

# Décès subits (“overdoses” ?) en France : apports et limites des données actuelles

M. MALLARET

Sans oublier tous les participants à l'évaluation de DRAMES\*

notamment : N. FOUILHÉ SAM-LAÏ, H. EYSSERIC, analystes toxicologues

CEIP-Addictovigilance Grenoble



## ATHS Biarritz octobre 2017

\*Décès en Relation avec Abus de Médicaments Et de Substances

# Absence de liens d'intérêt avec :

- Industrie Pharmaceutique
- Producteurs de substances addictogènes

# Qui sont les usagers en France ?

≈ 107.000 « héroïnomanes » (Janssen,2016) en 2013

≈ 100.000 patients traités par Buprénorphine HD

≈ 60.000 patients traités par méthadone

- ? patients avec prescription de sulfate de morphine

≈ 450.000 usagers de cocaïne dans l'année

≈ 5 millions usagers de cannabis dans l'année

## DRAMES :

- Inclusion des intermittents d'usage et mélanges de substances
- Exclusion des usagers des seuls alcool et/ou tabac

# Circonstances de décès chez le patient addict ?

- Morts « subites » (DRAMAS) :  
« overdoses » ET complications aiguës non liées à surdosage
- Morts « subites » chez addict aux antalgiques (D.T.A.)
- Complications infectieuses
- Traumatismes, AVP
- Suicide
- Cancers
- ..
- Espérance de vie diminuée

# Apports de l'étude DRAMES

## (Circonstances de décès chez patient addict)

- Données analytiques toxicologiques et médico-légales requises par Justice
- Seules données toxicologiques accessibles en France
- Données assez reproductibles d'année en année
- Evaluation d'une imputabilité au cas par cas
- Suivi depuis 2002
- Données départementales accessibles (T.G.I)
- DRAMES + CepiDC + OCRTIS en 2007 :
  - 1.175 décès («overdoses») en France en 2007
  - (Janssen, 2011)

# Limites de l'étude DRAMES

## (Circonstances de décès chez patient addict)

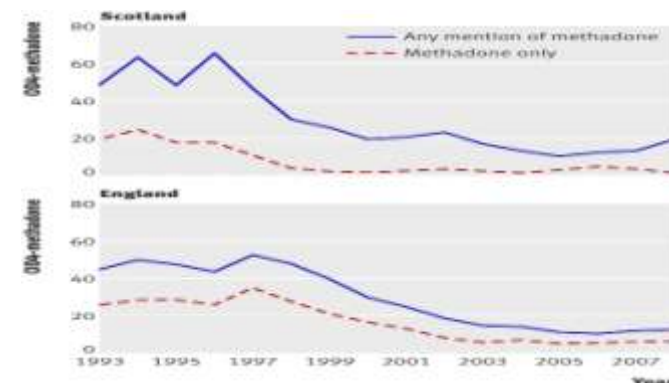
- Données non exhaustives (biais ??)
  - réquisition par Justice : non systématique
  - volontariat des toxicologues analystes
- Données anonymisées :
  - pas de croisement (actuellement) possible avec :
    - Dossier médical (hospitalisation,..)
    - avec CNAM (prescription,..)

(accès marché noir ?? Complications injection : ac.fusidique)

- Pas d'étude possible de « trajectoire » des patients et usagers (intermittents, etc.)
- Très peu d'analyse des cheveux (coût)

# Que nous apprennent les autres données?

- T.S.O. réduisent mortalité (/ seul soutien psychothérapeutique) (cohorte Angleterre 2005-9 ; Pierce et coll., 2015)
- Mortalité majorée: avant TSO et après arrêt TSO (White et coll., 2015)
- « Marché noir » des MSO, grand pourvoyeur de décès :
  - 38% en U.K. (Marteau et coll., 2015)
  - ≈ 80% en Suède (Wikner et coll., 2014)
- Des mesures plus contraignantes peuvent réduire :
  - l'accès « facilité » au MSO sans diminuer accessibilité (mesures CNAM + index polyprescription –Pradel et coll., 2009-)
  - la mortalité (Strang et coll., 2010)

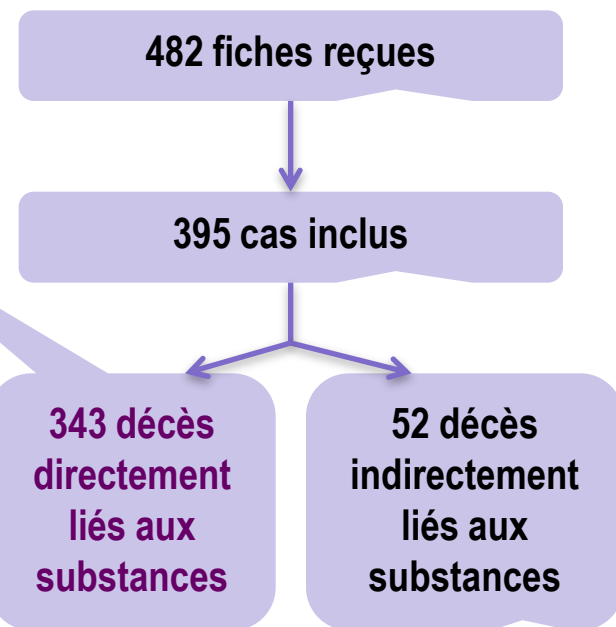
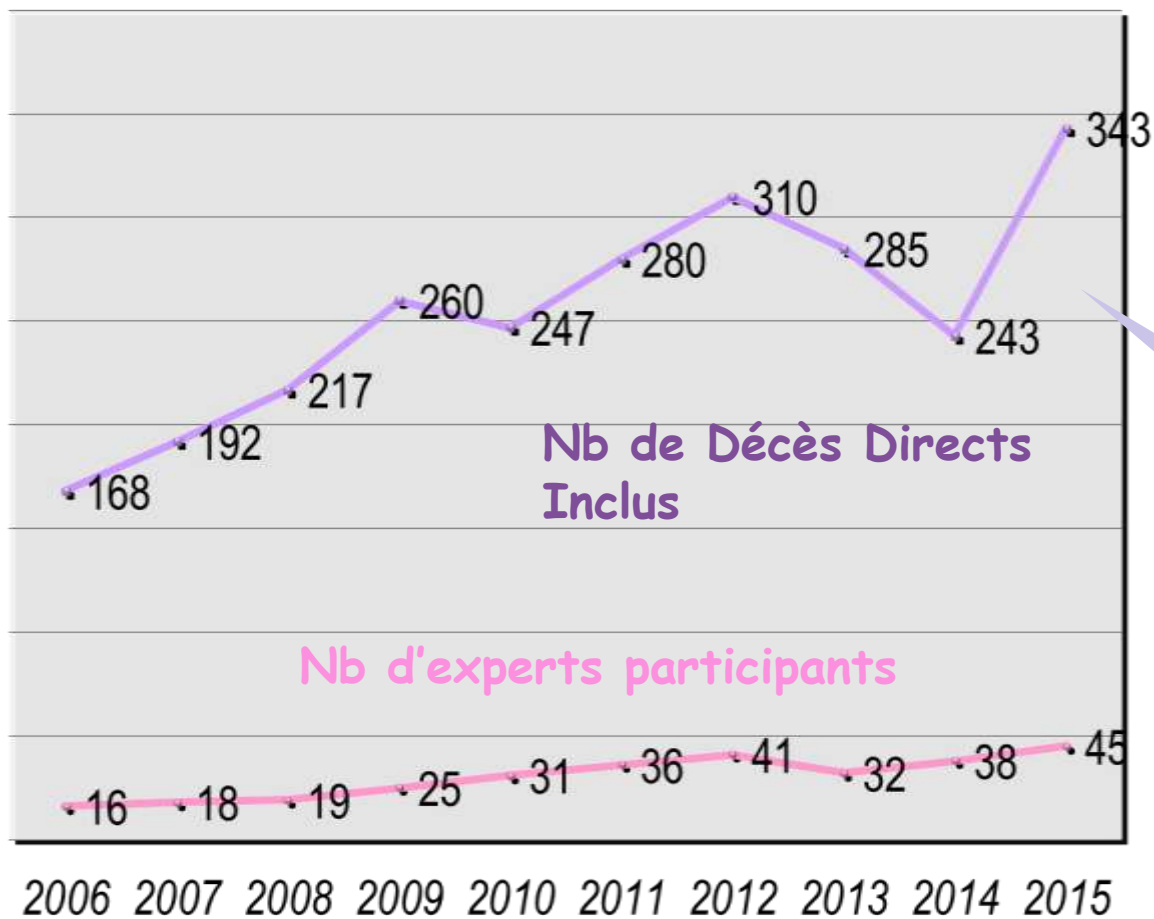


# Résultats Généraux

	2011	2012	2013	2014	2015
Dossiers reçus	388	446	398	394	<b>482</b>
Dossiers inclus	316	346	328	283	<b>395</b>
Experts	36	41	32	38	<b>45</b>
Décès directement liés aux substances	280	310	285	243	<b>343</b>
Décès indirectement liés aux substances	36	36	43	40	<b>52</b>
Dossiers évalués puis exclus	72 (19%)	100 (22%)	70 (18%)	111 (28%)	<b>87 (18%)</b>



# Décès Directs



# Caractéristiques des sujets

		2011 n = 316	2012 n = 346	2013 n = 328	2014 n = 283	2015 n = 395
Antécédents	abus/pharmaco dépendance	79 %	89 %	81 %	73 %	<b>74 %</b>
	éthylisme	34 %	36 %	41 %	27 %	<b>31 %</b>
	tabagisme	7 %	7 %	9 %	10 %	<b>11 %</b>
	pathologie associée	36 %	30 %	34 %	40 %	<b>41 %</b>
Stade de l'abus	intermittent ou permanent	44 %	48 %	57 %	55 %	<b>54 %</b>
	en cours de sevrage	7	7	6	6	<b>3</b>
	en cours de <b>trt de substitution</b>	41 %	34 %	34 %	35 %	<b>38 %</b>
	sujet naïf	18	22	10	8	<b>9</b>

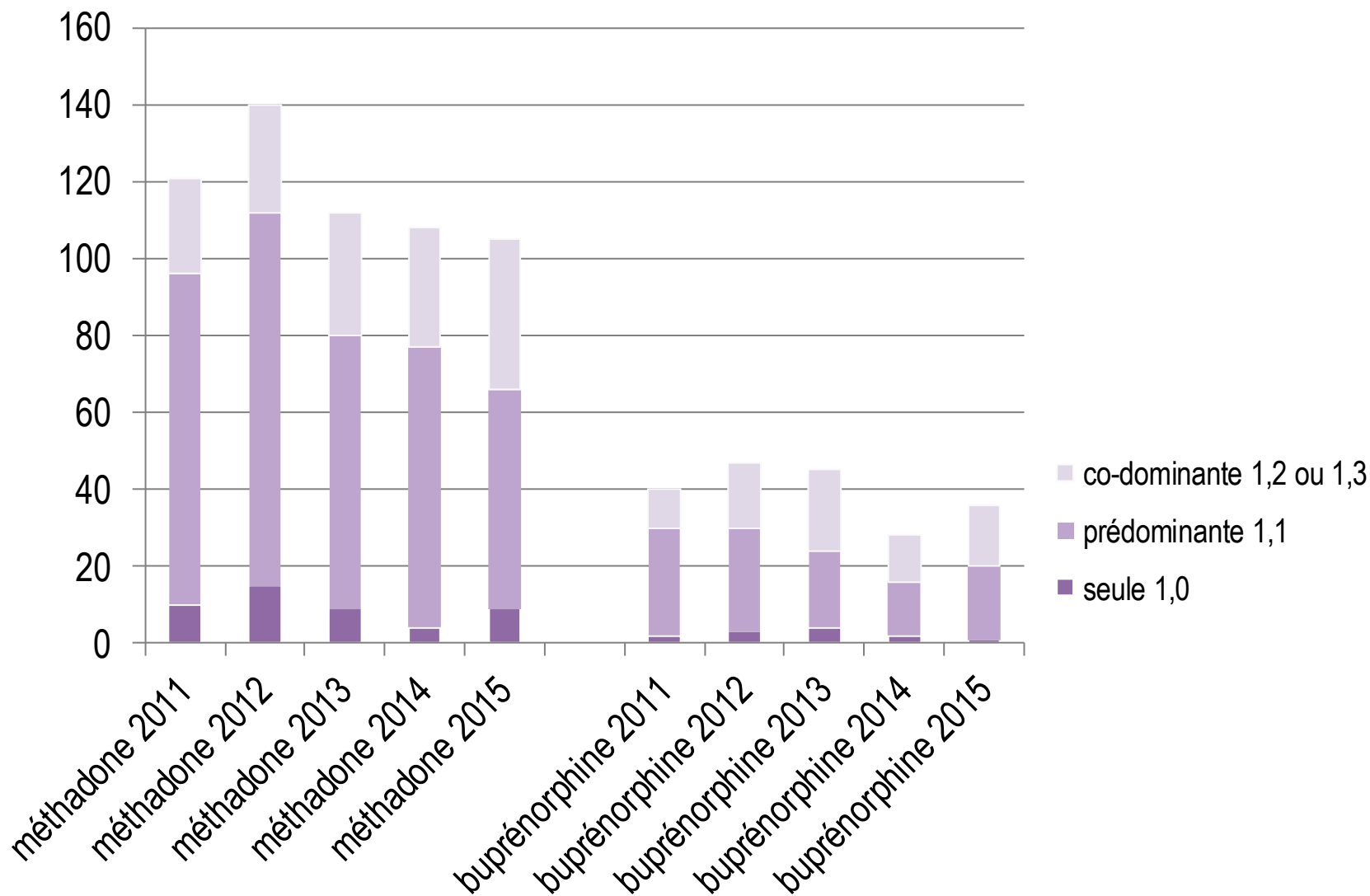
# Médicaments Substitution Opiacés

## décès directs 2011 à 2015

	2011 n = 280	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343
méthadone	120 (43%) <i>dont 11 naïfs</i>	140 (45%) <i>dont 19 naïfs</i>	108 (38%) <i>dont 8 naïfs</i>	106 (44%) <i>dont 6 naïfs</i>	<b>104</b> (30%) <b><i>dont 8 naïfs</i></b>
buprénorphine	160 (57%) 39 (14%)	187 (60%) 47 (15%) <i>dont 3 naïfs</i>	153 (54%) 41 (14%) <i>dont 1 naïf</i>	134 (55%) 26 (11%) <i>dont 2 naïfs</i>	<b>140</b> (41%) <b>35</b> (10%)
méthadone + buprénorphine	1	0	4	2	1

*niveau 1 d'imputabilité (1.0 à 1.3)*

# Médicaments Substitution Opiacés décès directs 2011 à 2015



# Médicaments Substitution Opiacés

## décès directs 2011 à 2015

121 décès / 45 445 patients traités  
2,7 décès / 1000 patients

[Met] médiane : 382 µg/L  
[12 – 4000]

140 décès / 46 387 patients traités  
3,0 décès / 1000 patients

[Met] médiane : 377 µg/L  
[61 – 3113]

112 décès / 46 970 patients traités  
2,4 décès / 1000 patients

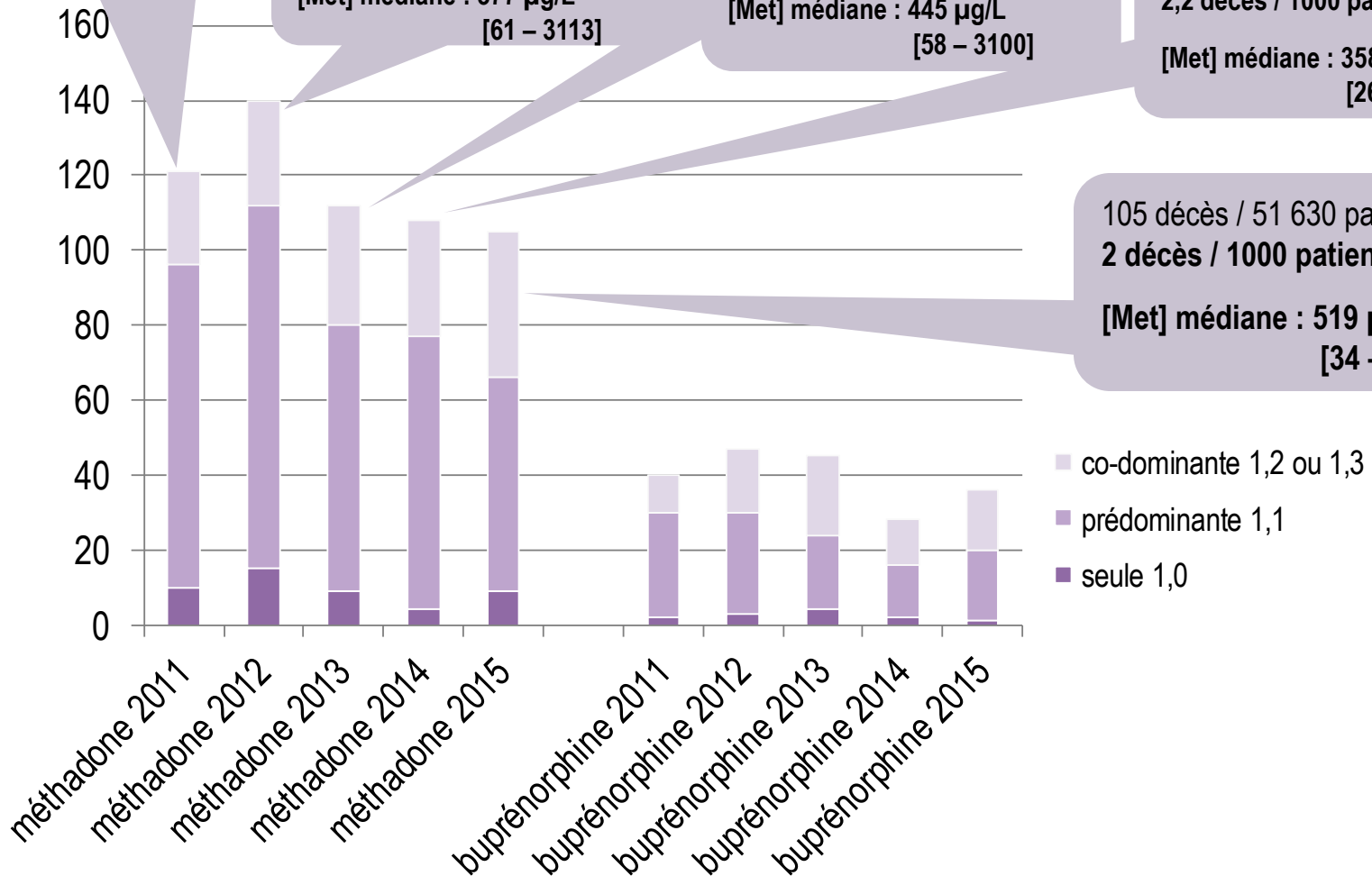
[Met] médiane : 445 µg/L  
[58 – 3100]

108 décès / 48 635 patients traités  
2,2 décès / 1000 patients

[Met] médiane : 358 µg/L  
[26,6 – 6455]

105 décès / 51 630 patients traités  
2 décès / 1000 patients

[Met] médiane : 519 µg/L  
[34 – 3478]



co-dominante 1,2 ou 1,3

prédominante 1,1

seule 1,0

# Médicaments Substitution Opiacés

## décès directs 2011 à 2015

40 décès / 111 000 patients traités  
0,36 décès / 1000 patients

[Bup] médiane : 3,2 µg/L  
[0,34 – 709,8]

47 décès / 112 965 patients traités  
0,42 décès / 1000 patients

[Bup] médiane : 4,0 µg/L  
[0,2 – 112]

45 décès / 109 816 patients traités  
0,41 décès / 1000 patients

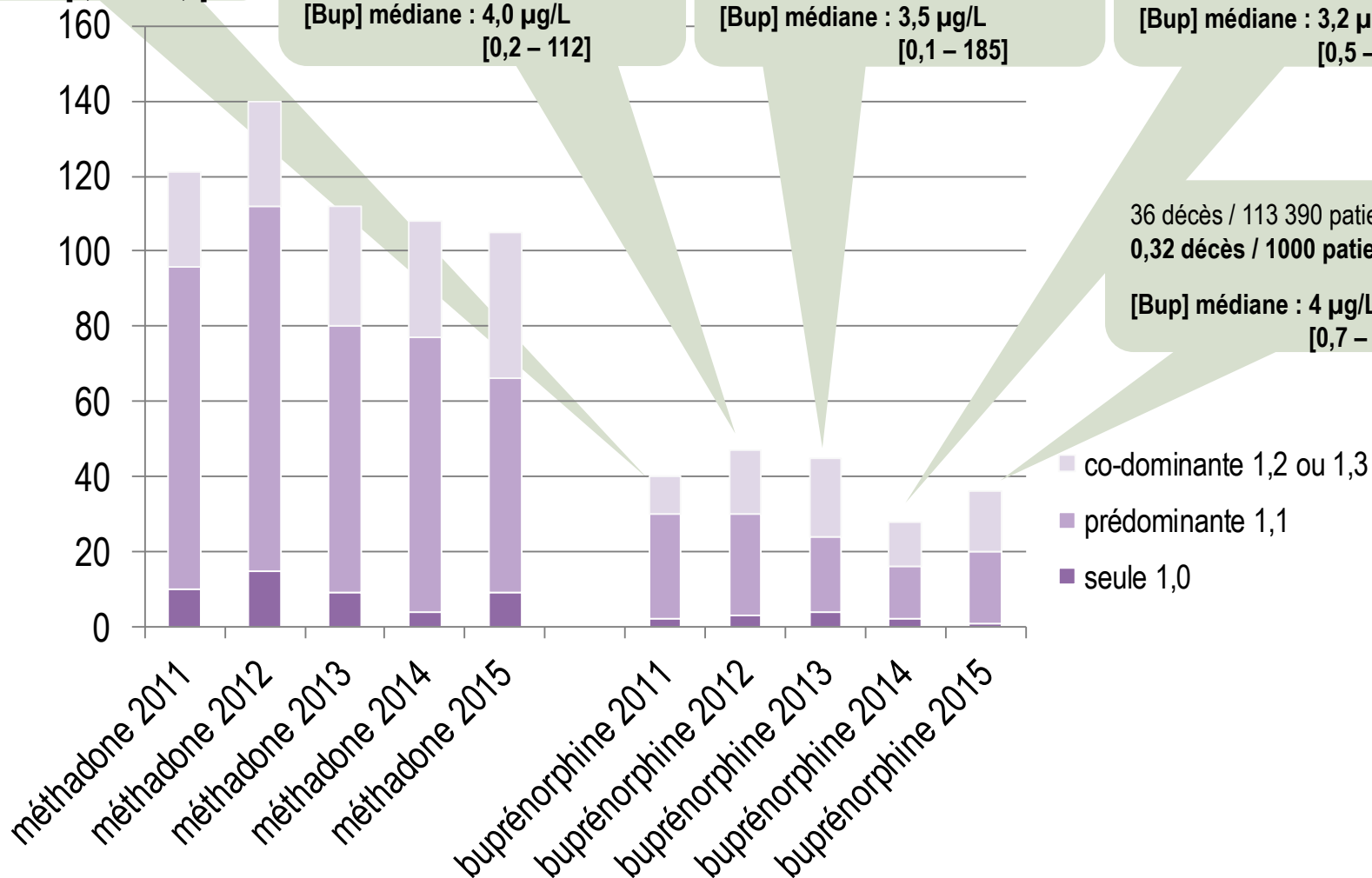
[Bup] médiane : 3,5 µg/L  
[0,1 – 185]

28 décès / 113 616 patients traités  
0,25 décès / 1000 patients

[Bup] médiane : 3,2 µg/L  
[0,5 – 152]

36 décès / 113 390 patients traités  
0,32 décès / 1000 patients

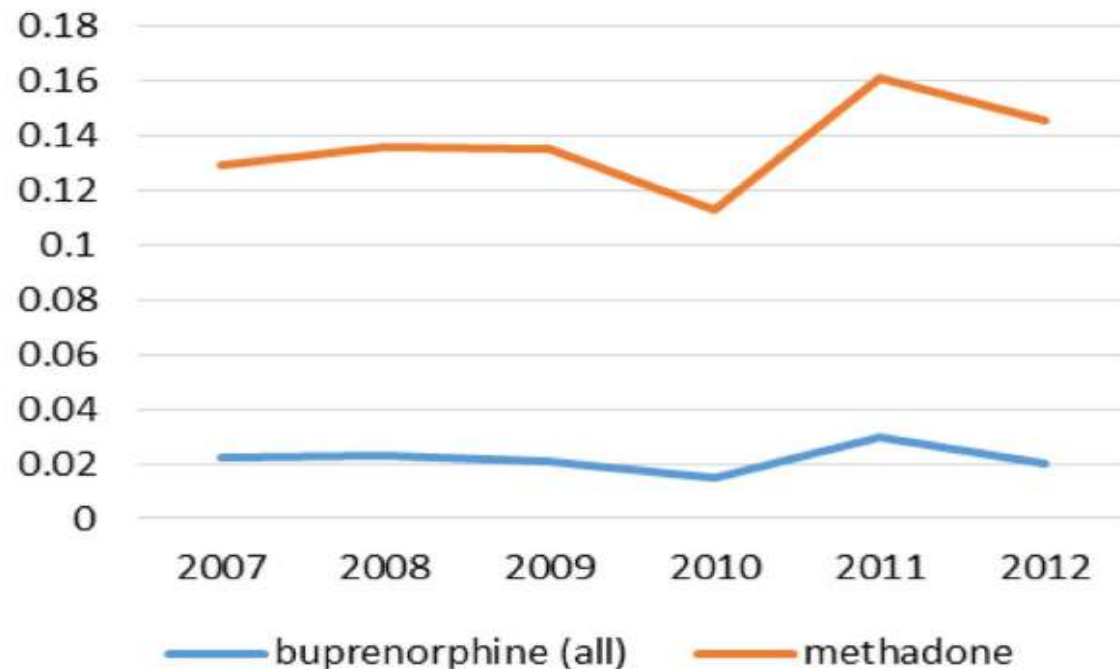
[Bup] médiane : 4 µg/L  
[0,7 – 60]



# Méthadone agoniste complet $\mu$

# Buprénorphine agoniste partiel $\mu$

- $\approx$  6 fois plus de risque décès associés méthadone / buprénorphine pour 1.000 patients traités (DRAMES)
- Mêmes données en U.K. (Marteau et coll., 2015)



**Figure 2** Methadone and buprenorphine-related death rate per 1000 prescriptions.

# Opioïdes Licites hors MSO

## décès directs 2011 à 2015

Substances	2011 n = 280	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343
morphine	23	19	19	10*	<b>16*</b>
tramadol	9	1	5	4	<b>5</b>
Fentanyl**	2	3	3	1	<b>4</b>
pholcodine	3	5	1	3	<b>3</b>
codéine	8	6	5	5	<b>3</b>
oxycodone	2	2	2		<b>1</b>
dihydrocodéïne	1				
<b>Total***</b>	<b>39</b>	<b>36</b>	<b>35</b>	<b>23</b>	<b>32</b>

niveau 1 d'imputabilité (1.0 à 1.3)

\*Origine morphine connue dans 5 cas : 4 cas Skénan, 1 cas laudanum

\*\* Fentanyl : origine inconnue (éventuellement d'origine illicite)

\*\*\*Plusieurs substances peuvent être présentes dans le même cas



# Message 1 :

## « Marché noir » de MSO et morphine pourvoyeur de mortalité ?

- Evaluer DRAMES et CNAM (+ CSAPA) pour connaître part du marché noir
- Mieux comprendre le circuit du marché noir :
  - Provenant de la polyprescription ?
  - Différence entre volume des ventes et volume remboursé ?
  - (Trafic international ?)
- Mesures réglementaires pour réduire volume du marché noir sans réduire accessibilité

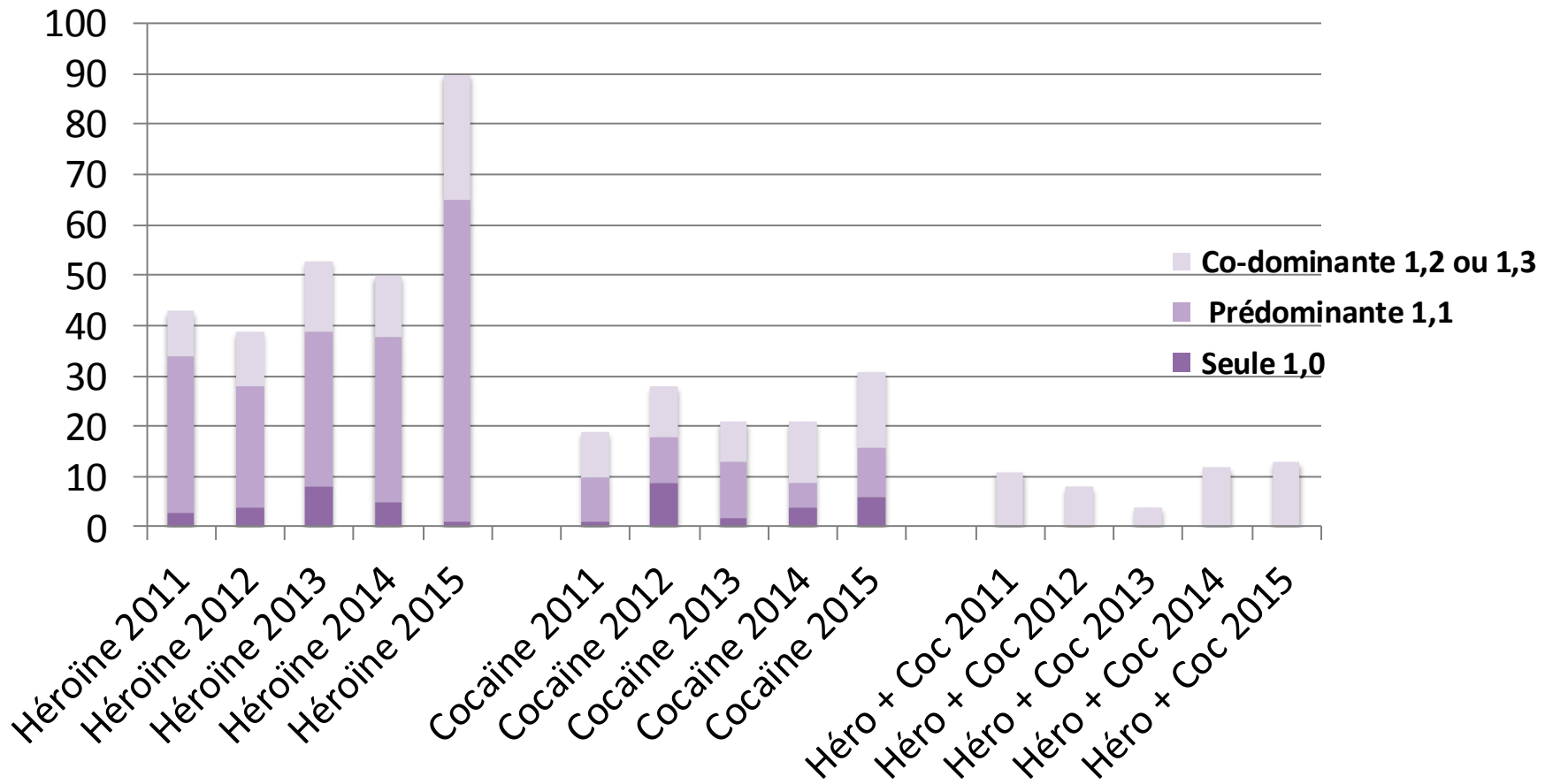
# Stupéfiants Illicites

## décès directs 2011 à 2015

	2011 n = 280	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343
héroïne	43 (15%)	39 (13%)	53 (19%)	50 (21%)	<b>90</b> <b>(26%)</b>
cocaïne	19 (7%)	28 (9%)	21 (7%)	21 (9%)	<b>31</b> <b>(9%)</b>
héroïne + cocaïne	11 (4%)	8 (2,5%)	4 (1,5%)	12 (5%)	<b>13</b> <b>(4%)</b>
Cannabis (THC)	6	15 (5%)	31 (11%)	19 (8%)	<b>36</b> <b>(10,5%)</b>
amphétamines	<b>89</b> <b>(32%)</b>	<b>106</b> <b>(34%)</b>	<b>124</b> <b>(44%)</b>	<b>114</b> <b>(47%)</b>	<b>212</b> <b>(62%)</b>
cannabis + amphétamines	1	0	0	0	<b>0</b>
GBL/GHB	1	1	1	1	<b>1</b>
cathinones		2		2	<b>11</b> <b>(dt 2x+MXE)</b>
éthylphénidate				1	
ibogaïne				1 (+MDMA)	
<i>niveau 1 d'imputabilité (1.0 à 1.3)</i>					

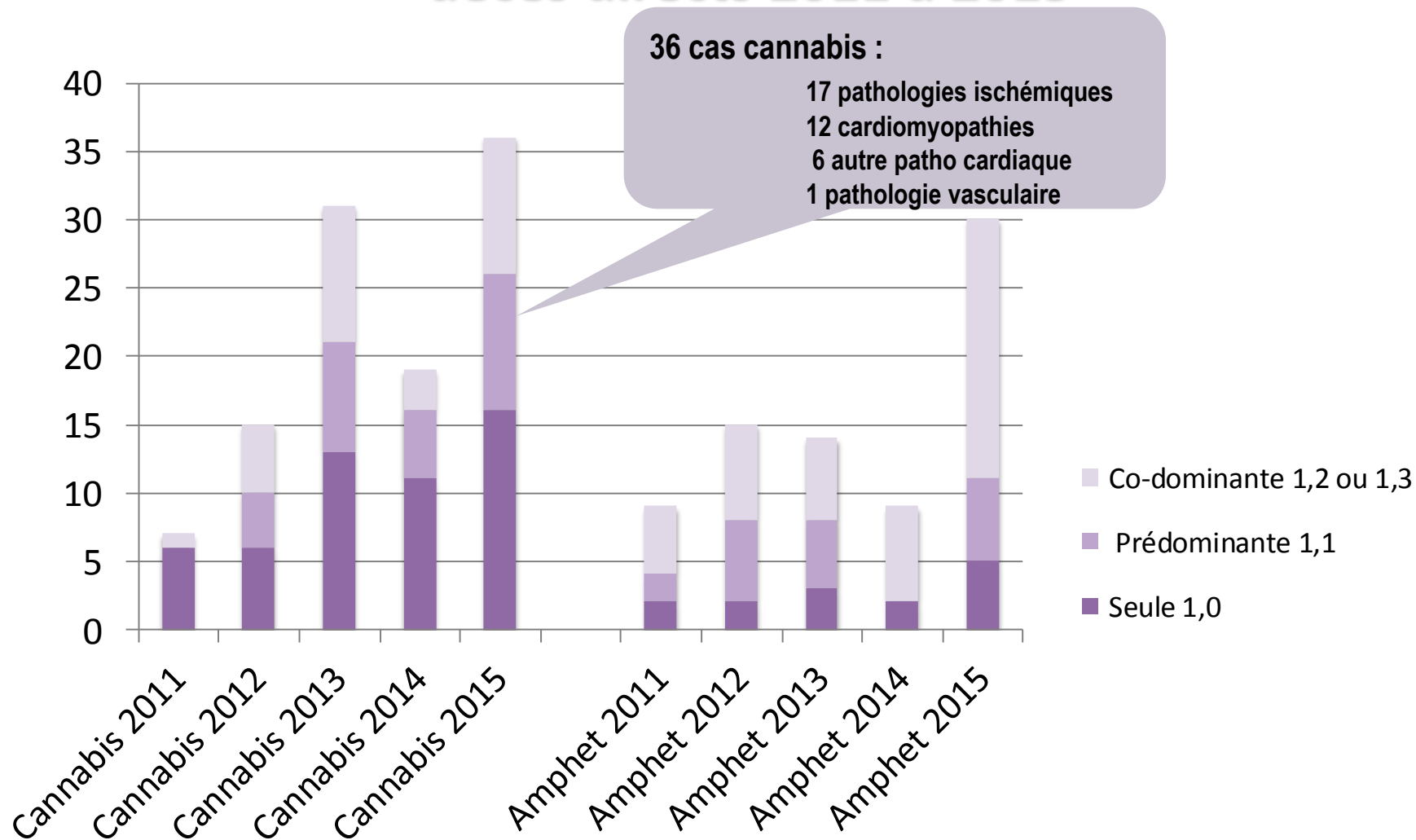
# Stupéfiants Illicites

## décès directs 2011 à 2015



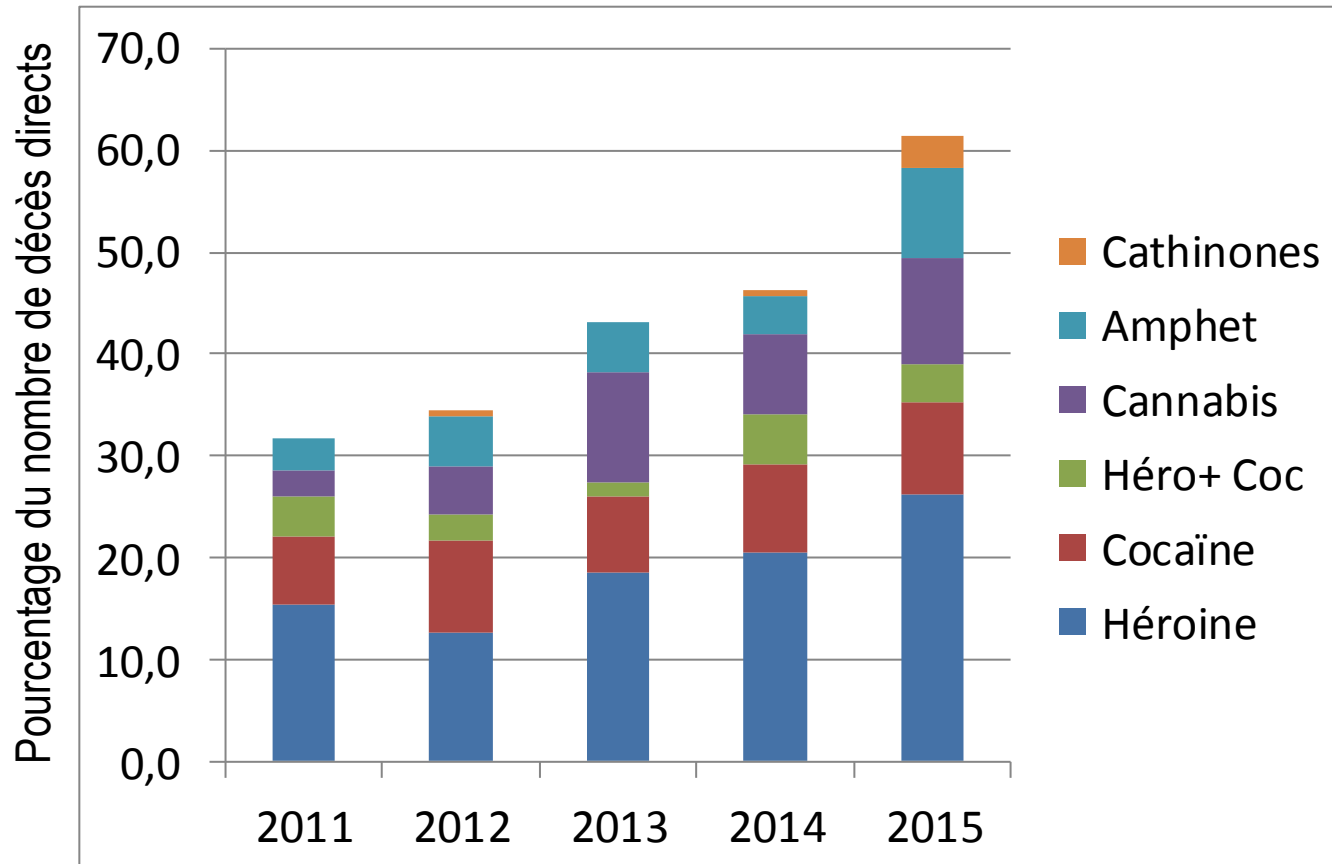
# Stupéfiants Illicites

## décès directs 2011 à 2015



# Stupéfiants Illicites

## décès directs 2011 à 2015

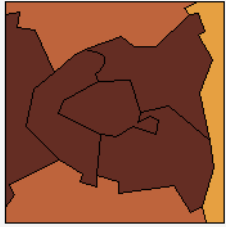


## Message 2 :

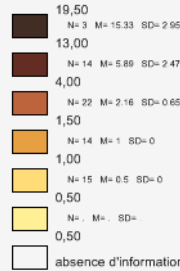
Affiner données (biais ?), comparaisons entre agonistes complets  $\mu$ . Quelles conséquences ?

- Méthadone
- Morphine : combien « d'usagers » de sulfate de morphine ?
- Héroïne (si confirmation de 100.000 usagers dans l'année)

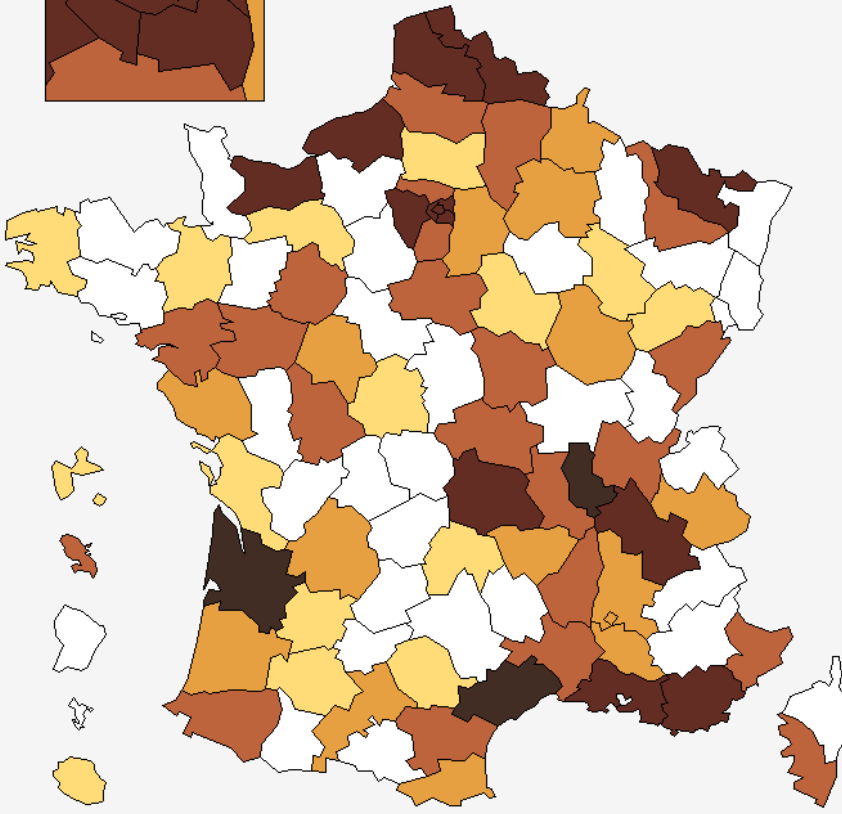
# Origine Géographique DRAMES 2015



[Q6] DRAMES 2015\_R\_

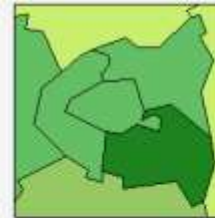


Nombre de cas DRAMES/10 000 habitants

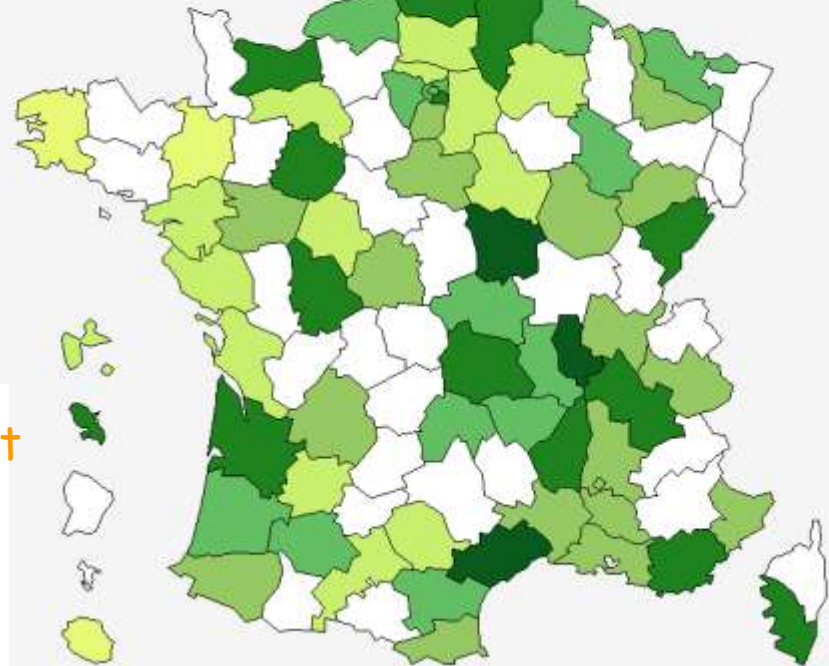
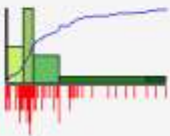


Créé avec Cartogramme.fr - Météo / Université de la Sorbonne le 27/03/2017 10:02:33

Nombre de cas DRAMES/département



[Q6] nbr cas DRAMES/100



## Message 3 :

Inégalités «locales» éventuelles à corriger ?

A évaluer et préciser (autres données)

- « Stabilité » locale élevée des morts DRAMES/ 10.000 habitants
  - Hyperactivité locale Justice et toxicologues ??
  - Grand nombre d'usagers ?
  - Pratiques locales (part méthadone ?) ?
- Accès à d'autres substances provenant de l'étranger ?
- A confronter à d'autres données



# Message 4 : Fentanyloïdes

DRAMES 2016 et 2017 ;

CEIPJ

opium

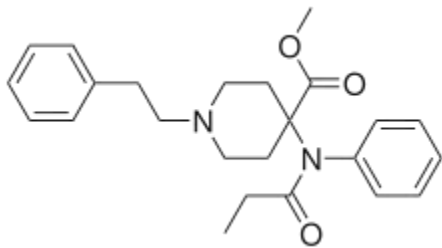
Enquête n° 28  
du lundi 3 octobre au dimanche 30 octobre

## « Ils » arrivent en France !

Fentanyl : 100 x puissance de morphine!

Carfentanil: 10.000 x " "

carfentanil (2mg) incapacite un rhinocéros



# Fentanyloïdes :

Dose létale (Homme) héroïne / fentanyl



# Fentanylloïdes : dose létale chez l'Homme

Dose létale héroïne / fentanyl / carfentanyl



*Comparison of lethal doses.<sup>19</sup>*

# Fentanylloïdes

- Fentanylloïdes «coupés» ou pas à héroïne
- Parfois prétendus être « cocaïne »
- Tous les analystes tox. ne la détectent pas
- Responsables (partiels) de l'↗ des décès par héroïne (non détection des fentanylloïdes ?)??
- «Produire» 1 g carfentanil «coûte» 3,5 \$
- Classés sur la liste des stupéfiants

# Message 5: pour réduire la mortalité :

Il faut délivrer  
300.000\* kits de naloxone en France !

(\* au minimum !)

# Conclusions

Données DRAMES :

- montrent un profil similaire aux travaux internationaux
- Apport indéniable sur risques des substances psychoactives
- A renforcer pour connaître trajectoire des patients et usagers et à compléter par d'autres études
- Evaluation conséquences des pratiques et de réglementation

# Remerciements

## ✓ Experts Toxicologues

C Abbara, JC Alvarez, A Barret, F Bévalot, J Bourgine, A Cesbron, M Chèze, F Deschamps, E Dailly, G Deffontaine, M Delage, M Deveaux, V Dumestre-Toulet, H Eysseric, A Fouley, Y Gaillard, C Ganière, P Guérard, G Hoizey, L Humbert, L Imbert, F Klintzig, C Le Meur, B Lelièvre, V Lelong Boulouard, AS Lemaire-Hurtel, M Loilier, H Marty, O Mathieu, N Milan, P Mura, AL Péliissier-Alicot, G Pépin, A Pineau, P Pok, E Roman, C Roussel, F Saint-Marcoux, T Salmon, E Saussereau, P Sibille, K Titier, A Turcant

## ✓ Département NEURHO de l'ANSM

## ✓ Membres des CEIP-A

N Authier, A Boucher, A Daveluy, S Deheul, S Djezzar, C Eiden, M Gérardin, R Le Boisselier, H Lomenech, A Roussin, M Spadari

## ✓ Médecins Légistes, Anatomopathologistes

F Abriat, C Bidat, Boyer, V Lopez

Vous êtes invités aux

Ateliers d'Addictovigilance de Biarritz

Le 15-16 octobre 2018



addictovigilance.fr

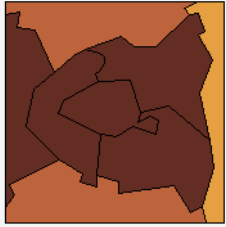
le site de l'association française des centres d'addictovigilance



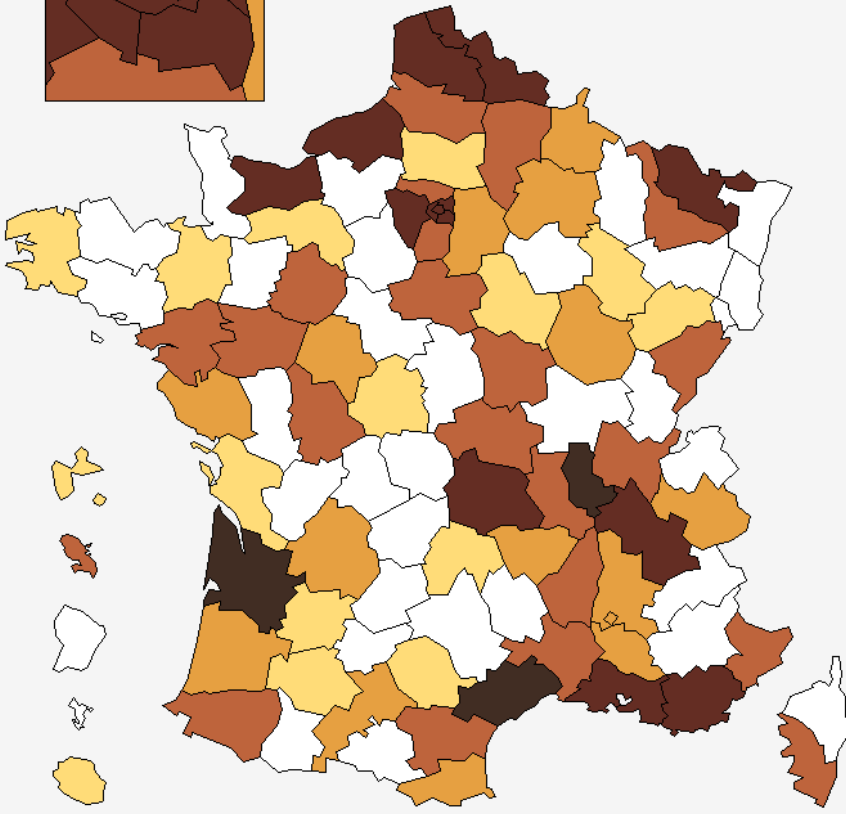
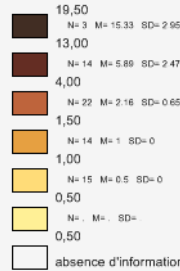
# Analyse des 87 dossiers exclus

- 20 décès uniquement cannabis (15 sans pathologie cardiaque, 5 sans cause de décès)
- 16 dossiers reportés dans l'étude « Décès antalgiques »
- 14 décès sans stupéfiant et sans antécédent d'abus ou toxicomanie médicamenteux
- 11 décès traumatiques (6 AVP conducteur, 5 homicides)
- 8 suicides avérés ou suspectés (3 pendaisons)
- 6 dossiers insuffisamment documentés (sans dosage)
- 6 doublons (envoi par 2 experts)
- 4 autres raisons
- 2 décès 2014

# Origine Géographique DRAMES 2015/2014



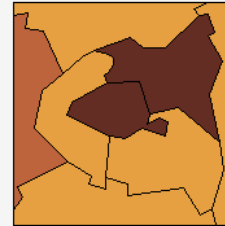
[Q6] DRAMES 2015\_R\_



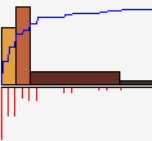
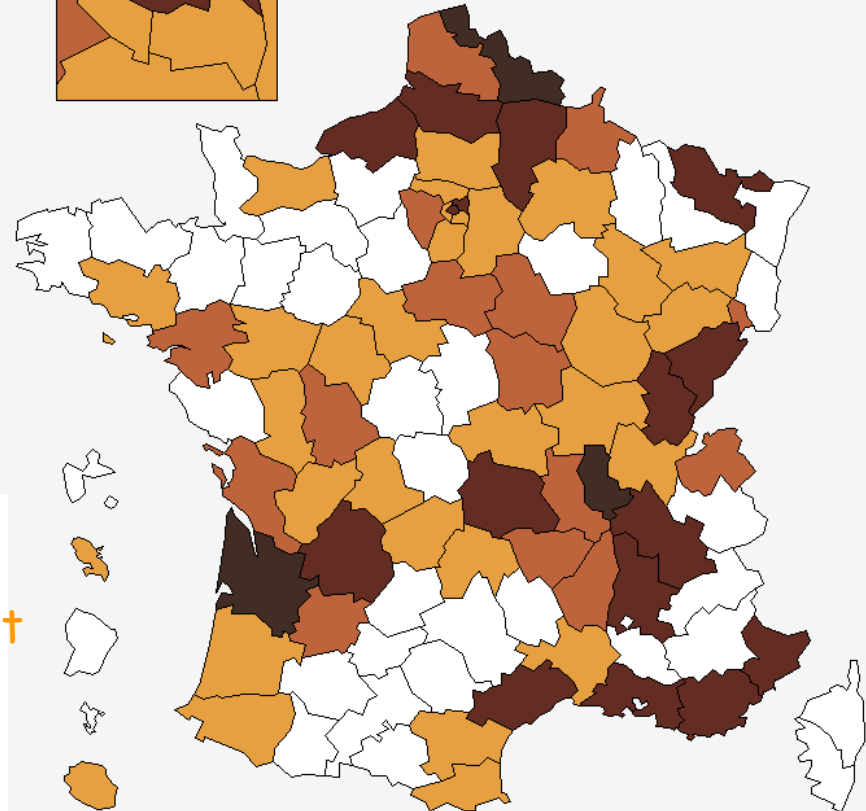
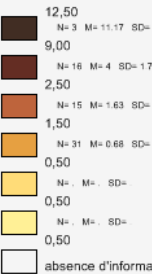
2015

Nombre de cas DRAMES/département

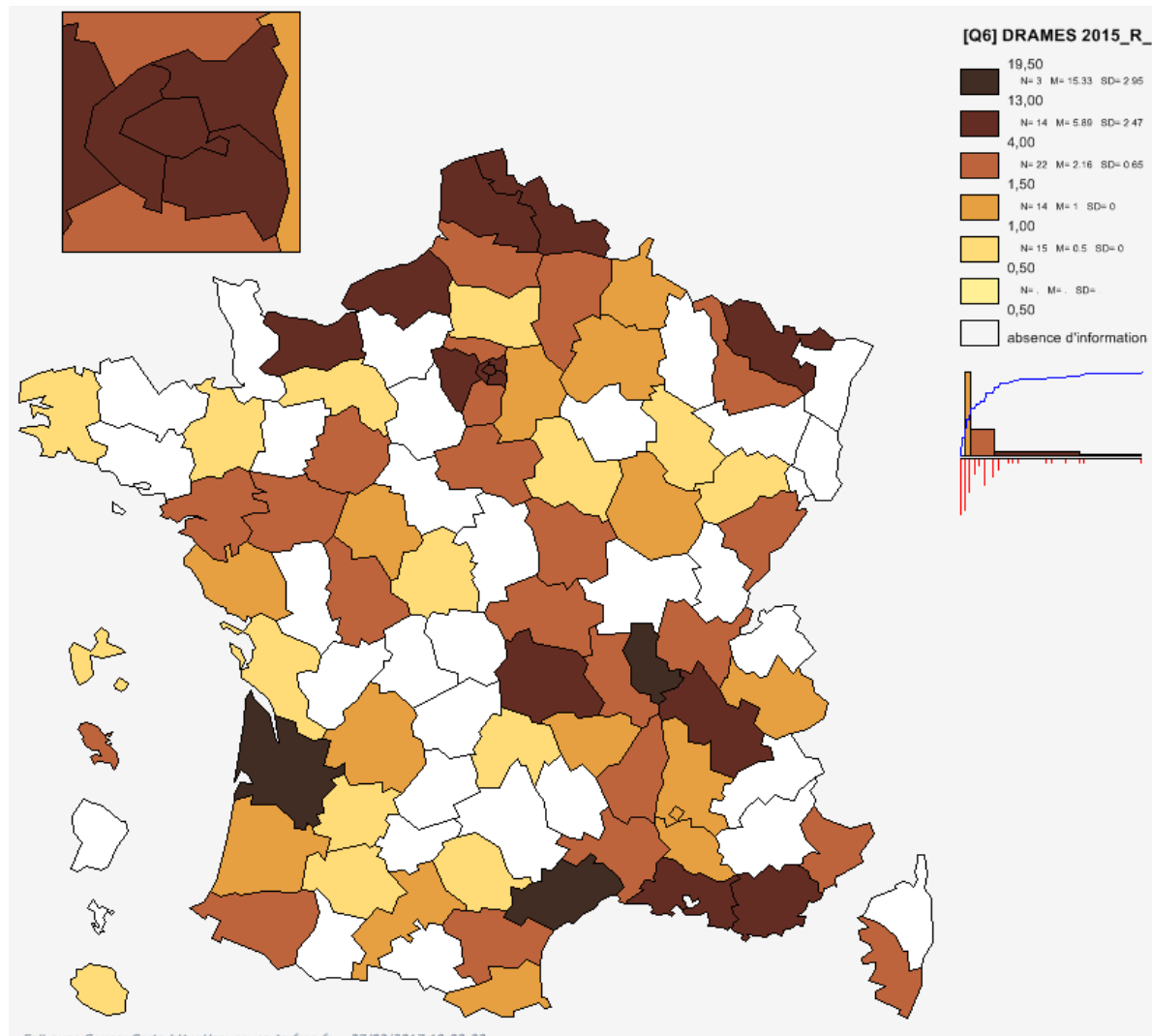
2014



[Q6] DRAMES 2014\_



# Origine Géographique DRAMES 2015



Nombre de cas DRAMES/département

# Caractéristiques des sujets

		2011 n = 316	2012 n = 346	2013 n = 328	2014 n = 283	2015 n = 395
Sexe	hommes	81 %	81 %	80 %	82 %	<b>84 %</b>
	femmes	18,5 %	18,5 %	20 %	18 %	<b>15,5 %</b>
	inconnu	2	2			<b>2</b>
Age	moyen	34,3 ans	35,1 ans	35 ans	36,1 ans	36,2 ans
	hommes	34,2 ans			36,7 ans	36,1 ans
	femmes	34,7 ans			33,5 ans	36,5 ans
	extrêmes	13-78	13-63	12-64	11-65	15-63

# Stupéfiants Illicites décès directs 2011 à 2015

	2011 n = 280	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343
héroïne	43 (15%)	39 (13%)	53 (19%)	50 (21%)	90 (26%)
cocaïne	19 (7%)	28 (9%)	21 (7%)	21 (9%)	31 (9%)
héroïne + cocaïne	11 (4%)	8 (2,5%)	4 (1,5%)	12 (5%)	13 (4%)
cannabis	6			19 (8%)	36 (10,5%)
amphétamines	89 (32%)	8		8 (3%)	30 (8,5%)
cannabis + amphétamines	1			0	0
GBL/GHB	1				1
cathinones				2	11 (dt 2x+MXE)
éthylphénidate				1	
ibogaïne				1 (+MDMA)	

**11 cas cathinones :**

3-MMC (2)

4-MEC

MDPV

Méphédronne

3-MMC + MDPV

3-MMC + 4-MEC + cannabis

4-MEC + MDPV + Méphédronne + MXE

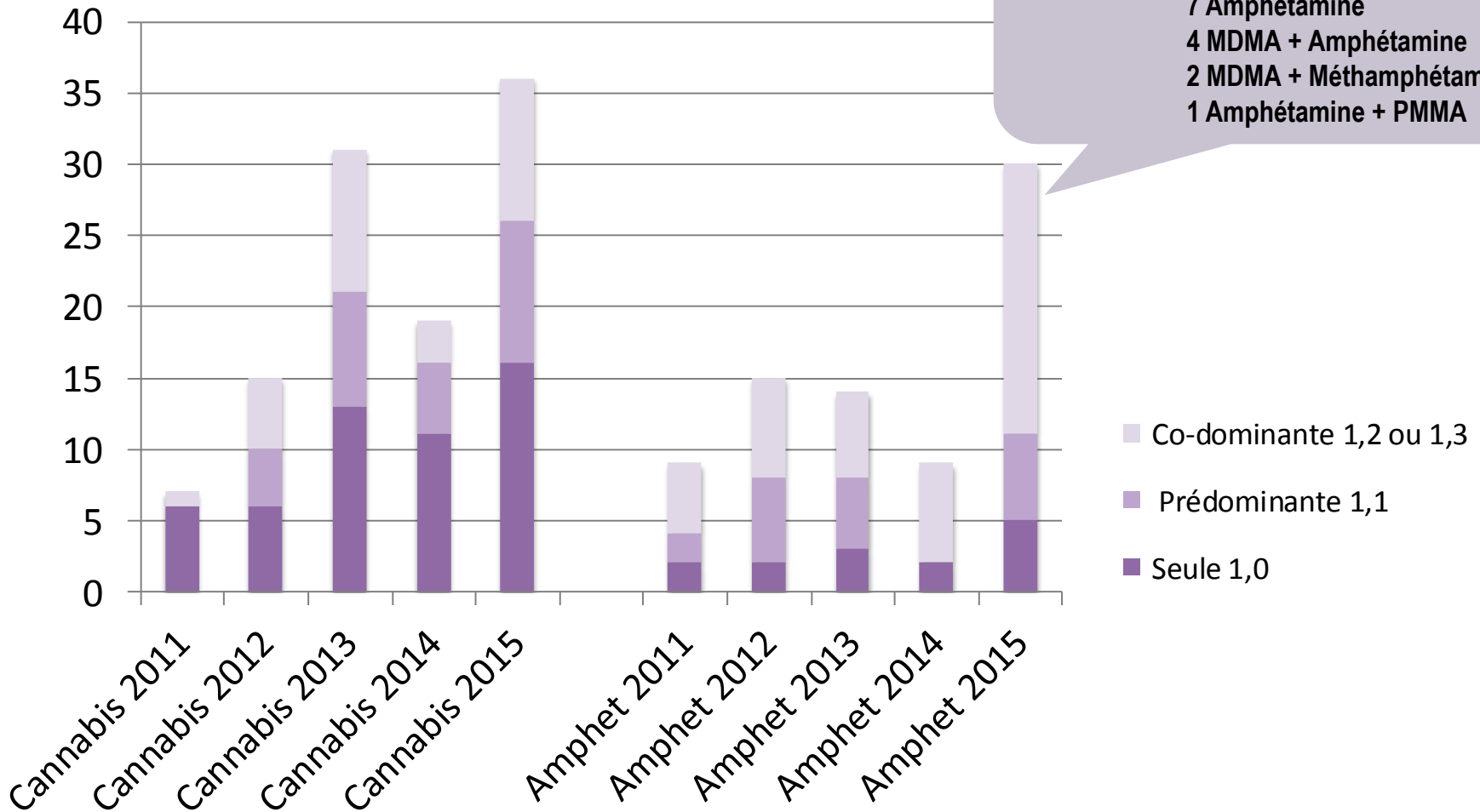
4-MEC + Méphédronne

4-MEC + MDPV + MXE

Méphédronne + codéine + MDMA

# Stupéfiants Illicites

## décès directs 2011 à 2015



30 cas amphétamines :

16 MDMA

7 Amphétamine

4 MDMA + Amphétamine

2 MDMA + Méthamphétamine

1 Amphétamine + PMMA

- Co-dominante 1,2 ou 1,3
- Prédominante 1,1
- Seule 1,0

# Autres substances décès directs 2011 à 2015

	2011 n = 280	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343
Poppers	2	1			
Atropine/scopolamine		1			
Méthanol			1		
5-APB + MPA				1	1
Gaz asphyxiants				1	3
Phénacétine				1	
5-MAPB					1
3F-phenmétrazine /méthoxyphénidine					1

*niveau 1 d'imputabilité (1.0 à 1.3)*

# Autres Médicaments

## impliquées dans décès directs 2013-2015

Substances	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343
BZD et apparentés	25	14	22
hydroxyzine/cétirizine	6	6	7
halopéridol, amisulpride	1	1	
lidocaïne		1	1
ISRS (citalopram, fluoxétine, paroxétine)	4	2	3
phénothiazines (cyamémazine, lévomépromazine, alimémazine)	4	4	7
venlafaxine	1	1	
amitriptyline, nortriptyline, clomipramine	1	1	4
doxylamine, diphenhydramine	1	2	1
antipsychotiques atypiques (olanzapine, loxapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine)	1	5	5
prégabaline	1	1	
tropatépine	1		
phénobarbital			1
méphénésine			1
miansérine			1
zuclopenthixol			1

9 bromazépam  
7 oxazépam  
2 nordiazépam  
2 zopiclone  
1 diazépam  
1 nitrazépam

*niveau 1 d'imputabilité (1.0 à 1.3)*



# Mélanges de substances co-dominantes

## décès directs 2011 à 2015

	2011 n = 280	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343
<b>Total</b>	61 (22%)	77 (25%)	77 (27%)	74 (30%)	<b>112 (33%)</b>
<b>Associations les + fréquentes</b>					
méthadone + psychoactifs	11	18	13	14	<b>20</b>
héroïne + cocaïne	11	8	4	12	<b>13</b>
buprénorphine + psychoactifs	6	8	10	7	<b>9</b>
héroïne + psychoactifs	1	3	5	5	<b>9</b>
héroïne + amphétamines	1	2	3	2	<b>7</b>
méthadone + cocaïne	4	4	2	7	<b>6</b>
méthadone + héroïne	4	3	6	6	<b>4</b>
méthadone + opioïdes	1	2	2	2	<b>4</b>
NPS				1	<b>4</b>

*niveau d'imputabilité 1.2 et 1.3*

Un des principaux facteurs de risque pour méthadone et buprénorphine :  
association à d'autres dépresseurs du SNC

# Discussion : Evolution 2014-2015

## Aux réserves près des biais identifiés

- Ré augmentation du nombre de dossiers reçus
- Forte augmentation du nombre de décès inclus
- Répartition géographique améliorée
  - Bretagne et Normandie : meilleure couverture
  - Midi-Pyrénées : à nouveau couverture partielle
- Taux mortalité/10 000 habitants
  - les plus élevés : Hérault, Nièvre, Rhône (24 fois plus)
  - les plus faibles : Ile-et-Vilaine, Finistère

# Discussion : Evolution entre 2014 et 2015

Aux réserves près des biais identifiés

## **Stupéfiants Illicites**

- Forte augmentation des décès liés à l'héroïne
- Stagnation des décès liés à la cocaïne
- Légère diminution de l'association héroïne + cocaïne
- Augmentation des décès liés au cannabis
- Forte augmentation des décès liés aux amphétamines
- Forte augmentation des décès liés aux NPS
  - 5 NPS notifiés pour la première fois (3-MMC, MDPV, 3F-phenmétrazine, méthoxyphénidine, 5-MAPB)