentine est mentionnée pour la 1^{ère} fois dans l'enquête Soumission Chimique en 2021.

Les données de la littérature soulignent la diffusion de l'usage problématique de la gabapentine dans certaines zones géographiques (par exemple niveau d'usage élevé aux Etats-Unis), suggèrent un potentiel d'abus similaire pour la gabapentine en comparaison avec la prégabaline et mettent en avant le sur-risque de dépression respiratoire en cas d'association avec des surdoses opioïdes.

Conclusions du rapporteur

Le risque de dépression respiratoire existe avec la gabapentine seule, mais les données de la littérature et les données d'addictovigilance suggèrent un effet synergique sur le risque de dépression respiratoire et de décès en cas d'association avec les opioïdes (même pour des doses limitées d'opioïdes). Il serait souhaitable de communiquer sur ce risque et d'encourager le recours à la naloxone.

²² Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

²³ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

Le risque d'abus/dépendance est désormais mentionné dans la rubrique 4.4 du RCP de la gabapentine (Neurontin), mais ce risque est vraisemblablement mal connu de la communauté médicale actuellement.

Par ailleurs, il apparaît nécessaire d'avoir des données sur les concentrations potentiellement létales de gabapentine, celles observées dans les décès enregistrés en 2021 étant près de 1,5 fois supérieures à celles considérées comme toxiques.

Compte tenu des changements rapides observés sur l'abus et le mésusage de gabapentine, sa surveillance peut être envisagée sur un plus long terme, avec un point annuel de suivi, parallèle à celui de la prégabaline.

Discussion en CSP

La problématique de la vente illicite de substances dans les rues est évoquée, souvent avec des tarifs parfois accessibles.

Les pharmaciens d'officine sont bien avertis de cette problématique d'usages détournés mais sont démunis face à des « prescriptions de complaisance ».

La prise en charge de ces patients est difficile. Les données de l'enquête OPPIDUM²⁴ pourraient permettre d'obtenir plus d'informations. Beaucoup de patients qui arrivent en CSAPA²⁵, notamment les mineurs non accompagnés adressés notamment par la Protection Judiciaire de la Jeunesse, présentent une dépendance nette à ces substances.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête d'addictovigilance de la gabapentine en parallèle de celle de la prégabaline. Un focus sur l'utilisation de la gabapentine chez les mineurs est souhaité.

Les données issues des douanes et de la police pourront être incluses dans cette prochaine mise à jour de l'enquête.

Enfin, une communication rappelant l'utilisation de la naloxone comme antidote aux overdoses opioïdes (qu'elles soient ou non médicamenteuses) ainsi qu'une communication sur les risques d'abus / dépendance des gabapentinoïdes seraient souhaitables.

Références documentaires

Rapport du CEIP-A de Toulouse

²⁴ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

²⁵ Centre de Soins, d'Accompagnement, de Prévention en Addictologie