

01/07/14

**Retour sur la séance du 19 juin 2014
de la commission des stupéfiants et psychotropes**

Evaluation des mesures prises en vue de réduire le mésusage du clonazépam (Rivotril®)

Le clonazépam est indiqué dans le traitement de l'épilepsie (formes comprimé et solution buvable), soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique et dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique (forme injectable).

Une première enquête réalisée par le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de PACA Corse sur la période 1998-2004 a permis de mettre en évidence un usage abusif ou détourné du clonazépam.

Depuis, ce dernier fait l'objet d'un suivi renforcé d'addictovigilance.

Les différentes enquêtes ont montré :

- ✓ une proportion importante de la prescription du clonazépam en dehors des indications de son autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- ✓ un abus chez les usagers de drogues ;
- ✓ un usage détourné à des fins de soumission chimique ;
- ✓ l'existence d'un trafic vers les pays du Maghreb (enquête de 2011).

Compte tenu de ces données, plusieurs mesures ont été mises en œuvre par l'ANSM, et en particulier l'obligation de la prescription sur ordonnance sécurisée et la primo-prescription réservée aux neurologues et aux pédiatres.

Le bilan d'addictovigilance 2010-2013 permet de conclure à un impact très important de ces mesures avec une diminution de 66% du nombre de patients et une baisse du détournement.

Cependant, la part des prescriptions hors AMM demeure toujours élevée et la primo-prescription par les médecins généralistes représente toujours 30 % des primo-prescriptions.

Par ailleurs, le détournement et le trafic du clonazépam sont moins importants, mais toujours présents

Dans ce contexte, la Commission des stupéfiants et psychotropes a estimé à l'unanimité que les mesures mises en place étaient suffisantes pour limiter le mésusage du clonazépam, sous réserve de la persistance de l'efficacité de ces mesures. Elle a également estimé qu'il restait nécessaire de mettre en œuvre des actions homogènes sur l'ensemble de la classe des benzodiazépines et apparentés afin de réduire leur mésusage.

Elle a également souhaité la poursuite de la surveillance renforcée du clonazépam.

Proposition de classement comme stupéfiant des préparations injectables de kétamine

Les spécialités à base de kétamine¹ sont réservées à l'usage hospitalier et dans des situations d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire, comme décrites dans l'article R.5121-96 du Code de la Santé Publique (CSP).

La kétamine peut être utilisée comme agent anesthésique unique ou comme inducteur ou potentialisateur en association avec d'autres agents anesthésiques.

Des spécialités à base de kétamine sont également disponibles pour un usage vétérinaire².

¹ Kétamine Panpharma® 250 mg/2,5 ml, 250 mg/5 ml, 50 mg/5 ml, solution injectable (IM-IV), Kétamine Renaudin® 10 mg/ml, 50 mg/ml, solution injectable

² Clorketam® 1000, Imalgene® 500 et 1000, Kétamine® ,Virbac France 500 et 1000, Kétamidor® 100 mg/ml, solution injectable, Aneskétin® 100 mg/ml, solution injectable.

La kétamine et ses sels, sont inscrits sur la liste des stupéfiants (arrêté du 8 août 1997) en France. Les préparations injectables à base de kétamine sont quant à elles inscrites sur la liste I des substances vénéneuses.

Au niveau international, la Commission des stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies (ONU) a pris plusieurs résolutions afin que les Etats membres surveillent la kétamine et mettent en place des mesures de contrôle national si la situation l'exige.

Par ailleurs, le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donné un avis défavorable, en 2006 et 2012, à l'inscription de la kétamine parmi les substances placées sous contrôle international afin de ne pas restreindre la disponibilité et l'accessibilité de la kétamine à des fins médicales. Toutefois, un nouvel examen critique a été effectué lors de sa réunion du 16 au 19 juin 2014.

En France, une première enquête de 1997 a montré le développement de l'usage récréatif de la kétamine. En 2000, une augmentation des vols de spécialités vétérinaires de kétamine et l'apparition de la substance en milieu festif ont été rapportées.

L'obligation d'un stockage sécurisé et de la déclaration de vol pour les préparations injectables a alors été mise en place et la surveillance maintenue.

Le dernier bilan d'addictovigilance portant sur les données disponibles jusqu'à avril 2014, a montré une augmentation du nombre d'ampoules vendues depuis 2009 avec, d'une part une utilisation de la kétamine dans la douleur chronique, une augmentation du nombre de patients et des quantités rétrocédées et d'autre part une diffusion de son usage à des fins récréatives avec une augmentation du nombre de signalements, une augmentation du nombre d'affaires des services répressifs et des saisies.

Au vu de ces données, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM s'est dite favorable à l'inscription des préparations injectables de kétamine sur la liste des substances classées comme stupéfiants en France.

Elle a insisté sur le fait qu'en raison de sa grande valeur thérapeutique, il était important que l'accès de la kétamine dans certains pays ne soit pas entravé par des mesures de contrôle trop strictes. Toutefois, en raison de son potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique, elle est favorable à son inscription au tableau III de la Convention de 1971 sur les psychotropes.

Sulfate de morphine par voie orale : Données d'addictovigilance et état des lieux de son utilisation comme traitement de substitution aux opiacés (TSO)

Le sulfate de morphine est indiqué dans les douleurs persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

Bien que ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, les présentations à action prolongée sont parfois utilisées comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés s'appuyant sur une note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS) de juin 1996. Cette note indiquait que la poursuite de traitements utilisant le sulfate de morphine, dans le cadre de traitements substitutifs aux opiacés (TSO), était tolérée jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relais par les médicaments validés pour cette indication : la méthadone et le Subutex® (buprénorphine haut dosage).

Elle précisait également qu'à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et au Subutex® aux besoins des patients), la prescription de sulfate de morphine à des seules fins de substitution pouvait être poursuivie.

Actuellement, il n'existe pas de données y compris issues de l'Assurance maladie permettant de quantifier précisément le nombre de patients traités par sulfate de morphine en tant que TSO.

Depuis le début des années 2000, le réseau d'Addictovigilance est régulièrement alerté sur le mésusage des spécialités à base de sulfate de morphine, et en particulier le Skénan®, commercialisé en France depuis 1992. Un suivi d'addictovigilance des spécialités à base de sulfate de morphine commercialisées en France (Moscontin®, Sevredol®, Skénan®, Actiskénan®, Kapanol®, Oramorph®) a ainsi été mis en place.

En 2009, un premier bilan avait fait état d'un détournement de l'utilisation des sulfates de morphine, essentiellement le Skénan®, avec un risque d'injection intraveineuse important.

Une nouvelle mise à jour du bilan d'addictovigilance couvrant la période de 1996 à juin 2013 a été réalisée.

Ce bilan montre une augmentation des notifications de cas d'abus des spécialités à base de sulfate de morphine, principalement du détournement de la voie d'administration par voie intraveineuse, à des doses parfois élevées,

ainsi qu'une augmentation de l'obtention illégale et de la demande de la part des usagers. L'abus de sulfate de morphine est probablement sous-notifié dans la mesure où les informations sur les usagers fréquentant les CAARUD³ et les usagers les plus précaires et moins insérés sont peu signalées au réseau d'addictovigilance.

Par ailleurs, deux populations d'usagers de sulfate de morphine ont été identifiées :

- ✓ les sujets abuseurs ;
- ✓ et les sujets utilisant le sulfate de morphine en tant que TSO.

Dans ces deux populations, un mésusage de la voie d'administration du sulfate de morphine par voie intraveineuse est observé à des doses élevées.

Devant ce constat, l'ANSM a réalisé une revue de la littérature sur l'utilisation du sulfate de morphine par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés afin de dresser un état des lieux des données d'efficacité et de sécurité dans cette utilisation.

En Europe, la morphine à libération prolongée par voie orale est autorisée en tant que TSO en Autriche et est utilisée dans cette indication en Bulgarie, en Slovénie et en Suisse.

En France, aucune spécialité contenant du sulfate de morphine n'est autorisée dans cette indication

Plusieurs études cliniques ont évalué l'efficacité et la sécurité du sulfate de morphine en tant que TSO, souvent afin de déterminer s'il pouvait être une alternative thérapeutique à la méthadone et à la buprénorphine haut dosage.

Ces études ont observé un effet positif de cette utilisation. Toutefois, compte-tenu de leurs faiblesses méthodologiques, l'ANSM conclut qu'il n'est pas possible de confirmer ou d'infirmer de manière formelle l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du sulfate de morphine chez les patients dépendants aux opiacés.

Compte-tenu de l'identification de deux populations d'usagers de sulfate de morphine, d'une part ceux l'utilisant comme TSO et d'autre part ceux qui en font un usage abusif, la Commission des stupéfiants et psychotropes a rappelé la nécessité de :

- ✓ l'évaluation d'une substitution injectable ;
- ✓ la mise à disposition de naloxone auprès des usagers de drogues pour réduire le risque d'overdose mortelle ;
- ✓ définir un cadre d'utilisation du sulfate de morphine comme TSO chez les patients déjà traités prévoyant notamment une concertation entre le médecin traitant, le médecin-Conseil de l'Assurance Maladie et l'avis d'un addictologue le cas échéant. En effet, le traitement par sulfate de morphine en tant que TSO instauré chez des patients depuis plusieurs années ne doit pas être interrompu brutalement afin d'éviter des sevrages intempestifs. Un passage à un autre traitement pourrait également être discuté.

La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a ainsi rendu à l'unanimité un avis favorable à la nécessité de mesures complémentaires aux thérapeutiques actuelles de substitution aux opiacés associant :

- ✓ l'évaluation d'une substitution injectable ;
- ✓ des mesures galéniques pour réduire le détournement par voie intraveineuse des spécialités à base de sulfate de morphine.

Arbitrage européen concernant les spécialités pharmaceutiques à base de méthadone et contenant de la povidone

Les membres de la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM ont été informés d'un arbitrage européen concernant les médicaments administrés par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient, couramment utilisée en tant que liant dans les formes pharmaceutiques solides ou comme agent de solubilisation et stabilisant dans les formes pharmaceutiques liquides.

En effet, jusqu'en mars 2014, 16 cas d'insuffisance rénale, incluant des décès avaient été rapportés à l'Agence du médicament norvégienne (NOMA) au cours des derniers mois avec une solution de méthadone contenant de la povidone (Methadone Martindale®, non autorisée en France). Ces cas sont survenus dans un contexte de mésusage de cette spécialité par injection intraveineuse.

La Norvège a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament afin d'éviter d'autres cas graves chez des patients toxicomanes qui l'utilisent en injection et a demandé l'initiation d'une réévaluation européenne.

³ CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues

Suite à cette suspension d'AMM et à l'initiative de la Norvège, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a débuté une réévaluation du rapport bénéfice / risque des médicaments administrés par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient. Cette réévaluation se fait dans le cadre d'un arbitrage dont la Suède et la Norvège sont pays rapporteur et co-rapporteur.

La méthadone commercialisée en France n'est pas concernée par cet arbitrage puisqu'elle ne contient pas de povidone. .

Les avis rendus par les Commissions consultatives de l'ANSM constituent un des éléments pris en compte pour la décision du Directeur général de l'ANSM. Les avis des commissions ne préjugent pas des décisions de l'ANSM. Ce texte est un relevé des dossiers inscrits à l'ordre du jour et ne constitue pas le compte-rendu de la séance qui sera publié prochainement.