

CT022016013
02 février 2016
Direction NEURHO
Pôle Stupéfiants et Psychotropes
Marie-Anne COURNE

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022016013

Séance du 21 janvier 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie BERNARD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maude MARILLIER	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SEC	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
POCHAT			
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe SYNAPS			
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 21 janvier 2016.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Etude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions.
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (après 1 ^{er} octobre 2012)
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français, et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre. Cette enquête est coordonnée par le CEIP de Grenoble.
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives.
NotS	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé.
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Etude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	
1.1	Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 19 novembre 2015 (CT022015053)	Pour adoption
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	Actualisation des données sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cannabinoïdes de synthèse	Pour avis
2.2	Suivi national d'addictovigilance de Xyrem et réexamen du circuit de distribution	Pour avis
2.3	Résultats de l'enquête sur les poppers	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Résultats de l'enquête ASOS 2015	Pour information

Déroulement de la séance

	Introduction
1.	Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 19 novembre 2015 (CT022015053)
Direction en charge du dossier	Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes
Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 19 novembre 2015 (CT022015053) a été adopté sans modification par mail le 1^{er} février 2016.	

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.1.	Actualisation des données sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cannabinoïdes de synthèse
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Caen
Horaire de passage de 10h30 à 11h45	

1. Introduction

Les cannabinoïdes de synthèse (CS) sont similaires d'un point de vue fonctionnel au $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol (THC), substance active du cannabis et présentent une affinité élevée vis-à-vis des récepteurs cannabinoïdes (CB1). Ils ont été développés depuis les années 70 à des fins de recherche et utilisées dans l'exploration des voies pharmacologiques cannabiniergiques.

Les premiers cannabinoïdes de synthèse identifiées ont été classés comme stupéfiants en France en février 2009.

En mai 2015, un arrêté dit « générique » a classé comme stupéfiants les substances appartenant aux classes chimiques suivantes : Naphtoylindoles, Naphtylméthylindoles, Naphtoylpyrroles, Naphtylidèneindènes et Naphtylméthylindènes, Phénylacétylindoles, Cyclohexylphénols, Benzoylindoles ainsi que les 3 substances suivantes : HU-210, HU-243 et 5-Fluoro-UR-144 (ou XLR-11).

Depuis 2013, de nouvelles substances appartenant à une « 3^{ème} génération » de cannabinoïdes de synthèse sont apparues, ayant conduit à l'actualisation de l'enquête d'addictovigilance.

2. Identification de la substance – Chimie

Les CS répondent à des noms de code variés tels que « JWH-xxx », « CP-xxx », « WIN-xxx », « HU-xxx », « RCS-xxx », « AM-xxx » en lien avec le découvreur de la substance. Les plus récents, en particulier depuis 2013, sont souvent nommés par un acronyme de leur dénomination IUPAC¹ comme « AB-PINACA », « AB-CHMINACA », « QUPIC », QUCHIC », « FUBINACA », etc.

La plupart des CS sont composés d'un noyau principal et d'un substitut reliés entre eux par un pont. Les CS de « 3^{ème} génération » appartiennent le plus souvent à de nouveaux composés dérivés du noyau indole, indazole, benzimidazole, dihydroisoindole-1-one, azaindole, naphtalene, thiazolidène, carbazole, 1,4 benzoxazine, etc...

Ces CS se présentent sous forme de mélanges de plantes à fumer, poudre blanche à brun-jaune mais aussi e-liquides destinés à être utilisés dans des cigarettes électroniques.

3. Pharmacologie générale et toxicologie

Les cannabinoïdes de synthèse possèdent une affinité *in vitro* aux récepteurs centraux CB1 au moins aussi importante que le THC. La constante d'inhibition K_i (inversement proportionnelle à l'affinité) est souvent inférieure à 100 nM.

Ils ont montré des effets cannabiniomimétiques chez l'Animal le plus souvent typiques de ceux rapportés avec le THC (diminution de la locomotion, de la nociception et de la température corporelle). Sur la base d'études expérimentales de discrimination chez l'Animal, un potentiel de dépendance a pu être démontré.

Etant donné l'extrême variabilité chimique des CS, une action sur d'autres systèmes physiologiques que le système cannabinoïde endogène ne peut être exclu.

Les effets toxiques rapportés (forums Internet, littérature) sont le plus souvent des effets neurologiques et neuromusculaires (essentiellement agitation, somnolence, vertiges, paresthésies et ralentissement

¹ International Union of Pure and Applied Chemistry

psychomoteur), cardiovasculaires (essentiellement tachycardie/palpitations et hypertension), psychiatriques (essentiellement troubles psychotiques, paranoïa, confusion, anxiété, amnésie). Des cas de tolérance, de dépendance et de signes de sevrage sont aussi décrits.

Concernant les décès rapportés dans la littérature, dans une revue des cas impliquant un cannabinoïde de synthèse (n= 114 cas), un CS a été identifié sans autre substance dans au moins 24 décès (« JWH » dans 19 cas, 5F-PB-22 dans 4 cas, MAM-2201 dans 1 cas, AMM-2201 dans 1 cas, NNEI dans 1 cas, 5F-ADB dans 1 cas, MAB-CHMINACA dans 1 cas, ADB-PINACA dans 1 cas). Tous sont des cas de mort subite où des analyses *post-mortem* ont été réalisées.

Note : 1 décès en septembre 2015 en Norvège avec du MDMB-CHMICA².

4. Potentiel d'abus et épidémiologie de l'usage et de l'abus

Chez l'Homme, plusieurs cas issus de la littérature³ mettent en évidence des signes de sevrage similaires à ceux observés avec le cannabis, avec céphalées, agitation, anxiété, insomnie, humeur dépressive, tachycardie, palpitations, crampes.

Une publication porte sur le recours des patients à un centre de désintoxication en Nouvelle-Zélande entre mi 2013-mi 2014, 47 personnes se sont présentées pour demander un sevrage en cannabinoïdes de synthèse.

Dans la littérature, les traitements de prise en charge des cas de sevrage sont symptomatiques et comportent des benzodiazépines (diazépam le plus souvent).

Entre 2009 et 2014, le réseau des CEIP⁴ a collecté 27 cas mettant en cause un cannabinoïde de synthèse ou un « herbal mix » connu pour en contenir habituellement. On note une tendance à l'augmentation du nombre de cas rapportés en particulier depuis 2012. Il s'agit pour la plupart d'hommes d'une trentaine d'années.

Pour la quasi-totalité des cas, les substances sont achetées sur Internet et le mode de consommation est essentiellement fumé, quelques cas de consommation par voie orale (« space-cakes ») sont également rapportés.

En Europe, le nombre de substances identifiées lors des saisies douanières en Europe (source EMCDDA) augmente régulièrement : 60 en 2012, 80 en 2013, +de 150 au 1^{er} novembre 2015.

5. Nature et ampleur des problèmes de santé publique

Aux Etats-Unis, des études de grande ampleur sur la classe d'âge 17-18 ans scolarisés, « High School Seniors »), programme « Monitoring The Future (MTF) » (programme américain socioépidémiologique), montrent sur la période 2011-2013 sur n=11 863 jeunes, une expérimentation chez 10,1 % d'entre eux, (12,8 % chez les garçons et 7,3 % chez les filles), et en corrélation positive avec l'alcool, le tabac, le cannabis.

A noter, qu'une étude de Bonar et al, 2014, portant sur les usagers de drogues, montre un usage nettement supérieur avec 38 % d'usage (n=150/396). Ce sont des hommes dans 67 % des cas.

Malgré une tendance d'usage à la baisse selon les données du programme « MTF » de 2011 à 2014 (Johnston, 2014, 2015) de 11,4 % à 6 % (prévalence d'usage d'un cannabinoïde de synthèse dans la classe d'âge explorée), les chiffres provenant d'autres sources restent importants. Par exemple, le nombre d'appels mensuels aux centres antipoison aux Etats-Unis, en lien avec un CS, a bondi, passant de 339 en janvier 2015 à 1501 en avril 2015 (MMWR juin 2015) et a augmenté de 229 % entre 2014 et 2015.

En Europe, selon les sources disponibles et la classe d'âge étudiée, on peut estimer que l'usage de CS touche vraisemblablement entre 2 et 3 % de la population.

En France, le Baromètre Santé INPES 2014 recense 13 039 sujets, soit 1,7 % de la population (17-64 ans) ayant consommé une fois du « cannabis de synthèse », (4 % des 18-34 ans et 0,6 % des 35-64 ans). Il s'agit d'hommes en majorité.

² Sudden Cardiac Death Following Use of the Synthetic Cannabinoid MDMB-CHMICA - J Anal Toxicol. 2016 Jan;40(1):86-7. doi: 10.1093/jat/bkv110. Epub 2015 Sep 9 (Westin AA1, Frost J1, Brede WR1, Gundersen PO1, Einvik S2, Aarset H3, Slørdal L4)

³ * The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome - J Addict Med. 2013 Jul-Aug;7(4):296-8. doi: 10.1097/ADM.0b013e31828e1881 (Nacca N1, Vatti D, Sullivan R, Sud P, Su M, Marraffa J)

* Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services - Drug Alcohol Rev. 2015 Mar;34(2):147-53. doi: 10.1111/dar.12225. Epub 2015 Jan 15 (Macfarlane V1, Christie G)

⁴ Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

6. Contrôle national

On note une grande hétérogénéité des mesures de contrôle prises dans certains pays avec des classements par substance ou de familles de substances selon une approche « générique ».

7. Utilisation thérapeutique et industrielle

Seule la nabilone est la substance active d'un médicament commercialisé au Royaume-Uni, Canada et Espagne dans le traitement de la nausée dans la chimiothérapie du cancer.

8. Production, consommation et commerce international

De très nombreux sites Internet dédiés à l'achat des « Research Chemicals ou RC » proposent des cannabinoïdes de synthèse.

Discussion et proposition de classement

De nombreuses nouvelles substances sont identifiées dans les saisies douanières, dans les cas rapportés dans la littérature, dans les cas cliniques décrits y compris en France par les notifications rapportées au réseau des CEIP. L'augmentation du nombre de cas en France se confirme, avec un usage prédominant chez les jeunes (18-34 ans) autour de vraisemblablement 2 % et une prédominance masculine nette (2/3 à 3/4 des cas).

De plus en plus d'effets non recherchés sont décrits surtout de type cardiovasculaire, neurologique, psychiatrique avec des convulsions souvent rapportées.

Parmi les CS décrits dans les cas récents, nombreux sont ceux dérivés du noyau indazole ou indole avec des substitués variés, reliés entre eux par des groupements chimiques de type carboxylate ou carboxamide (séries des CHMINACA, FUBINACA, PB-22...). Ces substances, en particulier celles apparues depuis 2013, dites de « 3^{ème} génération », appartiennent à de nouvelles classes chimiques, ne répondant pas à l'arrêté paru au JO le 27 mai 2015 (rédigé à partir de données 2013).

Deux types de classement peuvent être envisagés :

- une actualisation de la liste actuelle (cf. arrêté du 19/05/2015) des familles chimiques à classer en y ajoutant les familles Tetramethylcyclopropyl indoles, Adamantoylindoles, Pipérazinoylindoles, Quinolynylcarboxylate indoles, Naphtalénylcarboxylate indoles, Carboxamide indoles, Carboxamide pyrrolo[3,2-c]pyridines, Carboxamide indazoles, Carboxylate indazoles, Quinolynylcarboxylate indazoles, Naphtalénylcarboxylate indazoles et Thiazolyl indoles,
- un classement plus global à l'instar des recommandations du Royaume-Uni (cf. addendum 14/01/2016 de l'ACMD⁵) (mais simplifié).

Avis du comité technique

Le nombre de signalements en France avec les cannabinoïdes de synthèse est en augmentation depuis quelques années et les effets neurologiques, neuromusculaires, cardiovasculaires et/ou psychiatriques rapportés sont inquiétants (convulsions rapportées). Des cas de décès ont été décrits à l'étranger.

Les membres du Comité technique soutiennent le rapporteur quant à la nécessité d'élargir la liste des substances à classer comme stupéfiants.

La proposition retenue de classement des cannabinoïdes de synthèse dits de « 3^{ème} génération » et apparus depuis 2013, consiste à mettre à jour l'arrêté du 19 mai 2015 en y ajoutant de nouvelles familles chimiques (notamment les Tetramethylcyclopropyl indoles, Adamantoylindoles, Pipérazinoylindoles, Quinolynylcarboxylate indoles, Naphtalénylcarboxylate indoles, Carboxamide indoles, Carboxamide pyrrolo[3,2-c]pyridines, Carboxamide indazoles, Carboxylate indazoles, Quinolynylcarboxylate indazoles, Naphtalénylcarboxylate indazoles et Thiazolyl indoles) et aussi plusieurs substances individuelles n'appartenant pas à ces familles (notamment HU-210, HU-243, CB-13, WIN 55212-2, EG-018, A-836,339, 5F-PCN, JTE-xxx).

⁵ Advisory Council on the Misuse of Drugs (UK)

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.2.	Suivi national d'addictovigilance de Xyrem et réexamen du circuit de distribution
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Bordeaux
Horaire de passage de 11h45 à 12h30	

L'oxybate de sodium (Xyrem® 500 mg/mL, solution buvable) a une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2005 et est commercialisé en France depuis octobre 2006. Xyrem®, médicament stupéfiant, est indiqué dans la narcolepsie avec cataplexie et est soumis à une prescription restreinte (prescription annuelle par neurologue ou médecin travaillant dans un centre du sommeil ; renouvellement par tout médecin) avec délivrance par les pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées à rétrocéder.

Le plan de gestion de risque européen a été complété par un suivi national de pharmacovigilance (arrêté en 2012) et d'addictovigilance coordonné par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Bordeaux. Plusieurs mesures de minimisation du risque ont également été mises en place au niveau national avec un registre des patients, prescripteurs et pharmacies hospitalières, un carnet de suivi patient, et des documents d'information pour les patients, médecins et pharmaciens.

Le bilan des données d'addictovigilance a ainsi été présenté lors du CTCEIP du 21 janvier 2016, ainsi que la demande faite par UCB Pharma d'élargir la délivrance de Xyrem® aux pharmacies d'officine.

1. Chiffres de vente

En France, les chiffres de vente sont en augmentation progressive depuis la commercialisation de Xyrem® mais le niveau de vente reste faible.

2. Données d'utilisation

Parmi l'ensemble des patients enregistrés dans la base de données depuis la commercialisation, 53,4 % étaient traités pour narcolepsie avec cataplexie et 46,6 % dans une indication hors AMM dont la narcolepsie sans cataplexie avec ou sans autres symptômes (21,3 %), et 12 % d'autres indications (l'hypersomnie principalement et divers troubles de la vigilance ou du sommeil (données manquantes : 12,8%).

51,1 % des patients étaient des femmes, 48,9 % des hommes.

L'âge médian était de 37 ans (6-88 ans), dont 94 patients de moins de 18 ans.

La posologie médiane prescrite, à la dernière visite disponible, était de 5,5 g par jour.

Le nombre de médecins prescripteurs initiaux identifiés est de 250 et 402 pharmacies à usage intérieur (PUI) ont délivré au moins une fois le médicament.

3. Données de notification spontanée en France

Aucun cas avéré d'abus, dépendance ou détournement n'a été rapporté au laboratoire ni aux réseaux d'addictovigilance ou de pharmacovigilance, à l'exception d'un cas récent de détournement rapporté en mai 2015. Il s'agit d'un jeune de 16 ans ayant consommé 12 à 16 mL de « Xyrem® » acheté sur Internet hors prescription, puis le lendemain, 4 mL à 2 reprises, ce qui a entraîné une perte de connaissance brève et quelques mouvements anormaux des membres inférieurs. Les analyses biologiques ont confirmé la présence de GHB dans le sang et les urines et d'oxybate de sodium dans le flacon. L'évolution a été favorable.

Dans la littérature, aucun article pertinent portant sur l'addiction avec la spécialité Xyrem® n'a été identifié.

4. Circuit de distribution proposé par le laboratoire

Le circuit actuel de distribution prévoit un centre coordinateur, gérant les prescriptions et les approvisionnements des pharmacies et une délivrance par les PUI

Le laboratoire souhaite étendre la délivrance aux pharmacies d'officine avec le circuit suivant : le médecin remet au patient une ordonnance accompagnée d'un document d'information pour le pharmacien d'officine ; le pharmacien passe la commande, avec un nombre limité de boîtes ; la commande est expédiée vers l'officine, sous 24-48 heures, sauf dimanche et jours fériés, avec un matériel d'information pour le pharmacien sur la dispensation de Xyrem®.

5. Conclusion du rapporteur

En l'absence de problème de détournement ou d'addiction identifié en France et du faible nombre de malades traités, le rapporteur propose l'arrêt du suivi national d'addictovigilance, mais le maintien sans changement des conditions de prescription et délivrance (délivrance exclusivement par les PUI par rétrocession), avec une surveillance des cas éventuels dans le cadre habituel de l'addictovigilance.

Discussion du Comité technique

Xyrem® est commercialisé depuis 10 ans. Le potentiel d'abus et de dépendance de l'oxybate de sodium est avéré. Toutefois, compte tenu de l'encadrement des conditions d'accès au Xyrem®, aucun cas d'abus ou d'usage détourné n'a été notifié.

Il est à noter des prescriptions non conformes à celle de l'AMM, limitées à des indications et une prescription émanant de spécialistes ou de centres du sommeil.

Le circuit actuel permet de rappeler aux prescripteurs de rester prudents avec ce traitement.

L'absence de signal depuis 10 ans justifie un allègement progressif du suivi d'addictovigilance et des mesures de minimisation du risque.

Pour rappel, le suivi a fait récemment l'objet d'une modification, en 2014, avec la suppression des fiches de suivi mensuelles (ne restent plus qu'à renseigner les fiches des première et deuxième prescriptions annuelles).

Avis du Comité technique

Le Comité technique est favorable aux propositions du rapporteur. Il a ainsi émis un avis favorable à l'arrêt du suivi national d'addictovigilance compte-tenu de l'absence de signal d'abus ou d'usage détourné depuis 10 ans. Toutefois, un bilan dans le cadre d'une enquête officielle sera réalisé dans 2 ans.

Les conditions actuelles de prescription et de délivrance ayant permis de limiter efficacement l'abus et le détournement de Xyrem®, le Comité technique considère que l'allègement des mesures de minimisation de risque doit être progressif. Il a ainsi émis un avis favorable au maintien du registre avec transmission du bilan annuel par le laboratoire à l'ANSM et au CEIP de Bordeaux et un avis défavorable à la modification des conditions actuelles de prescription et de délivrance.

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.3.	Résultats de l'enquête sur les poppers
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Lille
Horaire de passage de 16h50 à 17h30	

1. Introduction

La vente des poppers a été interdite par 3 décrets/arrêtés (26/03/1990, 20/11/2007 et 29/06/2011) qui ont successivement été annulés par le Conseil d'Etat et le ministère de l'économie et des finances. Ainsi, depuis janvier 2013, les poppers ne sont plus soumis à des mesures de contrôle.

La présente enquête d'addictovigilance, coordonnée par le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Lille, couvre la période de 2011 à novembre 2015 (5 ans).

2. Présentation des poppers

Les poppers sont des préparations contenant des nitrites d'amyle ou des nitrites d'alkyles aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères, en solution dans des solvants volatiles (éthanol, isopropanol ...). Certains poppers peuvent contenir des huiles essentielles.

Ils sont présentés sous forme de petits flacons en verre teinté sans bouchon sécurisé et avec un emballage thermoformé contenant certaines mises en garde.

Les poppers sont vendus dans des sex-shops ou sur Internet et plus rarement dans des bureaux de tabac, des « bars », des discothèques.

3. Pharmacotoxicologie des poppers

Les nitrites organiques sont en partie métabolisés au niveau hépatique en monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur au niveau périphérique et cérébral, responsable des effets recherchés et également d'effets indésirables tels qu'une sensation de chaleur, des céphalées, une tachycardie, une hypotension artérielle, des malaises, une perte de connaissance et un collapsus cardiovasculaire.

Par ailleurs, une partie des nitrites organiques est hydrolysée en ion nitrite, responsable d'une transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine, à l'origine de cyanose et d'hypoxie et de ses conséquences cardio-vasculaires et neurologiques pouvant être graves.

Les solvants présents ou leurs métabolites peuvent majorer les effets neurologiques des poppers.

La présence d'huiles essentielles dans les poppers pourrait être à risque convulsivant pour les enfants lors d'exposition accidentelle.

4. Epidémiologie de l'usage

La dernière enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de la journée d'Appel et de Préparation A la Défense), réalisée en 2014 auprès de jeunes âgés de 17 ans a porté sur 26 351 adolescents : 5,4 % d'entre eux déclarent avoir consommé des poppers au moins 1 fois dans leur vie (5,5 % en 2000, 13,7 % en 2008, 9 % en 2011).

L'enquête « Baromètre Santé » menée par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) avec l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), permet de décrire la consommation de substances psychoactives au sein de la population âgée de 15 à 75 ans. En 2014, sur 13 039 personnes interrogées, 11,7 % des 18-25 ans (5,5 % en 2005 et 10,8 % en 2010), 11,5 % des 26-34 ans, 8,2 % des 35-44 ans et 5,7 % des 45-54 ans ont déclaré avoir consommé des poppers au moins

une fois au cours de leur vie.

La dernière enquête « Baromètre gay » de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) de 2009 menée en ligne sur des sites français de rencontres gays, rapporte une déclaration d'usage de poppers chez 36,3 % des 18-25 ans et 41,9 % des plus de 25 ans sur 23 443 réponses.

5. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance

Sur la période de l'étude (2011-novembre 2015), 224 notifications spontanées dont 67 graves ont été rapportées au réseau d'addictovigilance (CEIP) dont 165 provenant de 4 Centres Anti-Poison (CAP). Cinq notifications correspondent à une exposition pédiatrique dont 1 grave et 219 cas d'exposition chez l'adulte (55 en 2011, 36 en 2012, 44 en 2013, 39 en 2014 et 45 en 2015).

Parmi ces 224 notifications, sont dénombrés 41 usages simples, 56 accidents de voie d'administration (aucun grave), 50 effets indésirables non visuels (dont 4 graves), 10 effets indésirables visuels (dont 2 graves), 32 méthémoglobinémies (dont 30 graves), 27 autres intoxications (dont 24 graves), 5 intoxications pédiatriques et 6 décès.

Sur les 219 cas d'exposition chez l'adulte, 73,9 % concernent des hommes et l'âge moyen est de 33,2 ans (13-73 ans) : 9,1 % de ces usagers présentent des antécédents psychiatriques ; 24,6 % des antécédents de toxicomanie ou de consommation de substances psychoactives en cours et 11,8 % une atteinte virale. L'usage de poppers était festif dans 27 cas, sexuel dans 19 cas (dont 3 pratiques de SLAM), involontaires dans 3 cas.

La voie d'administration, connue dans 200 cas, était la voie inhalée (45,5 %), orale (26 %, majoritairement accidentelle) et nasale (21,5 %).

L'usage est occasionnel dans 16 cas mais peut perdurer plusieurs années (1 à 19 ans), est pluri-hebdomadaire dans 12 cas, chronique depuis plusieurs années dans 14 cas (2 à 20 ans), et quotidien depuis 10 ans dans 1 cas. Dans 2 cas il s'agit d'expérimentation.

La consommation de poppers était associée à une autre substance psycho-active (SPA) dans 66 cas (30,1 %) dont l'alcool (dans 27 cas dont 10 cas avec une autre SPA).

a. Abus et dépendance

Sur la période de 5 ans étudiée, 9 cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés au réseau d'addictovigilance (3 Notifications spontanées (NotS) et 6 cas dans l'enquête OPPIDUM-Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et 3 déclarations d'usage simple (OPEMA-Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire).

Le motif de consommation est renseigné dans 8 cas.

Les 3 cas issus des NotS (1 cas en 2012 et 2 en 2015) rapportent une pharmacodépendance aux poppers chez 3 hommes âgés de 36 à 38 ans (un âge inconnu). Le premier rapporte une pharmacodépendance au cours d'une intoxication aigüe, le second aux antécédents probables de TDAH (trouble déficitaire de l'attention-hyperactivité), de consommation de cannabis et d'alcool présentait une consommation de poppers quasi-quotidienne jusqu'à l'année précédente. Le dernier usager, qui consommait des poppers de façon chronique (10 ans) dans un contexte sexuel dans un premier temps puis addictologique, rapporte un « craving », une tolérance et des signes de sevrage psychologique et ne parvient pas à stopper sa consommation malgré la survenue au décours d'une d'entre elles d'une intoxication aigüe grave avec méthémoglobinémie supérieure à 30% d'évolution favorable.

Les 6 cas rapportés dans l'enquête OPPIDUM correspondent à 2 cas d'abus et 4 de dépendance (en 2011, 2013 et 2014) chez 4 hommes et une femme, âgés de 18 à 42 ans. Une souffrance à l'arrêt est rapportée dans 2 cas et une augmentation des doses dans 2 cas. La consommation est ancienne dans 5 cas (de 2 à 17 ans), occasionnelle dans 4 cas et hebdomadaire dans 2 cas. Le motif d'usage est un contexte sexuel dans 2 cas dont un cas avec consommation à visée sexuelle de solvants, cannabis et cocaïne. Il s'agit du premier produit consommé pour 2 usagers (de 15 et 19 ans) et du premier produit ayant entraîné une dépendance chez 3 usagers.

Concernant les cas rapportés dans OPEMA, il s'agit d'usage simple, occasionnel et associé à l'alcool.

Lors de l'enquête précédente, couvrant la période 1996-2009, 2 NotS, 2 abus et 3 dépendances dans OPPIDUM, avaient été rapportés, aucun cas dans OPEMA.

Par ailleurs, l'usage de poppers en soirée étudiante est rapporté par plusieurs CEIP.

Enfin, le CEIP de Paris a conduit une étude « drogues et sexe » en 2013/2014 dans une population d'usagers homosexuels, d'âge moyen 40,7 ans, recrutés auprès d'un service d'addictologie. Une consommation de poppers dans un contexte sexuel est rapportée dans 45 cas dont dans 8 cas, non associée à d'autres substances. Dans 15 cas (33 %), la consommation est pluriquotidienne et dans 19 cas (42 %), une augmentation progressive des doses est rapportée.

b. Décès

Six décès impliquant des poppers ont été rapportés, 4 issus de DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) et 2 hors DRAMES. Il s'agit d'une femme et de 5 hommes entre 20 et 57 ans. Dans 4 cas, les poppers étaient associés à une consommation d'alcool et dans 4 cas à d'autres substances (cathinones, benzodiazépines, oxazépam, cannabis, ecstasy). Trois décès sont d'origine cardiaque, et dans 3 cas, une cyanose est rapportée.

c. Effets visuels

Des effets visuels ont été rapportés dans 10 cas, dont 2 graves et 2 avec une évolution défavorable (persistance à 3 mois et progression de l'effet). Dans 3 cas, d'autres effets indésirables systémiques étaient associés aux effets visuels. La voie d'administration était inhalée (3 cas), orale (1 cas) et nasale (1 cas) (1 inconnue). Une consommation associée était rapportée dans 2 cas (1 alcool et 1 cocaïne).

Les symptômes étaient aigus avec éblouissement, baisse de l'acuité visuelle, trouble de la vision et des couleurs, gêne oculaire, phosphènes associés à une diplopie, et paralysie de l'accommodation persistante, vision floue et 2 cas de rétinopathie survenaient dans un contexte de consommation chronique.

d. Intoxications pédiatriques

Cinq intoxications pédiatriques ont été rapportées. Quatre sont accidentelles chez des enfants de 24 à 36 mois. Dans 2 cas, le flacon a été trouvé par l'enfant dans la chambre des parents. La voie d'administration suspectée est orale dans 3 cas et cutanée dans 1 cas. Un cas était grave avec vomissements itératifs, cyanose, désaturation à 89 %, méthémoglobinémie à 24 % ayant nécessité l'administration d'oxygène à haute concentration permettant une évolution favorable.

Le dernier cas, asymptomatique, est lié à une erreur médicamenteuse chez un enfant de 5 mois après confusion entre un flacon de poppers et un flacon de vitamine D.

6. Conclusion et propositions du rapporteur

Les poppers bénéficient d'une image positive, festive et sans danger.

Les études épidémiologiques permettent de constater que leur utilisation a diffusé dans toutes les populations et toutes les tranches d'âge. Cette poursuite de l'intérêt des poppers est confirmée par les NotS qui semblent en augmentation.

Les usages sont festifs, sexuels, et psychoactifs, occasionnels, plurihebdomadaires parfois chroniques sur plusieurs années.

Des cas d'abus et de dépendance, notamment dans un contexte d'usage sexuel, ont été rapportés sur la période de l'enquête ainsi que des décès et des intoxications pédiatriques accidentelles.

Le rapporteur propose de saisir le réseau de toxicovigilance afin de préciser le signal d'augmentation de décès, de cas graves, dont des cas d'événements indésirables visuels, et d'intoxications pédiatriques.

Le rapporteur propose également de demander la sécurisation du flacon avec un bouchon sécurisé et un étiquetage ou notice d'information sur les flacons afin, d'une part, de limiter les intoxications pédiatriques accidentelles, et d'autre part, de sensibiliser les usagers sur les risques.

Compte tenu du risque de toxicité aiguë (intoxication) ou chronique (visuelle, respiratoire) une information des usagers doit être réalisée par les professionnels spécialisés (CSAPA, CAARUD, CDAG, AIDES...) et les ophtalmologues hospitaliers ou libéraux (Information, sensibilisation, incitation à la déclaration). Des enquêtes prospectives pourraient être réalisées en collaboration avec des centres ophtalmologiques.

Compte tenu de la toxicité possible et potentiellement grave et afin de diminuer l'exposition aux mineurs une vente exclusive en sexshop pourrait être proposée. En effet, dans OPPIDUM plusieurs cas de dépendance ont probablement débuté par la consommation de poppers (premier produit consommé, premier produit ayant entraîné une dépendance).

Une des populations les plus à risque de complications est la population consommant les poppers régulièrement dans un contexte sexuel. Les risques sont toxiques, visuels et sexuels et peuvent être associés à un comportement à risque. Cette population pourrait faire l'objet d'une étude afin de mieux préciser ces problématiques et par ce biais bénéficier de messages de prévention. Une étude sur le modèle de l'étude « drogues et sexe » pourrait être réalisée en collaboration avec le CEIP de Paris. La composition des poppers est peu précise et pourrait intervenir dans les effets néfastes des poppers. Une analyse des poppers pourrait être explorée plus précisément.

Avis du Comité technique

L'ANSM rappelle qu'un point d'information sur les risques liés à l'utilisation des poppers a été mis en ligne le 7 octobre 2014.

La consommation des poppers semble s'être élargie et banalisée.

Le Comité technique émet un avis favorable aux propositions du rapporteur, en particulier, l'action sur la sécurisation du flacon par un bouchon sécurisé et un étiquetage. L'ANSM va saisir la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes sur ce point.

Elle va également se rapprocher du réseau de toxicovigilance pour compléter l'enquête d'addictovigilance.

3.	Dossiers Thématiques
3.1.	Résultats de l'enquête ASOS 2015
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Bordeaux
Horaire de passage de 14h25 à 15h00	

ASOS est une étude transversale, réalisée pendant une semaine auprès d'un échantillon national tiré au sort de 1500 pharmacies d'officine (métropole et départements d'Outre-Mer), sur la prescription d'antalgiques stupéfiants. Les objectifs sont de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de leur prescription, d'évaluer le respect des règles de prescription et de suivre l'évolution dans le temps de ces données.

En 2015, 192 pharmacies ont participé à l'enquête (taux de participation : 12,8 %) (167 en 2014) et 537 malades ont été inclus (428 en 2014).

Le nombre moyen de malades était de 2,8 par pharmacie par semaine.

L'âge moyen des patients était de 66 ans (10-102 ans) et 36 % avaient 75 ans ou plus. Les femmes représentaient 59,1 % des patients.

Les ordonnances étaient conformes en grande majorité : ordonnance sécurisée (93,5 %), posologie en toute lettres (92 %), carré de sécurité rempli (89,8 %), espace étroit entre la dernière ligne et la signature (73,1 %).

Les prescripteurs étaient des médecins libéraux (79,3 %) et des hospitaliers (20,7 %), aucune prescription n'émanait de médecin en CSAPA. Ils étaient majoritairement généralistes (80,5 %). Les autres spécialistes (19,5 %) étaient : cancérologues (37,8 % vs 29,3 % en 2014), chirurgiens (13,3 % vs 12 %), rhumatologues (9,2 % vs 13,3 %), hépato-gastroentérologues (5,1 % vs 5,3 %), pneumologues (5,1 % vs 5,3 %), autres (29,6 %).

Les médicaments les plus prescrits sont, par substance, morphine (37,5 %), oxycodone (32,6 %) et fentanyl (28,7 %) et par spécialité, Durogésic® et génériques (24,5 %), Skénan® (19,7 %), Oxycontin® (17,5 %) et Actiskénan® (15,3 %).

Il s'agissait d'un nouveau traitement dans 22,9 % des cas.

A noter, la progression de l'oxycodone dans le classement par substance (en deuxième position devant le fentanyl) et par spécialité (Oxycontin® en troisième position devant Actiskénan® qui était en troisième position depuis 9 ans).

La douleur était chronique (63,5 %), aiguë (22,2 %), les deux (3,2 %), liée à des soins locaux dans 9,1 % des cas. La douleur était soulagée dans 70,3 % des cas.

L'indication était en rhumatologie (33,9 %), en cancérologie (31,9 %), en neurologie (11,2 %) ; il s'agissait d'une autre indication dans 23 % des cas.

En rhumatologie, la morphine est majoritairement prescrite, suivie de l'oxycodone puis du fentanyl transdermique, tandis qu'en cancérologie, on retrouve principalement l'oxycodone, la morphine puis le fentanyl transdermique. Dans les indications "autres", la prescription de l'oxycodone est également prépondérante.

Deux patients étaient traités par du sulfate de morphine pour « traitement de substitution de la dépendance aux opiacés ».

Point sur le fentanyl

175 patients ont reçu un fentanyl à longue durée d'action prescrit dans une indication en cancérologie (40,5 %), en rhumatologie (31,9 %), en neurologie (14,7 %) ou une autre indication (15,5 %).

Trente patients ont reçu du fentanyl à action rapide dont 17 (sur 26 cas renseignés) dans le cadre d'une prescription conforme à l'AMM (indication cancer et traitement de fond opiacé), 1 dans l'indication cancer mais sans traitement de fond opiacé, et 8 dans une indication hors cancérologie, 4 patients ayant un traitement de fond opiacé associé.

Autres antalgiques associés

Trois-cent-quarante-quatre malades (64,1 %) recevaient un autre médicament pour traiter la douleur dont principalement, le paracétamol (47,2 %), la prégabaline (12,4 %), un AINS (11 %) et le tramadol (9,4 %).

Conclusion du rapporteur

La morphine reste l'antalgique stupéfiant le plus prescrit. L'oxycodone, en nette progression, passe en 2^{ème} position et le fentanyl régresse en 3^{ème} position, aussi bien dans les indications en cancérologie qu'en rhumatologie.

Les indications rhumatologiques restent majoritaires et les indications « autres » sont en progression. Une augmentation des prescriptions par les chirurgiens est observée, ainsi que la persistance des prescriptions hors AMM de fentanyl d'action rapide malgré un effectif réduit.

Conclusion du Comité technique :

Le Comité technique réitère son souhait de maintenir cette enquête annuelle.

Le CEIP de Bordeaux propose de réaliser l'enquête ASOS 2016 en mars.