

Direction : NEURO (Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions)

Pôle : STUP (Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants)

Personne en charge : Nathalie RICHARD

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°2

Judi 6 février 2020 – Salle A12

9h30 à 18h

Membres présents

Professionnels de santé :

Mme ALARCON Frédérique
M AUTHIER Nicolas
M BERTHELOT Jean-Marie
Mme DEBRUS Marie
M De HARO Luc
Mr DELILE Jean-Michel
Mme MAUGEZ Marianne
M MICHEL Laurent
M MOREAU Cédric

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie

Associations :

Mme GILANTON Marie Madeleine
M OLIVET Fabrice

CEIP-A Titulaires :

Mme DAVELUY Amélie
Mme GIBAJA Valérie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse
Mme MICALLEF-ROLL Joëlle
Mme PEYRIERE Hélène

Associations Suppléantes :

M BENSO Vincent

CEIP-A Suppléants :

/
Mme DJEZZAR Samira
M LE BOISSELIER Reynald
M MALLARET Michel
Mme BOUCHER Alexandra

Membres excusés

Mme COPEL Laure
Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Nathalie RICHARD

Participants de l'ANSM

Mme BRES Eloïse

M CHUNG Alexandre

Mme FABREGUETTES Aldine

M FERNANDEZ Augusto

M LHANZENY Wilfried

Mme MONZON Emilie

Mme PION Charlotte

Autres intervenants

Mme BRISACIER Anne-Claire – OFDT (PPMV et Utilisation de la morphine chez les usagers d'opioïdes)

M DUSOUCHET Thomas – SCMR (Utilisation de la morphine chez les usagers d'opioïdes)

Mme FRAUGER Elisabeth (audioconférence) - CEIP-A de Marseille pour PPMV

M MOREL Alain – CSAPA OPPELIA (Utilisation de la morphine chez les usagers d'opioïdes)

M PECAULT-CHARBY – CNAM/Cabinet du médecin conseil national (PPMV et Utilisation de la morphine chez les usagers d'opioïdes)

Secrétariat du Comité

Equipe STUP, Direction NEURO

La séance est ouverte à 09 heures 40.

I. Introduction

- **Adoption de l'ordre du jour**
- **Adoption du CR du Comité permanent PSA du 19 septembre 2019, N°1**

Nathalie RICHARD indique que le compte rendu a été adopté par voie électronique et s'enquiert d'éventuelles remarques avant son adoption formelle en séance.

Le compte rendu est adopté.

Annonce des liens d'intérêt

Un membre de l'ANSM indique qu'aucun conflit d'intérêts n'a été identifié. Le tableau associé est à disposition des membres si nécessaire.

Nathalie RICHARD précise que seuls des liens de niveau 1 ont été détectés.

II. Dossiers thématiques

Primo-prescription de la méthadone en ville (PPMV)

- **Introduction**

Nathalie RICHARD indique que le sujet est abordé à la demande de la Direction générale de la santé (DGS), qui a sollicité de nouveau l'avis de l'ANSM concernant la primo prescription de méthadone en ville.

Nathalie RICHARD présente le Docteur PECAULT-CHARBY, représentant de la Caisse Nationale de l'Assurance maladie, ainsi que Anne-Claire BRISACIER représentant l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies).

- **Historique, chiffres de vente et projet de décret**

Un membre de l'ANSM rappelle que les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) en France ont la même indication qui est « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ». La méthadone gélule vient en relais du sirop chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

La primo prescription de la méthadone est actuellement réservée aux médecins exerçants en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou en milieu hospitalier pour le sirop, et aux médecins exerçant en CSAPA ou service d'addictologie pour la gélule. La durée maximale de prescription est de 14 jours pour le sirop et de 28 jours pour la gélule. La délivrance est fractionnée en 7 jours pour les deux formes.

Depuis la commercialisation de la méthadone sirop et gélule, respectivement en 1995 et 2008, les chiffres de vente sont en constante augmentation sans ralentissement ; ce qui ne semble pas refléter un accès limité à la méthadone. Après la commercialisation de la gélule, les chiffres de vente du sirop se sont dans un premier temps stabilisés et diminuent depuis. La gélule a devancé le sirop en 2014, année d'allongement de sa durée maximale de prescription à 28 jours (contre 14 jours auparavant). Le laboratoire estime que X patients étaient traités par méthadone en 2019, dont 70 % sous forme gélule.

La primo prescription de la méthadone en ville a déjà été discutée en Commission des stupéfiants en 2014. Les membres du groupe TSO de la DGS avaient présenté l'étude METHAVILLE, qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité et la faisabilité de la PPMV comme traitement de substitution aux opioïdes en ville. Les médecins de ville qui participaient à l'étude avaient déjà une expérience dans la prescription de médicaments de substitution aux opioïdes et avaient reçu une formation spécifique dans le cadre de cette étude. Les propositions du groupe TSO allaient vers une primo prescription de méthadone en ville. La commission avait rendu un avis favorable à la PPMV, pour certains médecins libéraux agréés et dans les conditions qui resteraient à définir ultérieurement. Par ailleurs, c'est lors de cette commission que les membres avaient rendu un avis favorable à l'allongement de la durée maximale de prescription de la forme gélule.

En 2018, une journée d'échange partenariale a été organisée au sein de la commission des stupéfiants afin de proposer des mesures pour réduire le nombre d'overdoses liées aux MSO. Des sociétés savantes étaient présentes, ainsi que des représentants des usagers et les principales instances de santé. Les arguments en faveur de la PPMV étaient :

- Un accès plus large et une prescription facilitée ;
- Une diminution de la part d'automédication avec son obtention par don, deal ou sur le marché noir, et par conséquent, une diminution du nombre d'overdoses dues à la méthadone de rue.

Les arguments contre étaient :

- Le risque d'overdose plus important avec la méthadone qu'avec la buprénorphine, en particulier lors de l'instauration du traitement ;
- D'autres mesures peuvent être mises en place plus rapidement, comme rendre l'accès aux soins plus homogène sur tout le territoire national *via* les CSAPA.

Un plan de réduction des overdoses aux opioïdes a été validé par la suite et la CSP de septembre 2018 a considéré que la PPMV permettrait un accès plus large à la méthadone pour les patients, mais qu'elle ne semblait pas répondre à la prise en charge des usagers à risque d'overdose, à savoir les usagers naïfs, occasionnels et non dépendants, qui ne répondent pas à l'indication de la méthadone en termes de « pharmacodépendance majeure aux opiacés ». La commission a donc considéré que la PPMV n'était pas une mesure qui permettrait de réduire les overdoses liées aux MSO.

En 2020, une proposition de décret sur la PPMV est en cours d'élaboration par la DGS. Il prévoit les conditions suivantes :

- PPMV autorisée aux médecins
 - o Dont les qualifications sont précisées par arrêté ministériel ;
 - o **Ou** ayant suivi une formation spécifique et adaptée ;
- Et** ayant conclu une convention avec un CSAPA ou un service hospitalier spécialisé.

La convention devra être adressée sans délai au directeur général de l'Agence régionale de la santé (ARS) et au conseil départemental de l'ordre des médecins. L'ordre tiendra à jour la liste des médecins conventionnés sur son site Internet.

Par ailleurs, le laboratoire exploitant la méthadone est revenu vers l'ANSM pour faire les propositions suivantes :

- Abandon de la demande de PPMV ;
- Assouplir le cadre de prescription des gélules de méthadone en réduisant la période obligatoire sous sirop d'un an, voire la possibilité d'une initiation directement par la forme gélule ;
- Autoriser le médecin généraliste à changer de galénique de la forme sirop vers la forme gélule sans passage en CSAPA.

- **Données d'utilisation – UTOPIA**

Joëlle MICALLEF-ROLL rappelle que l'étude UTOPIA¹ a été réalisée par la plateforme de pharmaco-épidémiologie DRUGS SAFE de Bordeaux, à partir des bases de données de l'Assurance maladie de 2009 à 2015. Trois CEIP-Addictovigilance font partie du Comité scientifique de cette étude, compte tenu de leurs travaux antérieurs sur les MSO et les bases de données.

Dans cette étude, un utilisateur a été considéré comme prévalent s'il était affilié à l'Assurance maladie avec au moins un remboursement de médicament de substitution dans l'année considérée et âgé d'au moins 16 ans au moment du remboursement.

L'étude montre que la prévalence globale a été stable dans le temps, elle est estimée à 0,3 %. Le nombre d'utilisateurs de MSO est passé de 146 817 à 157 598 entre 2009 et 2015, soit une augmentation de 7 %. Cela s'explique par l'augmentation du nombre d'utilisateurs de méthadone de 35 %, passant de 37 294 utilisateurs en 2009 à 53 782 en 2015, dont 34 302 utilisateurs de la forme gélule (en augmentation) et 26 769 de la forme sirop (en baisse).

La délivrance est régulière chez 57 à 68 % des utilisateurs de méthadone.

Les nouveaux patients sont les patients ayant bénéficié d'un premier remboursement de méthadone en ville, et sans remboursement l'année précédente, ainsi qu'une posologie inférieure à 60 mg pour cette première délivrance.

Le nombre de nouveaux utilisateurs de méthadone a diminué de 31,2 % entre 2009 et 2013 (passant de 6 497 à 5 062) puis a augmenté de 13,6 % entre 2013 et 2015, portant le nombre de nouveaux utilisateurs à 5 749. A noter que depuis sa commercialisation, le nombre de nouveaux utilisateurs de méthadone gélule est en constante augmentation.

Le nombre total de médecins généralistes libéraux en France est estimé à 61 301 en 2009 et à 62 071 en 2015. Les prescripteurs de méthadone ont augmenté, passant de 15 272 à 19 916. Le nombre moyen de patients par médecin généraliste est passé pour la buprénorphine de 5,81 en 2009 à 5,16 en 2015 et pour la méthadone de 3,11 en 2009 à 3,24 en 2015.

Le nombre de pharmacies ayant délivré de la méthadone a augmenté de 12 064 en 2009 à 14 291 en 2015 et le nombre moyen de patients par pharmacie ayant délivré de la méthadone de 4,2 à 4,96 patients. A titre de comparaison, le nombre de pharmacies et le nombre moyen de patients par pharmacie ayant délivré de la buprénorphine ont diminué, passant respectivement de 18 493 en 2009 à 18 122 en 2015 et de 10,64 à 9,27 en 2015.

Le comportement de *Doctor-shopping* (DS) est l'obtention de quantité plus importante d'un médicament par le recours simultané à des prescripteurs différents, sur une même période de temps. Il s'agit d'une méthode développée et validée, ayant donné lieu à de multiples publications internationales, pour repérer ce comportement dans les bases de données de l'Assurance maladie². Cette méthode permet d'estimer i) la quantité obtenue par DS : quantité délivrée correspondant à des chevauchements d'ordonnances émanant de prescripteurs différents ; ii) l'indicateur de *Doctor-shopping* : rapport entre la quantité totale obtenue par DS et la quantité totale dispensée sur la même période.

La quantité obtenue de méthadone par *Doctor Shopping* a diminué entre 2009 et 2015 pour la forme sirop (de 4821 g à 3697 g) et a augmenté pour la forme gélule (de 1302 g à 9014 g) avec notamment un doublement de cette quantité de 2014 à 2015. L'indicateur *Doctor Shopping* de la méthadone est stable de 1,26 % à 1,23 % pour la forme sirop et a augmenté de 1,23 % à 1,87 % pour la forme gélule en 2015.

Cédric MOREAU s'étonne que les patients puissent aller retirer de la méthadone à plusieurs endroits.

¹ L'étude U.TOPIA (Utilisation des traitements de substitution aux opioïdes en France : analyse des données de l'assurance maladie de 2009 à 2015) a pour objectif de déterminer les caractéristiques de l'utilisation des MSO (méthadone, BHD et SdM) en France depuis 2009, ainsi que les risques associés en termes de mésusage et de mortalité. (Plateforme : DRUGS-SAFE, équipe Pharmaco-épidémiologie de Bordeaux).

² Pradel et al, 2004 ; Pradel et al, 2009 ; Pradel et al, 2010 ; Frauger et al, 2011 ; Nordmann et al, 2013 ; Rouby et al, 2012 ; Ponte et al, 2018

Joëlle MICALLEF-ROLL confirme que ce phénomène a bien été observé avec la méthadone et également avec d'autres médicaments (buprénorphine, méthylphénidate, voir publications citées). Le principe de repérage du comportement de *Doctor-shopping* par des chevauchements des ordonnances d'un médicament par des médecins différents sur une même période de temps est beaucoup plus fin que le nomadisme médical.

Fabrice OLIVET s'enquiert des chiffres sur la distribution réelle de méthadone par cabinet médical.

Joëlle MICALLEF-ROLL indique que ces chiffres peuvent être recherchés grâce aux données de l'Assurance maladie.

- **Données d'utilisation en CSAPA et prison (Observatoire français des drogues et toxicomanies - OFDT)**

Anne-Claire BRISACIER indique qu'en 2016, 386 CSAPA en ambulatoire ont pris en charge 317 000 personnes pour des consommations d'alcool, de tabac et de drogues illicites, et 46 CSAPA avec hébergement ont pris en charge 2 000 consommateurs.

Les missions des CSAPA sont décrites dans la circulaire DGS du 28 février 2008, incluant la prescription et la délivrance des MSO. L'approvisionnement en médicaments de substitution aux opioïdes se fait pour les CSAPA à gestion hospitalière en pharmacie à usage intérieur et pour les CSAPA à gestion associative le plus souvent auprès des fabricants, des distributeurs ou des grossistes répartiteurs.

Les données sur les prescriptions et délivrances de méthadone sont renseignées dans les rapports d'activités des CSAPA qui donnent des informations :

- Sur les prescriptions, notamment le nombre de patients pour lesquels :
 - Le traitement a été prescrit au moins une fois par le centre ;
 - Le traitement a été initié par le centre ;
 - A été primo prescrit de la méthadone gélule.
- Sur les délivrances, notamment le nombre de patients pour lesquels :
 - La dispensation a été effectuée par le centre ;
 - La dispensation a eu lieu en pharmacie de ville ;
 - Une prescription en relais est faite par le centre.

79 % des CSAPA prescrivent de la méthadone et 53 % la délivrent. Les CSAPA prescripteurs ont en moyenne 106 patients dans leur file active : un quart la prescrive à une file active comprise entre 1 et 40 personnes, un quart entre 41 et 80 personnes, un quart entre 81 et 160 personnes, et un quart entre 161 et 560 personnes.

En 2016, les CSAPA ont prescrit de la méthadone à 33 100 patients dont la forme gélule à 5 300 patients, et 16 600 en initiation par le centre.

La prescription de méthadone en CSAPA a augmenté de 18 % entre 2010 et 2016.

En 2016, 20 700 patients ont eu une délivrance de méthadone par un centre et 12 800 patients suivis en CSAPA par une pharmacie de ville.

La dispensation de méthadone en CSAPA a augmenté de 10 % entre 2010 et 2016.

Le nombre de patients traités par méthadone et suivis en CSAPA se situe entre 10 et 25 pour 10 000 habitants (de 20 à 49 ans) avec des disparités régionales (entre 22 et 25 pour 10 000 patients en Bourgogne Franche-Comté et entre 10 et 13 pour 10 000 patients en Pays de la Loire).

L'évolution du nombre de patients traités par méthadone et suivis en CSAPA rapporté à la population a augmenté de 20 % au niveau national entre 2010 et 2016. Au niveau régional, il a augmenté en Normandie (+56 %) mais diminué en Île-de-France et en Corse.

La quantité de méthadone délivrée en CSAPA rapportée à la population âgée de 20 à 49 ans en 2016 est la plus faible sur la façade atlantique (2,2 à 3 doses journalières de méthadone/10 000 hab/j), et

plus élevée en région Hauts-de-France et en Corse (5,4-6,2 doses journalières de méthadone/10 000 hab/j).

Les patients recevant une prescription de méthadone (en ville, en CSAPA ou à l'hôpital) se la font délivrer majoritairement en pharmacie de ville (entre 52 % en Île-de-France et 89 % dans le grand Est), puis en CSAPA (entre 7 % en Bourgogne-Franche-Comté et 36 % en Ile-de-France) et à l'hôpital hors CSAPA (moins de 12 %).

L'enquête ENa-CAARUD rapporte qu'en CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues), 31 % des usagers ont consommé de la méthadone dans les 30 jours précédant l'étude en 2015 contre 24 % en 2008, pour les $\frac{3}{4}$ à un rythme quotidien. 20 % des usagers consommant en CAARUD l'obtiennent hors prescriptions, et 82 % l'obtiennent sur prescription médicale.

Les effets recherchés lors de la consommation de méthadone étaient d'arrêter/diminuer leur consommation ou se soigner (74 %), de gérer le manque en raison de l'absence du produit préféré (32 %), de gérer une descente (4 %) et de se défoncer (4 %).

Le dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) de l'OFDT, implanté dans huit villes, veille sur les phénomènes émergents et les tendances récentes dans le champ des drogues. Ce dispositif note une présence constante de la méthadone sur le marché de rue, en sirop ou gélule (Paris, Rennes, Metz, Bordeaux). La méthadone fait plus fréquemment l'objet de troc que de transactions financières (Rennes et Metz). De nombreux usagers en traitement de substitution souvent par méthadone auparavant bien stabilisés expriment des demandes d'aide concernant la cocaïne ou le crack. Toulouse a noté le développement de l'injection de gélule de méthadone en 2018, mais la complexité du mode de préparation en limite l'usage. Les usagers originaires de l'Europe de l'Est s'injectent la méthadone sirop. À Lyon, ils l'associent fréquemment à la cocaïne et occasionnellement à la prégabaline. À Paris, la salle de consommation à moindre risque (SCMR) rapporte l'injection de méthadone et de crack dans la même seringue.

En milieu carcéral, la part des personnes détenues ayant une prescription de MSO a augmenté de 2 % en 1998 à 7,9 % en 2010 et reste stable depuis. En revanche, la part de la méthadone parmi les MSO prescrits n'a cessé d'augmenter : 15 % en 1998 et 43 % en 2017, soit environ 5 900 personnes détenues ayant une prescription de méthadone en 2017. La part de buprénorphine a quant à elle diminué (de 84,8 % à 42,1 %) ; en 2017, 15 % étaient des prescriptions de buprénorphine/naloxone.

Nathalie RICHARD demande si des demandes de prescription de MSO ne sont pas couvertes en prison.

Anne-Claire BRISACIER indique que les personnes détenues consultent un médecin normalement dans les 24 heures suivant leur incarcération.

Laurent MICHEL précise qu'une étude a montré en 2010 que l'accès était plutôt respecté pour les traitements de substitution en prison.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE ajoute que les résultats de l'étude Coquelicot-Prisons menée en 2018 montrent une bonne continuité des MSO en prison, également des initiations à la méthadone.

Amélie DAVELUY demande s'il serait possible d'avoir des données plus récentes.

Anne-Claire BRISACIER indique ne pas disposer de données complètes sur 2018 et 2019.

Joëlle MICALLEF-ROLL demande si les rapports prennent en compte l'ancienneté des patients car elle trouve intéressant de voir s'il s'agit de patients suivis sous méthadone par ces CSAPA depuis longtemps.

Anne-Claire BRISACIER répond par la négative. RECAP (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge) permet d'avoir ces informations.

Une question est posée sur l'injection de la méthadone et sur les données récentes disponibles en lien avec les observations disponibles à la SCMR à Paris. Les données de l'enquête Cosinus menée en CAARUD et en SCMR sont les données les plus récentes disponibles. L'étude COSINUS sera mobilisée sur les sulfates de morphine plus tard dans la séance, mais des analyses préliminaires pourront être faites en cours de séance, si besoin afin de répondre à des questions spécifiques.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE précise que d'après les données préliminaires de l'enquête COSINUS, 18 % des usagers utilisant la méthadone et fréquentant la SCMR à Paris se sont injectés ce produit au cours du dernier mois. Les études qualitatives menées par notre équipe sur le terrain montrent que cette pratique, plutôt observée chez les russophones il y a quelques années, se développe également chez les francophones.

Marie DEBRUS indique avoir également observé cette pratique.

Fabrice OLIVET signale qu'il existe des données internationales montrant que la méthadone reste très peu injectée. Le phénomène est marginal pour des raisons structurelles liées à l'effet du produit. En outre, Fabrice OLIVET demande s'il existe des données pour l'outremer.

Anne-Claire BRISACIER indique que les opioïdes y sont moins présents.

Cédric MOREAU demande quel est le mode d'obtention de la méthadone dans l'enquête COSINUS. Émane-t-elle d'un marché parallèle ?

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE indique que les patients sont recrutés en CAARUD, et que la distinction entre prescrit et non prescrit existe dans l'enquête. La méthadone est prescrite pour plus de la moitié des usagers fréquentant la SCMR à Paris.

- **Données d'addictovigilance**

La responsable du suivi d'addictovigilance de la méthadone du CEIP-A de Marseille présente le point par audioconférence.

La méthadone est un médicament utile et important dans la prise en charge de la substitution aux opiacés (inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé). En raison de ses spécificités pharmacologiques et du risque de surdosage (agoniste complet des récepteurs opiacés de type μ ; effet dépresseur respiratoire et sédatif ; risque d'accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distances des premières prises ; effet cardiovasculaire ; effet hypoglycémiant dose dépendant ; effet sérotoninergique par inhibition de la recapture de la sérotonine ; demi-vie variable et longue ; métabolisme hépatique et une variabilité interindividuelle et intra-individuelle) ses modalités d'accès étaient encadrées dès la commercialisation de la méthadone sirop.

Dans ce contexte, un suivi national d'addictovigilance est en place depuis 2008. Le dernier rapport présenté à l'ANSM alertait en 2018 sur une augmentation des décès, des complications sanitaires graves et de l'obtention illégale. En 2019, un médicament à base de méthadone a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la douleur d'origine cancéreuse non soulagée par d'autres opioïdes de palier 3.

Les dispositifs de pharmacovigilance et de veille sanitaire montrent une augmentation des indicateurs d'abus et d'un usage détourné. Les notifications spontanées ont augmenté en particulier ces dernières années avec un cumulé de 1 322 cas d'avril 2008 à avril 2019 dont 39 % des cas sur la période avril 2017-avril 2019. Entre avril 2008 et avril 2019, le nombre de cas avec une prise en charge hospitalière a augmenté de 10 à 123 cas par an (soit multiplié par 12 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année de suivi ; la 1^{ère} année de suivi correspondant à l'année de commercialisation de la gélule), le nombre d'obtentions illégales de 20 à 86 cas par an (multiplié par 4), le nombre de consommations non quotidiennes de 7 à 65 cas par an (multiplié par 9), le nombre d'administrations de naloxone de 5 à 55 cas par an (multiplié par 11), le nombre d'injections IV de 5 à 28 cas par an (multiplié par 5) et le nombre de décès hors enquête DRAMES de 4 à 7 cas par an (multiplié par 1,8).

Les données de la dernière période du suivi d'avril 2018 à avril 2019 montrent que sur 274 notifications d'addictovigilance, 123 sujets ont présenté des complications graves ayant nécessité une prise en charge : administration de naloxone (55 cas), coma profond (34 cas), arrêt cardiaque et/ou respiratoire (11 cas), défaillance multiviscérale (6 cas), encéphalopathie (4 cas) et 7 décès.

La moitié des sujets en surdosage était sous protocole. Une polyconsommation est constatée pour 88 % des patients, en particulier d'autres dépresseurs respiratoires comme l'alcool (41 % des surdosages), des benzodiazépines (57 %), d'autres opiacés (25 %) et une consommation importante de cocaïne/crack (38 %).

L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) 2018 rapporte 2710 consommateurs de méthadone dont 55 % sous forme gélule. La consommation associée de cocaïne est en augmentation depuis plusieurs années et atteint en 2018, 24 % des consommateurs de méthadone sirop et 19 % de méthadone gélule. Une même tendance est observée pour l'héroïne (respectivement 26 % et 16 %) et l'alcool (22 % et 21 %). La consommation associée de benzodiazépines reste quant à elle stable (20 %).

Les données OPPIDUM mettent en évidence une augmentation du taux de consommateurs de méthadone l'ayant obtenu illégalement passant de 5,9 % en 2008 à 12,2 % en 2018 ; tendance observée pour la forme sirop (de 2,7 % à 10,6 %) et gélule (de 1,5 % à 8,3 %). En 2018, parmi l'ensemble des médicaments obtenus illégalement, la méthadone est la plus citée dans l'enquête. L'obtention se fait par deal 7,5 % et don 5,9 %, marquant sa présence sur le marché de rue, par prescripteurs multiples (0,70 %), fausses ordonnances (0,10 %) et vols (0,05 %). La méthadone est la première substance ayant entraîné une dépendance chez 11 usagers.

L'étude DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) rapporte 1 111 décès impliquant la méthadone sur 10 ans (vs 370 pour la Buprénorphine). La méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès et en 2017 on observe le nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée, et ce depuis 2008 (n=160 en 2017). L'estimation du taux de décès par méthadone (2,7 décès pour 1000 patients exposés) est 8 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 patients exposés par buprénorphine et 4,5 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 consommateurs d'héroïne. Le taux de progression annuelle (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente) est estimé à 14 patients en plus par an (modélisation linéaire sur 5 ans). Ce même taux calculé pour la buprénorphine est estimé à un décès en moins par an. En 2017, un tiers des sujets étaient sous protocole de prise en charge (dans les autres cas l'information n'est pas connue ou le sujet n'était pas sous protocole), pour un âge moyen de 38 ans. Pour 8 patients, la méthadone était la seule substance impliquée. A noter une augmentation du nombre de décès impliquant l'association méthadone et cocaïne multiplié par 2,3 entre 2015 et 2016.

Par conséquent, ces données mettent en avant plusieurs faits marquants : i) une augmentation du nombre de patients traités ; ii) une augmentation de son obtention illégale ; iii) une diversité des typologies des usagers ; iv) une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité.

La méthadone est disponible sur le marché de rue avec un prix bas pouvant favoriser son accessibilité, la part du don est importante et on observe un comportement de « doctor shopping ». Dans ce contexte, il est important de sensibiliser les patients et usagers sur sa dangerosité en particulier pour les sujets naïfs ou peu dépendants aux opioïdes.

En parallèle, on observe une augmentation du mésusage (injection, consommation non quotidienne, polyconsommation...) et une diversification de la typologie des usagers (consommateurs non réguliers : consommation occasionnelle, irrégulière, naïfs ; consommation dans le cadre de traitement substitutif des pharmacodépendances aux médicaments antalgiques opioïdes ; consommation dans le cadre de la douleur hors soins palliatifs (Afsaps 2010)...).

Par ailleurs, les données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) montrent une augmentation des hospitalisations liées à la méthadone en France de 1 pour 1 000 000 en 2000 à 5,4 pour 1 000 000 en 2017 (augmentation de 1 à 1,5 pour 1 000 000 pour l'héroïne). En 2017, il y a 3 fois plus d'hospitalisations en lien avec la méthadone qu'avec l'héroïne.

Aux États-Unis, l'utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur a contribué à l'épidémie d'overdoses liées aux opioïdes. Alors que la méthadone ne représentait que 2 % du volume global des

prescriptions d'opioïdes en 2009, elle était impliquée dans environ 30 % des décès. Dans ce contexte, plusieurs mesures ont été mises en place pour alerter sur les risques liés à l'utilisation de la méthadone dans la douleur.

En Europe, la France est le pays enregistrant le moins de décès par consommation de drogue. La couverture des patients bénéficiant d'un MSO est l'un des plus hauts (85 %) et l'accès à la buprénorphine est facilité contrairement à d'autres pays où c'est la méthadone.

En France, la feuille de route « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes – feuille de route 2019-2022 » cible les populations à risque dont les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés. Dans le contexte des données de ce suivi il est nécessaire de diffuser la naloxone à tous les patients sous méthadone.

En conclusion, au niveau international et en France, il est observé une augmentation des complications sanitaires graves et des décès liés à la consommation de méthadone. En 2018, le rapport d'addictovigilance avait déjà alerté sur cette situation et ce dernier rapport alerte sur une situation qui s'est aggravée. Dans ce contexte, le rapporteur du suivi d'addictovigilance considère qu'il est probable que l'augmentation de l'accessibilité de la méthadone *via* sa primo-prescription en médecine de ville et sa prescription dans la douleur puisse s'accompagner d'une augmentation des complications sanitaires graves et des décès.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE signale que la différence principale entre la France et les États-Unis repose aussi sur des modalités plus strictes d'accessibilité aux médicaments anti-douleurs en France. Le système de soins et d'accès à la réduction des risques y est par ailleurs beaucoup plus performant en France qu'aux États-Unis et constitue un facteur de protection vis-à-vis des overdoses.

Cédric MOREAU rappelle que la PPMV vise un traitement de substitution et non un traitement de la douleur. Par ailleurs, un raccourci est fait entre augmentation de l'accessibilité et augmentation du volume. Il est possible de penser que l'augmentation de l'accessibilité mettra peut-être fin à l'obtention illégale.

Le rapporteur précise que l'inquiétude provient du fait que l'obtention illégale augmente, malgré une augmentation du nombre de patients, de médecins prescripteurs et de pharmaciens.

Fabrice OLIVET signale que les médecins généralistes se plaignent d'une crise de la prescription. La disponibilité augmente, mais dans un système de quasi-ghetto, et cela favorise une méthadone obtenue illégalement.

Joëlle MICALLEF-ROLL rappelle que les données UTOPIA montrent au contraire une augmentation du nombre de médecins prescripteurs. Par ailleurs, le nombre moyen de patients par prescripteur ne diminue pas.

Fabrice OLIVET considère qu'il conviendrait de corrélérer les chiffres.

Un membre de l'ANSM demande ce qu'il en est des CSAPA.

Jean-Michel DELILE explique que les CSAPA sont le fruit d'une fusion administrative des anciens CSST et des anciens CCAA, ce qui explique l'augmentation du pourcentage de CSAPA prescrivant des traitements de substitution. Par ailleurs, il faut tenir compte du fait que les médecins prescripteurs en CSAPA sont identifiés par l'Assurance maladie comme médecins généralistes. Il faudrait trouver une courbe de distribution.

Marie-Madeleine GILANTON demande par qui se fait la substitution dans le cadre de dépendance aux antalgiques opioïdes.

Le rapporteur indique qu'une étude du réseau Français d'Addictovigilance a interrogé les centres de prise en charge de la douleur, qui ont tendance à diminuer progressivement les doses, tandis que les addictologues ont plutôt tendance à switcher vers un médicament de substitution aux opiacés.

Frédérique ALARCON demande si tous les médecins généralistes sont des médecins relais.

Le rapporteur précise que l'Assurance maladie ne donne pas cette information. Quelques cas d'initiation par des médecins généralistes sont remontés par le laboratoire.

- **Données de toxicovigilance**

Luc DE HARO du CAP-TV (Centre anti poison – toxicovigilance) de Marseille rappelle que deux études prospectives ont été demandées par l'ANSM au réseau des CAP-TV : une étude sur les comportements suicidaires sur 2 ans et une sur les intoxications accidentelles pédiatriques sur 6 ans. Les conclusions de ces deux études sont pratiquement identiques : les intoxications sont aussi graves et potentiellement mortelles, quelle que soit la forme sirop ou gélule. Suite à l'étude sur les intoxications accidentelles pédiatriques, un travail d'information a été réalisé auprès des patients sur ces risques, ce qui a permis une baisse significative du nombre d'intoxications accidentelles pédiatriques.

Par la suite, l'ANSM a demandé aux CAP-TV une étude rétrospective au niveau national sur tout type d'intoxication à la méthadone (à l'exception des intoxications pédiatriques accidentelles) rapportée 4 ans avant l'allongement de la durée maximale de prescription de la forme gélule (18/10/2014) et 3 ans après.

Pour cette étude, 1 415 dossiers d'exposition à la méthadone ont été analysés, impliquant 70 % d'hommes et 30 % de femmes, avec un âge moyen de 34 ans, des antécédents d'addiction pour 90 % des patients, et un traitement en cours à la méthadone pour 69 % des patients.

Les 1 415 intoxications rapportées sont majoritairement liées à un contexte d'addiction (47 %), puis suicidaire (40 %), d'erreur thérapeutique (10 %), d'accident (1 %) et autre volontaire (1 %). La forme gélule représente 45 % des intoxications et la forme sirop 35 % (non précisée dans 20 %). Il existe une différence significative de la dose moyenne ingérée plus élevée dans le contexte suicidaire (251 mg) que d'addiction (141 mg). Dans 75 % des intoxications, d'autres produits sont associés à la méthadone : alcool (29 %), benzodiazépines (43 %), buprénorphine (7%), autres psychotropes (27 %), cocaïne (8 %), héroïne (7 %) ou cannabis (13 %). Le score PSS (*Poisoning Severity Score*) montre une gravité plus importante lorsque la méthadone est associée à un autre toxique.

Le lieu d'exposition est majoritairement le domicile (76 %), puis la voie publique (14 %), la prison (3 %), l'hôpital (3 %) et une collectivité (4 %).

L'évolution de l'intoxication est la guérison dans 88 % des cas, le décès dans 9 % et avec séquelles dans 3 % des cas.

126 décès impliquant la méthadone ont été rapportés aux centres anti-poison durant l'étude. Sachant que 1 845 décès impliquent un médicament humain, la méthadone représente à elle seule 7 % des intoxications médicamenteuses mortelles colligées par les CAP.

Lorsqu'on compare les caractéristiques des intoxications à la méthadone avant et après l'allongement de la durée de prescription de la forme gélule, il est observé une augmentation de l'âge moyen (de 33 à 35 ans), une diminution du taux de patients avec un traitement par méthadone en cours (de 73 % à 65 %) et une augmentation des antécédents psychiatriques (de 29 % à 36 %). Par ailleurs, le contexte d'addiction lié à l'intoxication augmente (de 46 % à 49 %) et le contexte suicidaire diminue (de 44 % à 38 %).

Lorsqu'on compare les caractéristiques des intoxications à la méthadone selon les contextes d'addiction (670 cas) et suicidaire (584 cas), les hommes restent majoritaires (respectivement 79 % et 61 %) ; les femmes étant plus représentées lors de contexte suicidaire (21 % et 39 %). Dans le contexte d'addiction, aucune forme n'est majoritaire (gélule 37 %, sirop 36 % et inconnue 27 %) alors que dans le contexte suicidaire la gélule est plus représentée (51 % contre 34 % ; inconnue dans 15 %).

Le lieu d'exposition est le domicile pour les comportements suicidaires (90 %) et d'addiction (64 %) ; la voie publique étant plus représentée dans le contexte d'addiction (25 %). Dans un contexte d'addiction, la méthadone est plus souvent associée à un produit illicite (cannabis 23 % vs. 6 % ; héroïne 13 % vs. 3 % ; cocaïne 16 % vs. 4 %). Dans un contexte suicidaire, elle est plus souvent associée à un médicament (benzodiazépines 61 % vs. 35 %, autres psychotropes 39 % vs. 18 % et médicaments non psychotropes 13 % vs 4 %) à l'exception de la buprénorphine plus souvent associée dans un contexte d'addiction (12 % vs. 3 %).

Concernant l'évolution, une guérison est rapportée dans 93 % des intoxications dans un contexte suicidaire contre 82 % dans un contexte d'addiction. Les décès représentent 15 % des contextes d'addiction contre 4 % des contextes suicidaires. Les personnes suicidaires ingèrent des quantités statistiquement plus élevées, mais décèdent moins. Ce paradoxe s'explique sans doute par une différence de prise en charge des patients.

Amélie DAVELUY demande s'il existe des données sur l'âge minimum des personnes qui décèdent.

Luc DE HARO indique que certains décès concernent des enfants, et sont majoritairement accidentels. Des séquelles sont aussi possibles chez de jeunes enfants. Dans les contextes d'addiction ou de comportements suicidaires, les décès sont observés à partir de 14 ans.

Elisabeth FRAUGER confirme que des sujets jeunes peuvent consommer de la méthadone *via* le marché parallèle de rue, mais l'âge moyen des sujets décédés est plutôt de 38 ans.

Fabrice OLIVET observe qu'une comparaison internationale avec la Belgique pourrait être intéressante. Le système de prescription de la méthadone est en place dans ce pays depuis une vingtaine d'années.

Luc DE HARO signale que le nombre de décès pédiatriques par méthadone est plus important en Belgique qu'en France, et ce pour une population 6 fois plus petite. Il ne faut donc pas prendre la situation belge en exemple.

Fabrice OLIVET suggère plutôt d'évoquer les études belges sur la question.

Aldine FABREGUETTES rappelle que l'ANSM a sollicité l'OCLAESP (Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique), dont les données reprennent toutes les infractions constatées par les services de gendarmerie sur une période de 11 années. Le nombre d'affaires liées à la méthadone a augmenté. Cette élévation est liée aux infractions durant lesquelles les personnes étaient sous méthadone. Le nombre de saisies du médicament a augmenté, associé à l'héroïne et au crack, ainsi que le nombre d'overdoses. 21 overdoses ont été enregistrées en 2018.

- **Données sur les overdoses Étude Coquelicot**

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE présente l'étude Coquelicot transversale multicentrique (Lille, Strasbourg, Paris et Seine Saint-Denis, Bordeaux et Marseille). Le critère d'inclusion était d'avoir injecté ou sniffé au moins une fois dans sa vie quel que soit le produit, et parler français ou russe. 1 718 usagers ont été inclus entre 2011 et 2013.

Les résultats montrent que la prévalence des overdoses au cours de la vie atteint 40 % et varie selon les villes. Cette prévalence est de 79 % chez les hommes et 21 % chez les femmes. Les personnes ayant déjà fait une overdose ont plus souvent été incarcérées (64 % vs 53 %), ont plus souvent fait une tentative de suicide (51 % vs 32 %) et auto-évaluent leur santé de manière plus négative (38 % vs 27 %). Les personnes déclarant avoir déjà fait une overdose au cours de la vie ont plus souvent consommé de l'héroïne (94% vs 89%), de la cocaïne (97% vs 94%), du crack (74% vs 66%) et de la méthadone (82% vs 65%). Elles partagent plus souvent leur seringue au cours de leur vie (70% vs 54%) et elles ont plus souvent été sous TSO au cours des six derniers mois (82% vs 73%).

Les trois facteurs principaux associés au fait d'avoir fait une overdose sont la tentative de suicide (risque multiplié par un facteur 1,4), le fait d'avoir été sous méthadone (x 1,3) et avoir été incarcéré (x 1,3). La limite de cette étude est que les données sont anciennes. L'étude devrait redémarrer prochainement en 2020 et permettre d'actualiser ces données.

Jean-Michel DELILE signale qu'il convient de tenir compte des profils des personnes. La patientèle CAARUD a plus de probabilités d'être dans une grande marginalité, d'avoir des antécédents de maltraitance, d'adversité sociale, etc. Autant de facteurs pouvant amener des conduites suicidaires.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE signale qu'une analyse multivariée a été réalisée afin justement d'éviter ces biais. La population de l'enquête Coquelicot est recrutée à la fois dans les CAARUD et les CSAPA.

Or, la méthadone ressort, même lorsqu'elle est ajustée sur ces biais. L'étude ne prend toutefois pas en compte les usagers ne fréquentant pas ces dispositifs.

- **Point de vue de MG Addiction**

Cédric MOREAU indique que la majorité des médecins et pharmaciens du groupe MG Addiction sont favorables à une PPMV. Il rappelle toutefois que les missions des médecins généralistes ont des limites : le contexte de démographie médicale est difficile, de nombreux départs en retraite de médecins sans successeurs sont enregistrés. 8,6 % des Français de plus de 16 ans n'ont pas déclaré de médecin traitant selon les chiffres livrés par l'Assurance maladie en 2018 et près d'un médecin généraliste sur deux refuse de prendre de nouveaux patients.

Avec la primo prescription, les médecins ne seront plus contraints de prescrire de la buprénorphine haut dosage par défaut quand la situation du patient requiert de la méthadone. Elle permettra aux médecins généralistes d'assurer le relais du sirop à la forme gélule de méthadone sans faire revenir le patient au CSAPA. Enfin, une prescription conjointe de naloxone sera possible.

Il conviendra pour prescrire d'avoir un agrément délivré par l'ARS pour les médecins généralistes volontaires ayant participé à une formation spécifique, et ayant passé une convention avec un CSAPA.

Un partenariat entre un CSAPA et le médecin généraliste permettra par ailleurs de mettre en réseau les professionnels, notamment en facilitant des relais CSAPA / MG, en fluidifiant les relais Méthadone en ville et en facilitant la coopération des services pour les patients nécessitant une prise en charge spécifique en CSAPA, et en évitant la prescription « isolée » par les médecins généralistes.

La création de partenariat permettrait en outre d'élargir le cercle des médecins généralistes, primo prescripteurs de méthadone, *via* l'ARS et la collectivité notamment les médecins des maisons de santé qui sont créées sur le territoire, ou par exemple *via* le modèle du réseau des microstructures. La primo prescription permettrait également d'initier un traitement pour des patients résidants dans des zones sous-dotées en termes d'accès aux soins, mais également de promouvoir l'information et la formation dans les facultés de médecine notamment dans le cursus de médecine générale.

Hélène PEYRIERE demande ce qu'il en est de l'analyse urinaire permettant de détecter la consommation d'opioïdes.

Cédric MOREAU indique qu'elle sera faite au sein du cabinet médical par système de bandelette.

Nicolas AUTHIER pense que l'AMM n'est plus à jour et mériterait d'être rediscutée. Il rappelle qu'au moment de l'AMM en 1995, la bandelette devait être négative en méthadone pour pouvoir mettre en place un traitement à base de méthadone.

Alexandra BOUCHER demande si le dispensateur devra satisfaire à certaines obligations.

Un membre de l'ANSM indique que rien ne change. Le nom du pharmacien sera inscrit sur les ordonnances. Ceux-ci n'auront pas à suivre de formation. Par ailleurs, une liste des médecins prescripteurs leur sera accessible.

Marianne MAUGEZ signale que certains prescripteurs sont parfois « limites » au niveau de leur pratique. Ils prescrivent alors qu'ils ne font pas partie de la liste des médecins spécialistes.

Fabrice OLIVET observe que les patients ont plus de mal à trouver des pharmaciens acceptant de délivrer le médicament que de médecins pour le prescrire. Le nomadisme provient beaucoup de cette situation.

Frédérique ALARCON pense qu'il faudrait associer les pharmaciens à la formation.

Cédric MOREAU indique que noter le nom de la pharmacie sur les ordonnances sous-tend déjà un contact avec le pharmacien. L'idée est aussi d'augmenter la relation entre le cabinet et la pharmacie

d'officine qui sera chargée de mettre en place la délivrance de cette primo prescription. Les pharmaciens seront forcément impliqués dans la démarche.

Joëlle MICALLEF-ROLL demande si le nombre de médecins qui pourraient répondre à tous les critères d'éligibilité mentionnés a été estimé.

Cédric MOREAU indique que l'estimation faite par le groupe TSO en 2014 comptait entre 500 et 1 000 médecins.

- **Point de vue des usagers – ASUD**

Fabrice OLIVET rappelle les arguments déjà exposés lors du CSP de juin 2018 :

- La méthadone « qui tue » est la méthadone qui est consommée hors prescription ;
- Plus la prescription est diversifiée, plus les besoins des différents profils d'usagers sont susceptibles d'être couverts ;
- Les usagers exclus du système CSAPA vont consommer de la méthadone « qui tue » (non prescrite).

La PPMV permettrait de réduire les risques d'overdose. Les victimes d'overdose à la méthadone sont à cibler dans la population générale.

La PPMV permettra en outre de mettre fin à une situation de monopole exercée par le CSAPA, caractéristique due à l'absence de PPMV. La PPMV est surtout une demande d'extension des dispositions de la démocratie sanitaire à l'univers particulier de la prescription de méthadone.

La PPMV devra inclure une formation et une convention obligatoire avec un CSAPA.

La PPMV ne privilégiera pas la forme gélule ou sirop, car la distinction est incompréhensible pour les patients lorsqu'elle est motivée par des considérations de sécurité, de marché noir ou de détournement. Le marché noir de gélule reste marginal, l'injection anecdotique.

Enfin, la PPMV pourrait paradoxalement multiplier l'offre adaptée et favoriser les sorties adaptées.

Michel MALLARET signale qu'un tiers des personnes décédées était sous protocole.

Fabrice OLIVET convient du fait que la létalité est objectivement liée au produit. Toutefois, la dangerosité est liée aux usagers qui sont en dehors du système.

Michel MALLARET note par ailleurs que 30 % d'injections de méthadone n'est pas un pourcentage négligeable.

Marie-Madeleine GILANTON signale que certains patients souffrant de douleurs n'ont pas d'autre choix que d'aller vers leur médecin généraliste, car ils attendent parfois durant des mois un rendez-vous dans un centre anti-douleur. Ces patients ne consommaient pas de méthadone avant qu'un traitement à base d'opiacés contre la douleur et dont ils sont devenus addicts, ne leur soit prescrit par un médecin généraliste. En outre, une formation sur les dangers des opioïdes serait nécessaire auprès du grand public.

Fabrice OLIVET le confirme : la communication sur les opioïdes devrait être réalisée auprès de la population générale.

Nathalie RICHARD rappelle toutefois que la population cible au départ était les consommateurs d'héroïne.

La séance est suspendue de 12 heures 45 à 13 heures 40.

PPMV : Discussion et vote

Nathalie RICHARD propose de refaire un point sur les conditions de la PPMV et de ce que cela impliquerait.

Un membre de l'ANSM rappelle que les conditions de prescription et de délivrance dans le RCP vont rester identiques : la primo prescription sera réalisée en CSAPA et en service hospitalier. Toutefois, un décret permettrait la primo prescription à certains médecins. Ceux-ci devraient avoir une qualification précisée par arrêté ministériel, ou devraient avoir suivi une formation spécifique dispensée par un organisme de développement professionnel continu et dont le contenu serait aussi défini par arrêté ministériel. Une convention devrait avoir été conclue avec un CSAPA ou un service hospitalier spécialisé. La convention devrait être adressée au Directeur général de l'ARS et au conseil départemental de l'ordre des médecins. La liste des médecins conventionnés serait consultable sur le site de l'ordre des médecins.

Nathalie RICHARD résume en outre les observations des différentes études qui ont été rapportées : il a été constaté une augmentation globale de la consommation de méthadone, et en particulier de la forme gélule. Le nombre de prescripteurs n'a pas diminué. En revanche, le nombre de patients par prescripteurs oui. Le trouble de l'usage de la méthadone est en progression, avec une augmentation du nombre d'overdoses et des obtentions illégales.

Cédric MOREAU pense qu'il existe des prescripteurs exerçant en CSAPA dans le décompte total. Par ailleurs, le nombre de prescripteurs entre 2015 et 2020 semble en baisse.

Michel MALLARET demande comment sera prescrite la méthadone dans le cadre de la douleur.

Un membre de l'ANSM indique que l'initiation sera faite à l'hôpital, dans certains services uniquement. En oncologie par exemple.

Nathalie RICHARD indique que la formation des médecins est ressortie comme une nécessité de façon générale. Il convient aussi de favoriser la relation médecin / pharmacien, et la prise en charge par les CSAPA des patients de façon générale. Les patients douloureux mériteraient en outre d'être pris en charge en addictologie.

Laurent MICHEL pense qu'il aurait été utile d'observer la répartition géographique des décès déclarés dans les données d'addictovigilance.

Michel MALLARET signale que les décès sont difficiles à interpréter en termes toxicologiques dans les départements.

Vincent BENSO trouve qu'il manque un bilan positif de ce que pourrait apporter la PPMV. La méthadone présente un intérêt par rapport à la buprénorphine. La PPMV limiterait sans doute les overdoses liées à l'héroïne par exemple.

Un membre de l'ANSM en convient, observant toutefois qu'il est difficile d'objectiver le fait que la PPMV diminuerait les overdoses.

Cédric MOREAU invite par ailleurs à ne pas opposer médecin de ville et CSAPA : les deux sont complémentaires. La PPMV permettrait de relancer le lien entre les deux. Elle permettra d'avoir une politique sur les besoins primaires. Elle mettra en exergue un état des dispositifs qui n'est pas suffisant. La mesure devra être accompagnée d'une discussion sur l'indication de la méthadone, en rappelant ces nouvelles données auprès des médecins de ville et des CSAPA. En outre, la nouvelle génération de médecins prescripteurs devra être accompagnée.

Maryse LAPEYRE-MESTRE signale qu'il va sûrement être difficile de trouver des médecins généralistes d'accord pour initier les patients à la méthadone. Cela a déjà été compliqué pour la buprénorphine.

Fabrice OLIVET indique que certains patients ne veulent pas aller en CSAPA pour plusieurs raisons. La méthadone est un médicament qui fait du bien. L'OMS (organisation mondiale de la santé) l'a inscrite sur la liste des médicaments essentiels. Des pays se battent pour pouvoir y accéder et il est toujours compliqué d'objectiver les bienfaits de la substitution. La substitution en France est venue avec le SIDA. Elle est pensée dans un processus sécuritaire. Aujourd'hui, le nom du pharmacien doit figurer sur les ordonnances. En cas de conflit avec le pharmacien, le patient est coincé. Les autorités ne partent pas du principe qu'un besoin nécessite d'être couvert.

Jean-Michel DELILE rappelle en outre que la méthadone par rapport à la buprénorphine présente l'avantage d'être demandée par les usagers. Le fait de pouvoir avancer dans une prise en charge souhaitée par les patients va donner une plus grande garantie de l'efficacité. Par ailleurs, la méthadone a plutôt une meilleure rétention que la buprénorphine. Il est bien que les personnes qui ont affaire à un médecin qu'elles connaissent puissent avoir accès au traitement. Le médicament doit être accessible, mais avec des conditions d'encadrement très restreintes : en incluant des formations, une certification, une convention avec les CSAPA et la possibilité de retirer l'agrément en cas de dérapage.

Marie-Madeleine GILANTON fait remarquer que dans l'information du patient, le médecin de ville a aussi un rôle, même s'il n'est pas prescripteur.

Nathalie RICHARD propose de procéder à un vote.

Nathalie RICHARD demande si les membres sont favorables à la PPMV de méthadone en ville.

Le Comité scientifique permanent psychotropes, stupéfiants et addictions, après en avoir délibéré, est défavorable à la primo prescription de la méthadone en ville (PPMV), par 10 voix défavorables³, 8 voix favorables⁴ et aucune abstention.

Nathalie RICHARD précise que cet avis sera transmis au Directeur général de l'ANSM.

Poursuivant, Nathalie RICHARD demande si les membres sont favorables à l'assouplissement du cadre de prescription des gélules de méthadone en réduisant la période obligatoire sous la forme sirop actuellement d'un an.

Le Comité scientifique permanent psychotropes, stupéfiants et addictions approuve la proposition à l'unanimité⁵.

III. Dossiers Produits – substances (National)

Utilisation de la morphine chez les usagers d'opioïdes

• Introduction / historique

Jean-Michel DELILE rappelle que l'usage de la morphine dans la substitution aux opioïdes est ancien. Avant la mise sur le marché des médicaments de substitution aux opioïdes, des praticiens prescrivaient à des fins de substitution le sulfate de morphine, médicament disponible, mais non autorisé dans cette indication. Dans ce contexte, le Directeur général de la santé de l'époque, le Pr Girard, avait envoyé une note d'information qui indiquait que la poursuite de l'utilisation de la morphine dans le cadre d'un

³ Votes défavorables (voix contre) : Jean-Marie BERTHELOT, Alexandra BOUCHER, Amélie DAVELUY, Luc DE HARO, Valérie GIBAJA, Marie JAUFFRET-ROUSTIDE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marianne MAUGEZ, Joëlle MICALLEF, Hélène PEYRIERE.

⁴ Votes favorables (voix pour) : Frédérique ALARCON, Nicolas AUTHIER, Marie DEBRUS, Jean-Michel DELILE, Marie-Madeleine GILANTON, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET

⁵ Votes favorables (voix pour) : Frédérique ALARCON, Nicolas AUTHIER, Jean-Marie BERTHELOT, Alexandra BOUCHER, Amélie DAVELUY, Marie DEBRUS, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Valérie GIBAJA, Marie-Madeleine GILANTON, Marie JAUFFRET-ROUSTIDE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marianne MAUGEZ, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Hélène PEYRIERE.

traitement de substitution ne serait tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relai par les médicaments validés pour cette indication (méthadone et buprénorphine haut dosage).

Il est rappelé que la loi de santé publique de 2012 indique que la prise en charge de toute prescription hors AMM n'est plus autorisée hors RTU (recommandation temporaire d'utilisation).

En 2014, l'Assurance Maladie avait conseillé aux médecins-conseil régionaux de se référer à l'avis de la Commission des stupéfiants du 29 avril 2009 pour les demandes ou les renouvellements d'utilisation de sulfate de morphine dans un cadre de substitution :

- À titre exceptionnel (en cas notamment de contre-indications ou d'intolérance à la BHD ou la méthadone)
- Dans le cadre de la mise en place d'un protocole de soin avec l'Assurance maladie
- Après avis favorable d'un addictologue exerçant dans un service spécialisé (CSST, CSAPA ou service hospitalier)

La Commission des stupéfiants et psychotropes du 19 juin 2014 a également rendu un avis favorable à la nécessité de mesures complémentaires aux thérapeutiques actuelles de substitution aux opiacés associant l'évaluation d'une substitution injectable et des mesures galéniques pour réduire le détournement par voie intraveineuse des spécialités à base de sulfate de morphine.

Cette situation a perduré jusque récemment mais en mai 2019, le pôle Médecine Générale Addictions de la Fédération Addiction a alerté la DGS et l'ANSM sur les difficultés rencontrées par de nombreux praticiens (refus et rupture de protocole par la CPAM).

Ainsi en octobre 2019, la CNAM a rappelé aux médecins-conseil régionaux de continuer à suivre les recommandations de 2009, dans l'attente des travaux et clarifications en cours à l'ANSM. C'est la raison pour laquelle ce sujet a été mis à l'ordre du jour du Comité stupéfiants de ce jour.

• **Données d'utilisation – UTOPIA**

Nicolas AUTHIER rapporte les résultats d'une étude qui a été conduite dans le cadre du programme de recherche DRUGS-SAFE à la demande de l'ANSM.

En termes de prévalence, environ 800 patients auraient eu une délivrance de sulfate de morphine en dehors de la douleur chronique entre 2009 et 2015. Depuis 2009, le nombre de patients traités par sulfate de morphine à visée substitutive a progressé de 37 %, dont 95 % par Skénan LP. L'âge médian des patients est de 40 ans, 78 % sont des hommes et 43 % ont une CMU (couverture maladie universelle) complémentaire.

Concernant les caractéristiques des prescripteurs, sur 800 patients, 99 % des ordonnances proviennent de médecins généralistes, 10 % de psychiatres et 10 % d'autres spécialistes. 91 % des médecins exercent en ville et 19 % en hôpital. Le délai médian de délivrance est de 0 jour et le délai entre deux prescriptions de 14 jours, soit 11 délivrances par an. La dose quotidienne est de 328 mg par jour et un quart des patients prennent plus de 600 mg. 75 % des patients répondent à des critères de régularité de délivrance des ordonnances. La posologie est stable pour 35 % des patients. 10 % des patients ont 5 prescripteurs et plus de 8,8 % ont 5 pharmacies. L'indicateur de « docteur shopping » est de 9,7 % et l'indicateur de comportement d'abus de 20 %.

Les traitements associés au sulfate de morphine sont des antidépresseurs, des benzodiazépines, des anti-psychothiques, l'acide fusidique et du méthylphénidate. Les patients traités par morphine présentent plus de morbi-mortalité et sont plus souvent hospitalisés quelle que soit la cause, que les patients traités par les traitements autorisés. La prévalence des décès toutes causes est aussi plus importante. Le taux de rétention au traitement à un an est de 47 %, et à cinq ans de 16 %. La durée médiane du traitement est de 450 jours. Dans les six mois précédant le traitement, 37 % des patients avaient eu de la méthadone et 30 % de la buprénorphine. 71% des nouveaux patients changent de traitement au moins une fois, pour prendre soit de la méthadone, soit de la buprénorphine. Une partie d'entre eux revient ensuite au sulfate de morphine.

- **Données d'addictovigilance**

Hélène PEYRIERE présente le résultat du suivi d'addictovigilance du sulfate de morphine, coordonné par le CEIP-A de Montpellier. De 2017 à mi-2019, le réseau d'addictovigilance rapporte 509 notifications spontanées de mésusage, de pharmacodépendance ou d'abus de sulfate de morphine. Elles concernent essentiellement des hommes (62 %), avec un âge médian de 38 ans.

La spécialité Skénan® est impliquée dans 73 % des cas, l'Actiskénan® dans 13% des cas, et de la morphine sans précision dans 11% des cas. Les autres spécialités retrouvées étaient le Moscontin® (1,1%), l'Oramorph® (0,8%) et le Sevre dol® (0,5%).

La dose médiane quotidienne rapportée est de 200 mg [IQ₂₅₋₇₅ : 120-525 ; max : 2000].

Parmi ces notifications, 127 mentionnent une prescription initiale à visée antalgique ayant entraîné une dépendance, soit 25 % des cas, et 20 cas, un usage comme TSO (traitement de substitution aux opioïdes) (3,9 %).

Lorsque la morphine était utilisée initialement dans la douleur, la proportion d'hommes impliqués est plus faible que pour les « autres usages » (46,5 % vs 67,2 %) ; l'âge médian est plus élevé (47 ans vs 36 ans) ; l'administration par voie intraveineuse est plus faible (26,6 % vs 72,2 %) ; et la spécialité Skénan® est moins majoritaire (64,6 % vs 92 %).

Lorsqu'elle est renseignée (pour 264 cas), l'évolution est un passage à la méthadone dans 107 cas et à la buprénorphine dans 15 cas. Des complications infectieuses sont rapportées dans 69 cas, un syndrome de manque dans 61 cas, ainsi que 22 overdoses et 9 décès, tous faisant suite à une injection de Skénan®.

L'enquête ASOS (antalgiques stupéfiants – ordonnances sécurisées), qui analyse les prescriptions des antalgiques opioïdes forts, montre un passage de Skénan® du rang 1 au rang 4 des stupéfiants prescrits en 2017-2018 ; les deux premières spécialités étant Durogésic® et Oxynorm®.

L'enquête OSIAP (ordonnances suspectes – indicateurs d'abus possible), qui évalue le détournement des médicaments *via* des prescriptions falsifiées, montre une diminution depuis 2014 du taux de citation d'ordonnances falsifiées avec du sulfate de morphine (7,8 % en 2014 et 1,74 % en 2018).

L'enquête OPPIDUM 2016-2018 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) montre une augmentation de l'utilisation de Skénan® depuis 2014 chez les usagers fréquentant les centres de soins spécialisés en addictologie avec un vieillissement de cette population. Les hommes sont majoritaires (75 %) et la morphine est injectée dans 70 % des cas. L'obtention par prescription médicale est de 52 % en 2018 (42 % en 2015) et l'obtention par deal diminue (37,4 % vs 49 %).

Dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), après une augmentation en 2010 suivie d'une diminution, la part de décès liés à l'usage de morphine est en augmentation depuis 2014 et atteint 5,5 % en 2016 et 2017 (51 décès directs).

Concernant l'usage du sulfate de morphine comme TSO, il est rapporté chez 5 % des consommateurs dans l'enquête ASOS, chez 22 % des usagers dans l'enquête OPPIDUM, et chez 19 % des usagers dans une enquête menée en Languedoc Roussillon auprès des usagers CSAPA / CAARUD, avec une prédominance chez les usagers fréquentant les CAARUD (Peyrière H et al, FCP 2016).

Le sulfate de morphine dispose d'une autorisation de mise sur le marché en tant que TSO dans certains pays de l'est de l'Europe (Autriche, Slovaquie, Slovénie, Bulgarie et Luxembourg).

Afin de répondre à la crise des opioïdes aux Canada, des recommandations sur la prise en charge des troubles de l'usage des opioïdes ont été publiés. Ces recommandations positionnent la buprénorphine-naloxone en 1^{ère} intention, la méthadone en 2^{ème} intention et la morphine à longue durée d'action comme traitement alternatif lors de contre-indication ou d'inefficacité de la BHD et méthadone.

Certains auteurs américains s'interrogent également sur l'opportunité d'utiliser la morphine à libération retardée chez les sujets ne répondant pas à la méthadone et à la buprénorphine. Une formulation associant morphine et naloxone leur semble la plus appropriée.

Il n'existe que neuf études cliniques sur l'usage de sulfate de morphine comme TSO. Une seule est une étude randomisée. La majorité des études montrent que la qualité de vie, les symptômes de manque, la consommation d'autres substances ont été améliorés avec le sulfate de morphine. Elles s'accordent également à dire que la principale limite à l'usage de ce médicament est l'injection de formulations orales qui ne sont pas destinées à être injectées.

- **Données des SCMR**

Thomas DUSOUCHET, pharmacien coordinateur de la salle de consommation à moindre risque (SCMR) de Paris, présente les données de consommation du sulfate de morphine en 2019 de la SCMR de Paris.

La salle de consommation, en accès libre depuis la rue, comprend un espace de consommation dont 12 places d'injection et 6 places d'inhalation, et un espace de repos. La salle est ouverte tous les jours de 9 heures 30 à 20 heures 30. L'effectif compte sept intervenants minimum, dont un infirmier ou un médecin. 43 % des usagers ont connu la salle de consommation *via* un ami.

13 % des usagers accueillis sont des femmes. L'âge médian est de 37,8 ans. 40 % des consommateurs sont sans ressources, 28 % n'ont pas de couverture maladie et 52 % sont en hébergement précaire ou vivent à la rue. La moitié des usagers n'a aucun suivi en addictologie, 27 % des personnes déclarent n'avoir aucun suivi médical ou social. 45 % ont déclaré une hépatite C et 5,7 % un VIH. 52 % injectent dans l'espace public. 13,3 % déclarent avoir déjà prêté ou emprunté du matériel usagé et 47 % déclarent réutiliser les seringues et/ou aiguilles.

933 personnes étaient inscrites à la salle en 2019, pour 72 000 consommations, dont 56 675 injections. Actuellement, 370 passages sont enregistrés en moyenne par jour (certaines journées à 460 passages), dont 70 sont des passages sans consommation.

Les substances/produits injectés sont Skénan® en grande majorité (70 %), puis le crack (7,7 %), Subutex® (7 %), la méthadone sirop et gélule (respectivement 6 % et 4,3 %) et l'héroïne (2 %).

Le questionnaire d'inclusion montre que 21 % des usagers dont le produit principal est le Skénan® consomment aussi de la méthadone en dépannage et que 38 % des usagers ayant une prescription de méthadone consomment du Skénan® obtenu au marché noir.

En conclusion, ces données montrent l'importance de la consommation de Skénan® mais aussi de méthadone injectés ce qui indique un risque de report sur d'autres produits en cas de restriction du marché noir des médicaments. A l'heure actuelle, lors de pénuries de Skénan® sur le marché noir, la consommation de méthadone injectée a tendance à augmenter.

Cédric MOREAU demande si un même usager peut revenir plusieurs fois dans une journée.

Thomas DUSOUCHET répond par l'affirmative.

Nathalie RICHARD demande combien d'overdoses ont été répertoriées depuis l'ouverture de la salle.

Thomas DUSOUCHET indique que le nombre d'overdoses est de une ou deux par mois alors qu'il peut aller jusqu'à 5 overdoses aux fentanylloïdes à la salle de consommation de Vancouver.

Alexandra BOUCHER demande si les usagers peuvent être pris en charge sur place.

Thomas DUSOUCHET répond par l'affirmative. Le personnel est formé et relié au service de réanimation le plus proche.

Amélie DAVELUY demande si les usagers sont interrogés sur leur volonté d'accéder à un traitement de substitution.

Thomas DUSOUCHET indique qu'il existe un certain nombre de freins à cette inclusion dans ce type de traitement. Un travail est en réflexion afin d'améliorer la connaissance des dispositifs. La demande de médicaments de substitution est là, la demande de traitement est formulée, mais l'accès est compliqué.

- **Étude Cosinus – Données descriptives**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, qui vise à évaluer la salle de consommation à moindre risque. Cette étude peut également être utilisée à d'autres fins, comme pour évaluer l'utilisation du sulfate de morphine. Elle a été réalisée auprès de 680 consommateurs de substances illégales ou de médicaments à usage détourné de plus de 18 ans, qui ont pratiqué l'injection au moins une fois au cours du dernier mois et qui acceptent de participer à l'étude en ayant donné leur consentement éclairé (ce qui nécessite d'être francophone). La durée d'inclusion a été de 12 mois, la durée de suivi de 12 mois avec 4 questionnaires au total et une collecte des données d'octobre 2016 à juin 2019.

L'étude a été réalisée dans les SCMR de Paris (250 usagers), de Strasbourg (80 usagers), et auprès d'usagers « témoins » à Marseille (200 usagers) et Bordeaux (150 usagers). 22 % des usagers de la cohorte ont déclaré avoir reçu une prescription de sulfate de morphine ; 9 % en ont actuellement. Strasbourg est la ville où le produit est le plus prescrit. 52 % des usagers ont déclaré avoir consommé des sulfates de morphine avec ou hors prescription au cours du dernier mois (78 % à Paris, 53 % à Bordeaux, 33 % à Strasbourg et 29 % à Marseille).

Au cours du dernier mois, 15 % ont déclaré avoir obtenu le produit sur prescription (46 % à Strasbourg, 26 % à Marseille, 11 % à Bordeaux et 8 % à Paris) et 85 % hors prescription.

Les usagers sous sulfates de morphine avec ou sans prescription sont plus souvent des femmes (23 % vs 16 %), plus jeunes (36 vs 40 ans), des usagers vivant dans des conditions très précaires (53 % vs 31 %), plus souvent sans couverture santé (33 % vs 18 %), déclarant avoir été moins souvent hospitalisés dans les six derniers mois (23 % vs 32 %), fréquentant plus les CAARUD (76 % vs 67 %) et une SCMR (58 % vs 23 %) et parmi eux quotidiennement (53 % vs 23 %).

Les usagers de sulfates de morphine s'injectent plus souvent tous les jours (73 % vs 43 %), notamment dans des zones non recommandées ou « très à risque » (27 % vs 21 %), et dans l'espace public (38 % vs 32 %). Ils réutilisent plus leur matériel d'injection (60 % vs 48 %), consomment plus de crack (66 % vs 33 %) et d'héroïne (30 % vs 23 %), ainsi que de méthadone hors prescription (21 % vs 4 %).

Les données de cette étude montrent que Paris se distingue par une proportion très importante d'usagers de sulfates de morphine, le plus souvent obtenues sans prescription.

Les usagers de sulfates de morphine vivent dans des conditions de grande précarité, ont moins accès aux soins, mais sont plus souvent en contact avec les dispositifs bas-seuil.

Ils sont souvent poly-consommateurs et ont plus de pratiques à risque.

Les données Cosinus mettent en évidence l'intérêt de mettre en place des programmes de sulfates de morphine avec prescription et suivi individualisé.

- **Retour sur une expérimentation de mise à disposition en CSAPA**

Alain MOREL, directeur général de l'association Oppelia, présente un protocole de dispensation de sulfate de morphine mis en œuvre dans 2 CSAPA ; les CSAPA étant les structures les plus à même de mettre en application un programme d'accès à la substitution par sulfates de morphine.

L'objectif principal est de permettre à des patients en échec avec les thérapeutiques habituelles de bénéficier d'un accompagnement intégré et global, permettant une stabilisation de leur situation et une réduction des risques et des dommages. Les objectifs secondaires sont d'améliorer la qualité de vie, l'état de santé physique et psychique, de réduire la centration sur les produits consommés, ainsi que les dommages liés aux pratiques à risque, l'escalade des posologies chez ceux déjà usagers de sulfate de morphine et les risques d'overdose, de favoriser l'accompagnement médico-psycho-social et la réinsertion, et de permettre d'envisager à terme une orientation vers un TSO classique.

Le sulfate de morphine est un traitement de deuxième intention pour des patients présentant une dépendance sévère aux opiacés ne pouvant entrer dans un protocole classique de TSO, en échec d'un TSO classique préalable notamment en raison d'une recherche d'effet pic/opiacé plus marqué, une consommation des sulfates de morphine au marché noir ou par nomadisme médical et un recours à un TSO classique non envisageable dans l'immédiat. Il peut s'agir aussi d'un patient traité par sulfate de morphine en cabinet de ville, insuffisamment stabilisé et requérant un accompagnement plus encadré et multidisciplinaire.

Un groupe de travail a été réuni à l'initiative de la MILDECA en 2014-2015 et a formulé des propositions pour la diversification des stratégies de substitution, notamment :

- Rendre possible la substitution orale et injectable par la morphine ;
- Intégrer la morphine dans les médicaments de substitution accessibles et autorisés ;
- Ouvrir une troisième voie complémentaire de diversification des TSO, donnant la possibilité de prescrire une substitution avec un effet pic ;
- Sortir des pratiques semi-clandestines avec le Skénan®, en sécurisant son cadre légal ;
- Augmenter le nombre de CSAPA et de médecins généralistes prescripteurs volontaires et formés ;
- Définir un protocole d'accompagnement et d'encadrement en CSAPA de ce type de TSO ;
- Mettre en place son évaluation

Il est enfin proposé une intégration en deux étapes : la mise en place d'une enquête observationnelle et d'une évaluation du protocole actuel, puis l'élaboration d'un nouveau cadre de TSO incluant le recours à la morphine et prévoyant la mise sur le marché de présentations orales de morphine dédiées.

Reynald LE BOISSELIER quitte la séance à 16 heures 04.

Nicolas AUTHIER demande comment reproduire l'effet pic par une prise orale.

Alain MOREL indique que les autres options proposées reposaient sur la mise en place de programmes d'héroïne médicalisée et sur le démarrage d'un essai clinique sur la buprénorphine par injection. La première option n'a pas débouché et l'essai clinique de substitution par BHD injectable a été travaillé par l'INSERM mais suspendu pour des raisons de galénique évoquées par l'industriel. A ce jour, il n'est pas possible en France de proposer de solution injectable dans le cadre d'une substitution. Or, l'injection de buprénorphine et de méthadone n'est pas négligeable chez les usagers.

Fabrice OLIVET rappelle que toutes les spécialités liées aux TSO ont fini par être injectées.

Michel MALLARET pense que la question repose sur la possibilité d'injecter ou non, et non sur l'effet pic.

• **Point de vue des usagers - ASUD**

Fabrice OLIVET rappelle qu'avant la mise sur le marché des médicaments de substitution aux opioïdes (BHD et méthadone), le Temgesic® (*buprénorphine orale faiblement dosée indiquée dans la douleur*) et le sulfate de morphine, médicaments par voie orale, étaient prescrits à des injecteurs. La question de l'injection systématique de ces traitements ne se posait pas. Les usagers étaient demandeurs de sensations opiacées.

L'injection est influencée par des incidences culturelles, mais ce n'est pas une maladie. L'épidémie d'héroïne a imposé cette idée de l'injection comme mode de consommation. Le Skénan® est devenu le produit injectable non officiel. Le rapport Montastruc stigmatisait en 2004 la morphine, soupçonnée à juste titre de donner plus de sensations, ce qui était à l'époque présenté comme incompatible avec un vrai MSO.

Si l'objectif des TSO est bien de réduire les risques pris par les usagers d'opioïdes en les éloignant de la rue, du marché noir et des produits frelatés, les sulfates de morphine sont absolument nécessaires dans les deux indications qui ne doivent ni se confondre ni s'exclure : la substitution injectable et la recherche d'une sensation opiacée.

Ne pas répondre à ces attentes revient à renvoyer les usagers dans des indications de MSO mal comprises des prescripteurs et vecteurs de tensions ou aux incertitudes de la rue.

- **Point de vue de MG Addiction**

Cédric MOREAU rappelle que les médecins généralistes connaissent les règles de prescription et d'usage du sulfate de morphine dans le traitement de la douleur ou l'accompagnement de patients en soins palliatifs. Son usage en alternative aux médicaments de substitution aux opioïdes est connu. Toutefois, peu de patients sont à ce jour suivis dans cette indication par des médecins du groupe MG Addictions.

Les remontées, sur le forum Internet de discussion géré par les membres de MG Addictions concernant l'usage de sulfate de morphine par des patients accoutumés aux opiacés, sont les suivantes :

- Le cabinet du médecin généraliste est souvent le lieu de consultation en premier et/ou en dernier recours ;
- Les patients sont dans la majorité en échec thérapeutique avec les autres médicaments de substitution aux opiacés ;
- Les patients ont parfois rencontré des difficultés d'accès ou de prise en charge avec les centres spécialisés (en addictologie, en algologie) ;
- Les patients présentent le plus souvent des facteurs de vulnérabilités sociale et sanitaire comme absence de logement, polypathologie (comorbidité psychiatrique), polyconsommation (crack, alcool...), isolement social, isolement familial ;
- L'usage intraveineux est fréquemment identifié ;
- Des difficultés administratives rencontrés par les médecins prescripteurs : refus de prise en charge en fonction des CPAM départementales ou régionales avec parfois décision brutale de suspension de traitement et de déremboursement des médicaments pour des patients suivis depuis plusieurs années.

Deux types de profils de patient se distinguent : le premier groupe comprend des patients dont l'âge est plutôt supérieur à 45-50 ans et qui sont insérés dans la grande majorité.

Il s'agit de patients suivis depuis plusieurs années qui relèvent le plus souvent de la « note d'information du 27 juin 1996 dite Girard » avec ou sans remboursement du traitement, selon la réalisation d'une expertise auprès d'un médecin désigné par l'assurance maladie puis accord du médecin conseil de l'assurance maladie. Cet accord permet la poursuite des soins associé au remboursement du traitement médical. Parmi les patients suivis et traités certains ont choisi de ne pas être remboursés de leur traitement par sulfate de morphine en accord et sous la responsabilité du prescripteur.

La posologie de sulfate de morphine est généralement inférieure à 300 mg/j sous forme de gélules ou comprimés, avec plutôt une décroissance progressive de la posologie observée dans le temps. La compliance au traitement est régulière

Le second groupe comprend des patients plutôt marginaux, parfois nomades, à la recherche d'un suivi médical en fonction de leur trajectoire (sanitaire ou géographique), avec des sollicitations ponctuelles et souvent des difficultés à entamer un suivi régulier. Il s'agit de patients plutôt jeunes (18-30 ans), polyconsommateurs, parfois sans prise initiale d'héroïne, pouvant alterner plusieurs types de médicaments de substitutions aux opiacés par défaut. Ils sont souvent en situation sociale précaire, sans emploi, et présentent des comorbidités psychiatriques. La crainte permanente pour ces usagers de ne pas pouvoir être rassuré quant à un possible suivi chronique avec prescription médicale, entraîne parfois un nomadisme médical important, une anxiété sévère et des posologies requises de sulfate de morphine élevées.

Peu de médecins du groupe MGA prescrivent actuellement de la morphine en tant que MSO, avec plutôt une diminution de leur nombre ces dernières années.

La situation est inconfortable pour plusieurs raisons : une forme orale d'un médicament est proposée pour un usage connu intraveineux ; un « inconfort administratif » avec risque potentiel de rupture du traitement faute d'accord pour le remboursement *via* une décision de l'assurance maladie malgré plusieurs années de suivi et de prescription.

Enfin, il est difficile d'orienter le patient pour une prise en charge appropriée en raison du faible nombre de CSAPA investis dans cette prise en charge spécifique.

Dans ce cadre, MG Addiction propose :

- D'accompagner les médecins prescripteurs en sécurisant les suivis déjà initiés et en évitant les sanctions type refus de prise en charge par l'Assurance maladie ;
- De renforcer le cadre légal de prescription du sulfate de morphine en tant que médicament de substitution aux opiacés avec une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ;
- De mener une étude nationale pour évaluer le sulfate de morphine en tant que médicament de substitution aux opiacés ;
- De promouvoir des CSAPA relais, référencés et dédiés pour l'orientation et la prise en charge des patients relevant d'un suivi pluridisciplinaire ;
- D'envisager une alternative spécifique pour des médicaments appropriés et disponibles sous forme injectable : buprénorphine injectable, héroïne médicalisée.

Reynald Le Boisselier a quitté la salle à 16h.

Luc de Haro a quitté la salle à 16h10.

Discussion et vote

Nathalie RICHARD propose de discuter et voter les questions suivantes :

- Depuis les précédents avis de 2009 et 2014 et au vu des nouvelles données disponibles d'utilisation et de sécurité, la morphine a-t-elle toujours sa place dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des usagers d'opioïdes après échec des autres thérapeutiques ?
- À quels besoins non couverts en termes de traitement de substitution ou de réduction des risques et des dommages, la morphine pourrait-elle répondre ?
- Sous quelle forme : orale et/ou injectable ?

Amélie DAVELUY demande ce qu'il est entendu par morphine. S'agit-il du Skénan® ?

Un membre de l'ANSM indique que la première question porte sur la morphine en général. Il conviendra ensuite de définir les formes.

Jean-Marie BERTHELOT signale en outre que certains usagers recherchent à soulager les douleurs dont ils souffrent. Peut-être faudrait-il ajouter une troisième catégorie de patients d'autant que : 1- leur profil sociologique et âge ne les conduisent pas à fréquenter les circuits usuels de prise en charge de la dépendance aux opiacés; 2-dans ce contexte la prise au long cours d'opiacés peut paradoxalement majorer les douleurs et conduire encore plus à un risque de mésusage.

Nathalie RICHARD indique que cette problématique est également prise en charge par ailleurs.

Jean-Michel DELILE ajoute qu'il convient de tenir compte des pratiques déjà existantes et d'essayer de trouver une rationalité. Il conviendrait d'officialiser le traitement de substitution par injection tout en disposant également de formes orales.

Michel MALLARET suggère de préciser dans la première question que les usagers opioïdes sont considérés hors usagers douloureux.

Nathalie RICHARD en prend note.

Maryse LAPEYRE-MESTRE ne comprend pas pourquoi il ne serait pas possible d'avoir de la morphine injectable alors que cela paraît la solution idéale.

Alain MOREL pense au contraire qu'il conviendrait d'avoir une substitution légale par injection. Mais les médecins sont-ils prêts à prescrire un produit opioïde injectable à leurs patients ?

Jean-Michel DELILE signale que des médecins, notamment en CSAPA, ont déjà cette pratique car ils sont bien conscients que ces usagers s'injectent tout ou partie des gélules de Skénan® qu'ils leur prescrivent. Il faudrait pouvoir les accompagner. Par ailleurs, il faudrait prévoir une souplesse pour certains patients, notamment psychotiques.

Michel MALLARET signale que cette supervision coûtera forcément très cher, d'où la recherche d'un agoniste partiel à domicile.

Fabrice OLIVET rappelle que la morphine est la première drogue utilisée en France. Or, certains ne veulent pas être identifiés comme des addicts et ne sont pas des injecteurs. Par ailleurs, des usagers utilisent du chlorhydrate de morphine, une préparation injectable en ampoule.

Nicolas AUTHIER indique qu'il faut inventer une prise en charge spécifique autour des usagers de morphine. Il rapporte qu'il existe aussi des patients souffrant de douleur chronique qui s'injectent déjà quotidiennement, le plus souvent par voie sous-cutanée, des ampoules de morphine. Cela sur de longues durées et il est parfois difficile d'accompagner ces patients vers un retour sur une prise orale.

Nathalie RICHARD précise qu'il convient d'abord de voter sur les trois éléments qui ont été présentés. Elle propose à ce titre de voter la première proposition.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables⁶ : 12
- Vote défavorable⁷ : 1
- Abstentions⁸ : 4

Le Comité des psychotropes, stupéfiants et addictions considère à la majorité que la morphine a toujours sa place dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des usagers d'opioïdes hors patients douloureux après échec des autres thérapeutiques.

Poursuivant, Nathalie RICHARD demande si le Comité est d'accord pour dire que la morphine pourrait répondre à un objectif de réduction des risques et/ou à un traitement de substitution aux opioïdes.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables⁹ : 14
- Vote défavorable : 0
- Abstentions¹⁰ : 3

Le Comité des psychotropes, stupéfiants et addictions approuve majoritairement la proposition.

Un membre de l'ANSM demande si le Comité est favorable au sulfate de morphine sous forme orale.

Hélène PEYRIERE suggère d'exclure le Skénan® en tant que spécialité.

Amélie DAVELUY suggère également de séparer le produit destiné à la substitution de celui destiné à l'antalgie.

Un membre de l'ANSM demande si le Comité pense qu'une morphine orale non injectable est nécessaire.

⁶ Votes favorables (voix pour) : Frédérique ALARCON, Nicolas AUTHIER, Alexandra BOUCHER, Marie DEBRUS, Jean-Michel DELILE, Valérie GIBAJA, Marie-Madeleine GILANTON, Marie JAUFFRET-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET.

⁷ Votes défavorables (voix contre) : Hélène PEYRIERE

⁸ Abstentions : Jean-Marie BERTHELOT, Amélie DAVELUY, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Joëlle MICALLEF.

⁹ Votes favorables (voix pour) : Frédérique ALARCON, Nicolas AUTHIER, Jean-Marie BERTHELOT, Marie DEBRUS, Jean-Michel DELILE, Valérie GIBAJA, Marie-Madeleine GILANTON, Marie JAUFFRET-ROUSTIDE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Hélène PEYRIERE

¹⁰ Abstentions : Alexandra BOUCHER, Amélie DAVELUY, Marianne MAUGEZ

Jean-Michel DELILE observe qu'une forme injectable apparaîtrait utile pour la réduction des risques.

Nathalie RICHARD reformule la question : le Comité est-il favorable à une morphine sous forme injectable comme traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes ?

Le résultat du vote est le suivant :

- *Votes favorables¹¹ : 14*
- *Vote défavorable : 0*
- *Abstentions¹² : 3*

Le Comité des psychotropes, stupéfiants et addictions est majoritairement favorable à une morphine sous forme injectable comme traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes.

La séance est levée à 17 heures 20.

¹¹ Votes favorables (voix pour) : Frédérique ALARCON, Nicolas AUTHIER, Marie DEBRUS, Jean-Michel DELILE, Valérie GIBAJA, Marie-Madeleine GILANTON, Marie JAUFFRET-ROUSTIDE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marianne MAUGEZ, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Fabrice OLIVET, Hélène PEYRIERE

¹² Abstentions : Jean-Marie BERTHELOT, Alexandra BOUCHER, Amélie DAVELUY