

## Compte rendu de séance

CT022015013  
22 janvier 2015  
Direction NEURHO  
Pôle Stupéfiants et Psychotropes  
Marie-Anne COURNE

### Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT02201513

Séance du 22 janvier 2015 de 10h à 18h

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie BERNARD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SEC	suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maude MARILLIER	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

**Adopté**

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent /excusé
François CHAVANT	Suppléant	<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"/>
Martin GARRET	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>

**DIRECTION DE LA SURVEILLANCE**

Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DIRECTION des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares**

Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------------	------------	-------------------------------------	--------------------------

**DIRECTION DES AFFAIRES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES**

Julie CAVALIE	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 22 janvier 2015.

**Adopté**

## Acronymes

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ASOS</b>	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.
<b>CAARUD</b>	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
<b>CAP</b>	Centre AntiPoison
<b>CAPTIV</b>	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
<b>CEIP</b>	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
<b>CNSP</b>	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>CRPV</b>	Centre Régional de PharmacoVigilance
<b>CSAPA</b>	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
<b>CSP</b>	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (après 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>DRAMES</b>	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.
<b>MILDECA</b>	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives.
<b>NotS</b>	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé.
<b>OEDT</b>	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
<b>OPEMA</b>	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
<b>OPPIDIUM</b>	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
<b>OSIAP</b>	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

Adopté

Points	Sujets abordés	Action :
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 18 novembre 2014 (CT022014053)	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
2.1	Programme de mise à disposition de naloxone pour réduire le risque de décès par overdose aux opiacés	Pour avis
2.2	Présentation des données préliminaires de l'enquête sur les intoxications pédiatriques au cannabis rapportées au réseau d'addictovigilance	Pour avis
2.3	Présentation de l'enquête sur les antinaupathiques : dimenhydrinate (MERCALM, NAUSICALM) et diphenhydramine (NAUTAMINE)	Pour avis
<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>	
3.1	Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2013	Pour information

**Adopté**

## Déroulement de la séance

	<b>Introduction</b>
<b>1.</b>	<b>Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 18 novembre 2014 (CT022014053)</b>
Direction en charge du dossier	<b>Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>
Adoption par mail	
<b>Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 18 novembre 2014 (CT022014053) a été adopté par voie électronique le 27 janvier 2015 sans modification.</b>	

**Adopté**

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>2.1.</b>	<b>Programme de mise à disposition de naloxone pour réduire le risque de décès par overdose aux opiacés</b>
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, stupéfiants.
CEIP en charge du dossier	

### Contexte

La mise en place d'un programme de distribution de la naloxone auprès d'usagers ou de tiers a fait l'objet d'un avis favorable de la commission addiction du 26 novembre 2008 ainsi que de la commission des stupéfiants du 8 janvier 2009. La revue de la littérature ne montrait pas d'incitation à la consommation d'opiacés, on observait même une diminution de la fréquence des injections lors de l'inclusion des usagers dans un programme. De plus, l'absence de récurrence de la dépression respiratoire consécutive à un effet rebond après administration de naloxone ainsi que la faible proportion de syndrome de sevrage, conduisent à un rapport bénéfices/risques favorable pour une distribution large de la naloxone.

Certains points restaient à définir avant sa mise à disposition large, notamment en ce qui concerne l'obligation d'avoir recours à une prescription médicale, du fait de l'inscription de la naloxone sur la liste I des substances vénéneuses, ainsi que la forme pharmaceutique et la dose la plus adaptée pour une administration hors contexte médical.

En novembre 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié des recommandations pour améliorer la disponibilité de la naloxone auprès des usagers de drogue et des tiers. En effet, l'OMS estime à 69 000 le nombre de décès par overdose aux opiacés dans le monde chaque année, soit une incidence de 0,65% chez les usagers. L'OMS note également que les overdoses se produisent généralement en présence de témoins (famille, amis). Aussi, plusieurs programmes de mise à disposition de naloxone ont vu le jour dans différents pays depuis le début des années 2000.

Ainsi, l'OMS recommande tout d'abord une amélioration de l'accès à la naloxone à des personnes susceptibles d'être témoins d'une overdose pour leur permettre de la prendre en charge en situation d'urgence. De plus, la naloxone est efficace par voie intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire, ainsi que par voie nasale. La dose et la forme pharmaceutique à utiliser doit donc dépendre du contexte et de la législation en vigueur dans chaque pays, ainsi que du coût financier. Concomitamment à l'administration de naloxone, la personne témoin doit être en mesure de prévenir les services de secours et d'assurer les premiers gestes de soins (ventilation, compressions thoraciques).

En Europe, 6 programmes de mise à disposition de naloxone ont pu être mis en place en Norvège, Espagne, Danemark, Ecosse, Estonie et Allemagne. Ces différents programmes ont été présentés et discutés lors d'une réunion d'experts organisés par l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT) en octobre 2014. Les facteurs de réussite relevés dans chacun des programmes sont un soutien gouvernemental, l'absence de prescription individuelle, une distribution dans des centres de réduction des risques auprès de groupes d'usagers, et des sessions de formation brèves. Les obstacles principaux étant le manque de financement (observé en Allemagne), le coût des kits de naloxone ainsi que la difficulté de prise de rendez-vous avec les usagers.

### Cadre de la mise à disposition en France

La naloxone est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Sa dispensation est donc soumise à prescription médicale obligatoire. En France, la naloxone n'est disponible que sous la forme d'ampoules injectables.

Plusieurs scénarii peuvent être envisagés pour permettre une diffusion plus large de la naloxone en

**Adopté**

France. Selon la forme pharmaceutique et la voie d'administration, le cadre réglementaire et donc le circuit de distribution peuvent être différents. Aussi, les différents scénarii ne sont pas exclusifs les uns des autres.

### Scénarii possibles

- Mise à disposition d'ampoules injectables

Actuellement tout médecin qu'il soit hospitalier ou libéral peut prescrire des ampoules injectables de naloxone et la délivrance peut être effectuée en officine. Cependant, seuls des conditionnements en boîte de 10 ampoules, sans seringues, sont commercialisés. De plus, les présentations autorisées ne sont pas inscrites au remboursement.

Certains laboratoires disposent dans leurs Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de conditionnement en boîte de 1 ampoule, 2 ou 5 ampoules qui pourraient être plus appropriés à une mise à disposition large de la naloxone et à la constitution de kits.

Une inscription sur la liste de rétrocession impliquant une dispensation par une pharmacie à usage intérieur (PUI) pourrait également permettre d'élargir l'accès : les spécialités sont agréées aux collectivités ce qui permet leur prise en charge par l'Assurance maladie ; la délivrance en PUI pourrait également permettre un reconditionnement en kits pour voie intramusculaire ou sous-cutanée avec des seringues et aiguilles.

Enfin, une prescription et une délivrance en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) est possible (la dotation des CSAPA devrait alors tenir compte de l'ajout de ces médicaments dans leurs pharmacies) avec éventuellement un reconditionnement en kits pour voie SC/IM avec des seringues et aiguilles pour les CSAPA disposant d'une PUI.

- Mise à disposition de seringues préremplies

Aucune spécialité n'est actuellement disponible en France. Dès lors, deux cadres réglementaires pourraient être envisagés pour mettre à disposition des seringues préremplies avec une solution injectable de naloxone : le premier consisterait en une Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc), sur demande d'un laboratoire et engageant vers une autorisation de mise sur le marché. Elle nécessite une prescription médicale, pour une dispensation en PUI (et CSAPA disposant d'une PUI), après étiquetage et mise à disposition d'une notice en français.

Le deuxième consisterait en la mise en place d'une recherche biomédicale. La prescription est faite par un médecin investigateur et la délivrance en pharmacie à usage intérieur ou en CSAPA après conditionnement du médicament expérimental par une PUI ou un établissement pharmaceutique.

- Mise à disposition d'une forme pour administration par voie nasale

Actuellement il n'y a pas de spécialité ayant une AMM pour cette voie d'administration. Mais un dispositif médical (DM) d'instillation nasale existe. Ainsi, un cadre réglementaire envisageable consisterait en l'octroi d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la naloxone sous forme d'ampoules injectables assorties du dispositif d'instillation intranasale. Il faudrait démontrer alors l'efficacité et la sécurité d'emploi pour cette association. Ce kit pourrait alors être disponible sur prescription médicale en ville, en CSAPA et à l'hôpital

L'autre cadre réglementaire possible serait la mise en place d'une recherche biomédicale portant sur la voie intranasale en associant une seringue préremplie avec un DM d'instillation nasale. La prescription est faite par un médecin investigateur et la délivrance en pharmacie à usage intérieure ou en CSAPA après conditionnement du médicament expérimental par une PUI ou un établissement pharmaceutique.

- Exonération de la liste I des substances vénéneuse

Une exonération de la liste I permettrait de s'affranchir de la prescription médicale et ainsi permettre un accès plus large et facile de naloxone. Cependant, la naloxone étant un médicament, elle reste dans le monopole pharmaceutique.

Les conditions d'une exonération de la liste I sont la nécessité de démontrer l'absence de risque direct ou indirect pour la santé, en cas de recours au médicament sans l'intervention d'un médecin, sous une forme pharmaceutique et une voie d'administration donnée et pour une quantité maximale de substance par

**Adopté**

unité de prise et/ou quantité totale délivrée, voire pendant une durée de traitement brève.

#### **Avis du Comité Technique**

**Le Comité Technique a rendu un avis favorable à la mise à disposition d'ampoules injectables, accompagnées de seringues, en CSAPA et en PUI rattachée à un établissement pénitentiaire pour les détenus à leur sortie de prison, dans le cadre d'un programme national.**

**Le Comité Technique propose également de faire une demande auprès des laboratoires afin qu'ils commercialisent des conditionnements de 1 ou 2 ampoules et demandent leur inscription sur la liste des médicaments remboursables.**

**Le Comité Technique propose qu'une plaquette d'information et une notice pour expliquer les gestes de l'injection et l'appel aux services d'urgences soient distribuées en accompagnement des kits de naloxone.**

**Il souhaite également que soit évaluée la possibilité d'exonérer la naloxone de la liste I des substances vénéneuses. Aussi, l'évaluation du programme national pourrait apporter des données pour argumenter la demande d'exonération.**

**Enfin, le Comité Technique propose que deux CEIP soient chargés du suivi et de l'évaluation du programme.**

**Adopté**

<b>2.2.</b>	<b>Présentation des données préliminaires de l'enquête sur les intoxications pédiatriques au cannabis rapportées au réseau d'addictovigilance</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<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	Toulouse

### Contexte

L'ARS Midi-Pyrénées a été informée en novembre 2014 en raison de la recrudescence des recours aux urgences pédiatriques à la suite d'une intoxication chez le nourrisson par ingestion de tout ou partie d'une boulette de résine de cannabis. Selon les éléments rapportés depuis janvier 2014 (soit 10 mois), 14 enfants ont été admis, ce qui est équivalent au nombre de cas reçus entre 2007 et 2012, soit sur une période de 6 ans. Ces intoxications présentaient pour certaines un caractère de gravité inhabituel, avec coma et apnée justifiant une surveillance en soins continus ou en réanimation.

Suite à cette saisine, le système de gestion des risques de l'ARS a sollicité les partenaires impliqués, c'est-à-dire le représentant de l'ARS pour l'addictologie, le CAP (Centre Anti-Poison) de Toulouse, le coordonnateur TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) local et le CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) de Toulouse. Dans une première étape, il a été décidé d'essayer de préciser prospectivement pour les admissions futures le contexte de l'intoxication, l'identification, l'analyse de l'échantillon du produit en cause et l'analyse clinique des observations.

Lors du comité technique du 18/11/2014, d'autres cas avec des tableaux cliniques similaires ont été rapportés par d'autres centres. Il a donc été décidé d'ouvrir une enquête qui a été confiée au CEIP de Toulouse.

### Méthodologie

Dans l'objectif de disposer de données nationales homogènes et comparables par analyse des données d'addictovigilance, le CEIP de Toulouse a proposé au réseau des CEIP la méthodologie suivante :

- Recueil des notifications d'intoxication au cannabis rapportées au réseau des CEIP-A sur la période 2010 à 2014 ;
- Exploitation des données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) d'implantation du CEIP de 2010 à 2014 ;
- Exploitation des données du PMSI à l'échelon de la région d'implantation du CEIP ;
- Recherche du nombre de demandes d'analyses toxicologiques à la recherche de cannabis et du nombre de recherches positives au cours des 5 dernières années auprès du laboratoire de pharmacologie-toxicologie de chaque CHU.

En l'absence de données nationales pour le PMSI, une interrogation simple a été faite sur le site de l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation).

Enfin, une recherche bibliographique a été faite.

Pour l'ensemble de ces requêtes, la tranche d'âge retenue est de 0 à 10 ans, avec les classes suivantes : Nouveau-né (0-1 mois) / Nourrissons : 1 mois-2 ans / Jeunes enfants : 2 ans-6ans / Enfants : 6 ans-10 ans.

### Résultats préliminaires

#### 1. Résultats préliminaires au niveau du CEIP-A de Toulouse

**Adopté**

### 1.1. Données du laboratoire de toxicologie

Sur la période 2009-2014, il y a eu 55 résultats positifs (présence de THC) sur 405 demandes de recherche de cannabis dans les urines.

Dans 20 % des cas, il s'agissait d'ingestions avérées chez des enfants de moins de 2 ans (uniquement en 2013 et 2014) et dans 64 % d'expositions in utero (les données d'hospitalisation de la mère n'ont pas pu être examinées). Dans les autres situations, les informations disponibles n'ont pas permis de préciser le contexte d'exposition, et en particulier de faire l'hypothèse d'une exposition environnementale.

Une augmentation du nombre d'ingestions de cannabis chez des enfants de moins de 2 ans est observée en 2013 et surtout en 2014.

### 1.2. Données identifiées à partir du PMSI au CHU de Toulouse (2010- 2014 1er semestre) / Région Midi-Pyrénées

En considérant les codes diagnostic retenus au CHU de Toulouse et au cours de la période mentionnée, 8 hospitalisations ont été identifiées, principalement pour des enfants de un an maximum. Une seule hospitalisation a été identifiée au cours du 1er semestre 2014.

Au niveau de la région Midi-Pyrénées, les données sont comparables avec au total 105 hospitalisations (incluant le CHU) et seulement 8 au cours du 1er semestre 2014.

### 2. Données du réseau des CEIP-A

Etant donné le délai très court, toutes les données des CEIP n'ont pas pu être obtenues et exploitées.

Au total, ce sont 19 cas qui ont été notifiés au réseau des CEIP, dont 10 au CEIP-A de Toulouse.

Les données PMSI rapportent 37 cas de moins de 2 ans.

D'après les laboratoires de pharmaco-toxicologie, 18 cas d'intoxications avérées ont été rapportés.

### 3. Données de la littérature

- Une publication française évoquant le problème des intoxications pédiatriques a été publiée en 2007 par Spadari et al. <sup>(1)</sup>. Ce travail a permis de colliger 93 cas concernant des enfants de moins de 3 ans dans 86 % des cas. La forme majoritairement en cause était la résine de cannabis, citée dans 80 % des cas. Elle appartenait à l'un des 2 parents ou à l'entourage proche. Les 2/3 de l'effectif se retrouvent sur les 7 dernières années de la période étudiée. Parmi ces 93 observations, 5 cas graves ont été décrits, dont 2 crises convulsives.
- En 2012, les urgentistes du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Saint-Etienne (Molly et al. <sup>2)</sup> ont rapporté une intoxication accidentelle par cannabis chez une petite fille de 10 mois. A partir de cette expérience, les auteurs signalent désormais dans leur pratique la recherche systématique de cannabis dans les urines chez des enfants présentant des manifestations neurologiques (sommolence, agitation, troubles du comportement, ataxie, hypotonie, coma, convulsions), cardiorespiratoires (tachycardie, bradypnée, apnée) ou homéostasiques (hypothermie).
- Patissier et al. <sup>(3)</sup> ont publié en octobre 2014 une série de cas observés chez des enfants de moins de 24 mois aux urgences pédiatriques du CH (Centre Hospitalier) de Perpignan entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Les auteurs rapportent les cas de 8 nourrissons amenés aux urgences pour des troubles aigus de la conscience en rapport avec une intoxication aiguë accidentelle au cannabis, confirmée par un dosage urinaire du  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol). Cette série concernant uniquement des enfants de moins de 24 mois permet de rappeler l'intérêt de la recherche urinaire de cannabis dans les cas de somnolence inhabituelle ou de trouble du comportement chez un nourrisson, même devant des tableaux peu bruyants notamment sans coma. Dans un des cas, les auteurs n'ont pas retrouvé de notion d'ingestion accidentelle et évoquent une exposition environnementale.
- Pelissier et al. 2014 <sup>(4)</sup> rapporte 12 cas pris en charge aux urgences pédiatriques de Toulouse entre 2007 et 2012.

<sup>1</sup> Spadari M, Glaizal M, Tichadou L, Blanc I, Drouet G, Aymard I, De Haro L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Accidental cannabis

Adopté

poisoning in children: experience of the Marseille poison center. Presse Med. 2009 Nov;38(11):1563-7.

<sup>2</sup> Molly C, Mory O, Basset T, Patural H. Acute cannabis poisoning in a 10-month-old infant. Arch Pediatr. 2012 Jul;19(7):729-32.

<sup>3</sup> Patissier C, Akdhar M, Manin C, Rosellini D, Tambat A, Tiprez C, Wendremaire P, Renoux MC. Intoxication from accidental ingestion of hashish: Analysis of eight cases. Arch Pediatr. 2015 Jan;22(1):43-6. doi: 10.1016/j.arcped.2014.10.008..

<sup>4</sup> Pélissier F, Claudet I, Pélissier-Alicot AL, Franchitto N. Parental cannabis abuse and accidental intoxications in children: prevention by detecting neglectful situations and at-risk families. Pediatr Emerg Care. 2014 Dec;30(12):862-6.

#### Conclusion du rapporteur

Au vu des données rassemblées, même si il ne semble pas y avoir une augmentation importante des hospitalisations (repérables par le PMSI) en 2014, l'analyse à ce stade n'est pas suffisamment complète pour exclure une notion d'augmentation de la gravité. Par ailleurs, une sensibilisation pour rechercher de façon systématique une exposition pédiatrique en cas de troubles de la conscience inexplicables chez le nourrisson a été effectuée aux urgences pédiatriques du CHU de Toulouse. Cette sensibilisation semble exister aussi dans d'autres villes en France, telles qu'en témoignent les publications récentes d'urgentistes pédiatriques. Néanmoins, au CHU de Toulouse, même si le nombre de recherche toxicologique de cannabis chez l'enfant a augmenté, on observe également une augmentation relative des résultats positifs, ce qui est en faveur d'un signal d'augmentation de l'exposition des enfants de moins de 2 ans à ce produit, et a priori de façon accidentelle.

Par ailleurs, le réseau de toxicovigilance devrait être interrogé afin de vérifier que cette augmentation est également observée en 2014 parmi les cas notifiés.

#### Avis du Comité technique

**Bien qu'il soit nécessaire de poursuivre l'analyse des données des CEIP, le Comité technique estime que le signal concernant l'augmentation des intoxications pédiatriques au cannabis est confirmé.**

**Au vu de l'augmentation depuis quelques années du nombre de cas d'intoxications (en Midi Pyrénées), d'une part et de la gravité de ces cas, d'autre part, le Comité technique propose de solliciter le réseau de toxicovigilance (Centres Anti-Poison) pour investiguer plus avant ce signal.**

**Compte tenu des publications récentes, le Comité technique considère que les services d'urgence sont assez sensibilisés à ce type d'intoxications chez le nouveau-né et chez l'enfant.**

**Cependant, la question d'une communication auprès du grand public sur la dangerosité du cannabis et les risques d'intoxications chez l'enfant se pose.**

**Les données complètes de cette enquête « Intoxications pédiatriques au cannabis rapportées au réseau d'addictovigilance » seront présentées au Comité technique du 24 septembre 2015.**

**Adopté**

<b>2.3.</b>	<b>Présentation de l'enquête sur les antinaupathiques : dimenhydrinate (MERCALM, NAUSICALM) et diphenhydramine (NAUTAMINE)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants.
CEIP en charge du dossier	Poitiers

## 1. Introduction

La diphenhydramine (Nautamine®) et le dimenhydrinate (Nausicalm® et Mercalm®) sont des antihistaminiques H1 de 1<sup>ère</sup> génération à structure éthanolamine. Le dimenhydrinate correspond à un mélange équimolaire de diphenhydramine et de chlorothéophylline.

Outre leur propriété antihistaminique, ils possèdent des propriétés adrénolytique et anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques. Ces propriétés sont mises à profit dans la prévention et le traitement du mal des transports.

Ces spécialités sont indiquées dans « la prévention et traitement du mal des transports » (Nautamine®, Nausicalm® et Mercalm®) et dans le « traitement symptomatique de courte durée des nausées et des vomissements non accompagnés de fièvre » (Nausicalm®).

Elles ne sont pas soumises à prescription médicale. Nausicalm® et Mercalm® sont inscrites sur la liste des médicaments en accès libre à l'officine, contrairement à Nautamine®.

En Juillet 2014, suite à la réception de plusieurs signalements avec de nouvelles publications de cas rapportés d'abus à ces substances, de notifications rapportées aux CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et de cas de soumission chimique, une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance du dimenhydrinate et de la diphenhydramine a été ouverte par l'ANSM et confiée au CEIP de Poitiers.

## 2. Résultats et discussion

### 2.1. Exposition

Depuis 2003, les ventes des 3 spécialités sont restées relativement stables avec néanmoins une augmentation des ventes de Mercalm® depuis 2011.

### 2.2 Cas d'abus, de mésusage et de dépendance

#### 2.1.1 Notifications spontanées

Sur la période 01/01/03-31/05/14, 6 cas d'abus et de dépendance ont été rapportés par les laboratoires impliquant les spécialités Nautamine® (1 cas) et Mercalm® (5 cas). Pendant cette même période, 59 observations ont été notifiées au réseau des CEIP, impliquant Mercalm® dans 35 cas, Nautamine® dans 12 cas, Nausicalm® dans 4 cas, une association entre ces spécialités dans 4 cas, une autre spécialités dans 4 cas. Aucun cas d'abus ou de pharmacodépendance n'a été rapporté dans la BNPV (Banque Nationale de Pharmacovigilance).

Le nombre total de notifications par an est resté relativement stable au cours de la période étudiée.

Parmi les 59 cas, la proportion de demandes suspectes à l'officine est de 56 % (n = 33).

Les notifications concernent majoritairement des hommes (35 hommes, 17 femmes, non renseigné dans

**Adopté**

7 cas). L'âge moyen est de 33 ans.

Des antécédents ou troubles liés à l'utilisation d'une substance (licite ou illicite) sont rapportés dans 24 notifications (soit 40,7 %).

Dans tous les cas, la voie d'administration est orale.

Le motif de la notification est une surconsommation possible ou probable (25 cas), un abus (21 cas), une dépendance (11 cas), un mésusage (4 cas), un syndrome de sevrage (1 cas).

L'ancienneté de la consommation est connue dans 6 cas et varie entre 6 mois et 20 ans.

Les effets recherchés renseignés dans 14 notifications sont un effet stimulant (5 cas), un effet autothérapeutique (3 cas), un effet sédatif (3 cas), une recherche d'hallucinations (2 cas), et une perte de poids (1 cas).

Les effets non recherchés rapportés dans les notifications sont un syndrome de sevrage (5 cas), un syndrome atropinique (2 cas), des troubles de la mémoire (2 cas), des hallucinations et des tremblements (1 cas), une agitation, des tremblements et une tachycardie (1 cas), une douleur thoracique (1 cas).

Dix cas graves sont rapportés dont un décès de cause inconnue d'un homme ayant une consommation abusive de Mercalm® pour maigrir. Une intoxication médicamenteuse volontaire d'une jeune fille a également été rapportée.

### 2.1.2 Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance

Dans l'enquête **OPPIDUM** (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), la spécialité Mercalm® est mentionnée dans 12 cas et Nautamine® dans 1 cas entre 2003 et 2013, avec une répartition homogène par année.

Il s'agit de 9 hommes et 4 femmes, d'âge moyen 35 ans, consommant ces spécialités dans le cadre d'un abus (11 cas) et d'une dépendance (2 cas).

La voie d'administration est orale. Onze usagers sont traités par un médicament de substitution aux opiacés (6 par méthadone et 5 par buprénorphine).

Pour les 13 sujets, le mode d'obtention principal était la vente libre avec un patient qui précise également un mode d'obtention par don et par deal.

Au cours des enquêtes 1 à 5 du programme **OPEMA** (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), menées de 2008 à 2012, 2 signalements de consommation de dimenhydrinate (Mercalm®) ont été rapportés dans le cadre d'un abus, il s'agirait du même homme.

Entre janvier 2003 et mai 2014, une seule ordonnance (mai 2003) a été identifiée lors des différentes enquêtes **OSIAP** (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible) pour modification de la posologie de Nautamine®. Toutefois, ces médicaments sont disponibles sans ordonnance.

Un décès avec identification de diphénhydramine à des doses infrathérapeutiques a été rapporté en 2012 dans l'enquête **DRAMES** (Décès en Relation avec l'Abus des Médicaments et de Substances).

Quatre cas de **soumission chimique** où la diphénhydramine a été détectée ont été signalés dont 2 cas en 2014.

### 2.1.3 Autres données

Une requête dans la base de données de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Vigilize rapporte 97 ICSR (Individual Case Safety Report) pour le dimenhydrinate provenant majoritairement de l'Europe, dont 73 cas d'abus et 29 cas de dépendance. Le dimenhydrinate était seul dans 55 % des cas.

Pour la diphénhydramine, 1555 ICSR ont été rapportés, provenant majoritairement du continent américain, dont 1011 cas d'abus et 154 cas de dépendance. La diphénhydramine était seule dans 14 % des cas.

Sur les forums de consommateurs, les effets rapportés sont des hallucinations visuelles, des troubles de

Adopté

la mémoire, des tremblements.

Les données issues de la littérature montrent des propriétés renforçatrices avérées chez l'Animal, avec une augmentation de la libération de la dopamine dans le noyau *accumbens* par inhibition de sa recapture et une interaction synergique de la diphenhydramine avec la cocaïne.

Vingt-huit cas ont également été publiés impliquant le dimenhydrinate (19 cas) et la diphenhydramine (9 cas) et décrivant 16 cas d'abus et 9 cas de dépendance chez une majorité de femmes, d'âge moyen de 33 ans.

### **3. Conclusion et proposition du rapporteur**

Il ne semble pas y avoir d'augmentation du nombre de cas d'abus et/ou de dépendance ces dernières années en France. Le détournement semble être avéré pour ces substances mais il est difficilement quantifiable étant donné l'absence de nécessité de prescription médicale pour se procurer ces spécialités.

L'augmentation du nombre de ventes de Mercalm® ces 3 dernières années ainsi que les 3 cas récents de soumission chimique sont en faveur d'une poursuite de la surveillance de ces 3 spécialités.

Par ailleurs, une homogénéisation entre les 3 spécialités est nécessaire, d'une part, au niveau du Résumé des Caractéristiques du Produit, dans lequel le potentiel d'abus et de dépendance est mentionné uniquement pour la spécialité Nautamine®, et d'autre part, sur l'inscription sur la liste des médicaments en accès direct à l'officine de Mercalm® et Nausicalm® mais pas de Nautamine®.

Enfin, le rapporteur propose qu'une lettre d'informations soit envoyée aux pharmaciens d'officine concernant ce risque de détournement de l'utilisation de ces spécialités.

#### **Avis du Comité technique :**

**Le Comité technique souligne le fait que les spécialités antinaupathiques étant sur prescription facultative, les cas d'abus et de dépendance sont probablement très sous-notifiés.**

**Les cas récents de soumission chimique sont inquiétants. Un membre du Comité technique a proposé d'inscrire la diphenhydramine et le dimenhydrinate sur la liste II des substances vénéneuses, notamment en raison des cas de soumission chimique. Toutefois cette inscription n'empêchera pas ce détournement dans la mesure où les molécules les plus impliquées dans les cas de soumission chimique sont soumises à prescription.**

**Les propositions du rapporteur sont acceptées, à savoir le maintien du suivi, une homogénéisation des RCP sur le risque d'abus, et le retrait de la liste des médicaments en accès direct à l'officine de Mercalm® et Nausicalm® qui sont, par ailleurs, plus impliquées dans les cas d'abus que Nautamine®.**

**Cette enquête sera présentée à la prochaine Commission des Stupéfiants et Psychotropes.**

**Adopté**

<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>
<b>3.1.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2013</b>
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	CEIP de Grenoble

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues) et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre. Cette enquête est ainsi un élément très important permettant d'évaluer la dangerosité des substances.

Cette enquête s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès mis en place en 2002 par l'Afssaps. Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires puis transmettent ces cas au CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Grenoble et au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'Ansm.

Le CEIP de Grenoble est responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données depuis 2010.

*Critères d'inclusion :*

Sont inclus les décès répondant à la définition A de l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) des décès liés à la drogue (psychose due à la drogue ; dépendance ; toxicomanie sans dépendance ; empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis, d'hallucinogènes, de buprénorphine ou de méthadone ou toute autre substance psychoactive abusée évaluée responsable du décès).

*Critères d'exclusion :*

Sont exclus les décès dus à un suicide, à un tiers, à une intoxication accidentelle chez l'enfant (non dépendant), à une intoxication médicamenteuse sans antécédent documenté d'abus aux médicaments impliqués, les dossiers pour lesquels on trouve une autre cause non liée à une substance psychoactive, les dossiers insuffisamment documentés, les dossiers sans dosage sanguin, les décès dus aux Accidents de la Voie Publique (AVP) impliquant les conducteurs.

*Recueil des données :*

Il est effectué sur une fiche anonyme remplie par le toxicologue expert. Les éléments obtenus sont les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents du sujet, les circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès, le stade de l'abus au moment du décès, les résultats de l'autopsie et des analyses anatomopathologiques, l'identification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques et la quantification dans le sang, la cause probable du décès.

Ces données permettent de classer chaque cas en décès direct, indirect ou de cause indéterminée.

*Imputabilité (lien substance/décès) :*

Pour chaque cas examiné, chaque substance présente dans le sang (concentration sanguine mesurée) fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par rapport à la survenue du décès permettant d'attribuer un score d'imputabilité de fort (niveau 1) à faible (niveau 4).

**Adopté**

Une hiérarchisation de l'implication est effectuée avec un score décliné en sous niveaux (déclinaison du niveau 1) :

	<b>Sous niveaux</b>
1 seule substance	1.0
1 substance (métabolites actifs compris) prédominante	1.1
2 substances présentes co-dominantes	1.2
3 substances ou plus présentes co-dominantes	1.3

### **Résultats de l'enquête DRAMES 2013**

En 2013, 398 dossiers ont été envoyés (vs 446 en 2012) par 32 experts (vs 41 en 2012 et 36 en 2011) ; **328 dossiers ont été inclus** (versus 346 en 2012) et 70 dossiers exclus. Dans la plupart des cas (285 cas, 87 %), les décès sont directement liés au produit, les autres décès l'étant indirectement dans 43 cas.

### **Analyse des cas inclus, caractéristiques des sujets et circonstances des décès**

Comme en 2012, les décès concernent majoritairement des hommes avec une proportion de 80 %. L'âge est renseigné dans 94 % des cas, avec une moyenne de 35 ans, une médiane à 33 ans avec comme valeurs extrêmes : 12-64 ans (13-63 ans en 2012).

Le corps est retrouvé au domicile du sujet ou chez un tiers dans 66 % des cas (56 % en 2012).

Dans la plupart des cas (275, 96 %) le décès a eu lieu dans un contexte de toxicomanie active.

Parmi les sujets dont les antécédents médicaux sont renseignés, des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance sont rapportés dans 81 % des cas (89 % en 2012), un éthyliisme dans 41 % (36 % en 2012), un tabagisme dans 9 % (11 % en 2012) et des pathologies associées dans 34 % des cas versus 30 % en 2012.

Le stade de l'abus est renseigné pour 170 décès, soit 52 % (45 % en 2012). Dans 57 %, il persiste un abus (intermittent ou permanent) versus 48 % en 2012, 34 % des sujets étaient en cours de traitement de substitution (34 % en 2012), 6 sujets étaient en cours de sevrage (7 en 2012) et 10 sujets (22 en 2012) étaient « naïfs » (première prise ou absence de prise récente de substances selon les données cliniques).

### **Les produits**

Parmi les décès directement liés au produit, une grande majorité des cas (247 cas, soit 86 %) est uniquement imputable à une cause toxique (« overdose ») sans pathologie décelée à l'autopsie quand elle est faite.

### **Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO)**

Parmi les 285 décès directement liés aux produits, 153 soit 54 % (60 % en 2012) impliquent les MSO.

- La méthadone est impliquée dans 112 cas soit 39 % des décès « directs » (140 cas soit 45 % en 2012).
- La buprénorphine est impliquée dans 45 cas soit 16 % des décès « directs » (47 cas soit 15 % en 2012).

Parmi ces décès « MSO », 9 sujets sont annoncés comme « naïfs » (8 à la méthadone et 1 à la buprénorphine).

### **Les stupéfiants illicites**

Ils sont impliqués dans 125 cas, soit 44 % des décès « directs » (105 cas soit 34 % en 2012).

- L'héroïne est impliquée dans 53 cas soit 19 % des décès « directs » (39 cas soit 13 % en 2012)
- La cocaïne est impliquée dans 21 cas soit 7 % des décès « directs » (28 cas soit 9 % en 2012)
- L'association héroïne-cocaïne est impliquée dans 4 cas soit 1,4 % des décès « directs » (8 cas soit 2,5 % en 2012)
- Le cannabis est impliqué dans 31 cas soit 11 % des décès « directs » associés à des pathologies cardiaques pouvant être induites par le cannabis (15 cas soit 5 % en 2012)
- Une substance amphétaminique (amphétamine, MDMA) est impliquée dans 14 décès (15 décès en

**Adopté**

2012)

- le GBL a été considéré comme seule cause de décès dans un cas
- la méthoxétamine a été considéré comme cause prédominante de décès dans un cas

### **Les opioïdes licites (hors MSO)**

Ils sont impliqués dans 33 cas soit 11,5 % des décès « directs » (36 cas soit 12 % en 2012).

- la morphine est impliquée dans 19 décès
- la codéine est impliquée dans 5 décès
- le tramadol est impliqué dans 5 décès
- le fentanyl est impliquée dans 3 décès
- l'oxycodone est impliquée dans 2 décès
- la pholcodine est impliquée dans 1 décès

### **Les mélanges de substances co-dominantes**

Parmi les 285 décès directs, 77 sont liés à un mélange de substances co-dominantes.

Les associations les plus fréquentes sont : méthadone avec d'autres substances psychoactives (13), buprénorphine avec d'autres substances psychoactives (10), méthadone avec de l'héroïne (6) et héroïne avec d'autres substances psychoactives (5).

### **Conclusion du rapporteur**

Le nombre total de décès collectés est en diminution par rapport à l'année précédente (398 vs 446, soit une baisse de 11 %) dans un contexte de nombre de laboratoires participants plus faible (19 vs 24 en 2012). Cependant, la proportion de dossiers inclus est supérieure en 2013 (82,4 %) par rapport à 2012 (77,6 %).

Il persiste toujours une absence de couverture de l'Alsace et de la Lorraine, régions où les patients traités par MSO sont les plus nombreux.

L'augmentation des décès liés à la méthadone, fortement marquée entre 2010 et 2012, ne se poursuit pas en 2013 avec 39 % des décès vs 45 % en 2012. Le nombre de sujets supposés naïfs à la méthadone est également en diminution puisqu'il est de 8 en 2013 (vs 19 en 2012).

Pour la buprénorphine, les chiffres sont stables avec 16 % de décès (vs 15 % en 2012). Un seul sujet a été déclaré naïf à la buprénorphine.

Si l'on rapporte le nombre de décès par MSO au nombre de patients traités, on observe que l'incidence des décès par méthadone est toujours bien supérieure à celle de la buprénorphine (respectivement en 2013, de 2,4 et 0,41 décès pour 1 000 patients traités), et en diminution par rapport à 2012 (respectivement 3 et 0,42). Autrement dit, on observe 6 fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine. Ces données doivent cependant être prises avec prudence car le nombre de patients traités a été calculé en fonction d'un traitement journalier moyen (60 mg pour la méthadone et 8 mg pour la buprénorphine) et ne tient pas compte des divers trafics (export illicite), ni des traitements intermittents.

La baisse du nombre de décès liés à l'héroïne, fortement marquée entre 2010 et 2012, ne s'observe plus en 2013 avec au contraire, une augmentation de 6 % (19 % vs 13% en 2012). La cocaïne est en légère diminution avec 7 % de décès (vs 9 % en 2012).

En revanche, les décès liés au cannabis sont en forte progression avec 31 décès (vs 15 en 2012). L'augmentation des décès par cannabis est à prendre avec prudence car elle provient d'un signalement plus important du fait d'une sensibilisation des experts à la toxicité cardio-vasculaire du cannabis.

Le nombre de décès liés aux amphétamines reste stable (14 vs 15 en 2012) sans notification de nouveaux produits de synthèse.

Deux nouveaux produits de synthèse ont été notifiés en 2013 : la méthoxétamine dans un décès direct et le 25C-NBOMe dans un décès indirect.

Les décès liés à la morphine ou à la codéine sont à peu près stables sur les quatre dernières années. Les décès liés au tramadol sont à nouveau en progression (5 vs 1 en 2012). Les décès liés à la pholcodine

**Adopté**

sont en baisse peut être liée au fait que la délivrance des spécialités à base de pholcodine est soumise à prescription médicale obligatoire (Liste I) depuis avril 2011 et/ou au retrait du marché de pratiquement toutes ces spécialités). Les décès liés au fentanyl sont constants. Les décès liés à l'oxycodone restent très peu nombreux à la différence de ce qui est décrit aux Etats-Unis actuellement.

L'ensemble de ces résultats doit être considéré en prenant en compte un certain nombre de facteurs qui entrent en jeu et se modifient d'année en année comme le nombre d'experts déclarant (en baisse cette année), la maîtrise des critères d'inclusion et d'exclusion (amélioration des critères de sélection par les analystes, transfert de certains dossiers dans l'étude décès toxiques par antalgiques), les zones géographiques couvertes et les disparités départementales de recours à une analyse médico-légale en cas de décès.

Les facteurs marquants pour 2013 sont la baisse relative du nombre de décès liés à la méthadone par rapport à 2012 (nombre restant cependant toujours très élevé) et l'augmentation des décès liés à l'héroïne.

#### **Avis du Comité technique**

**Le Comité technique souligne l'augmentation du nombre de décès liés au cannabis par rapport à l'année précédente (11 % vs 5 % en 2012). Cependant, l'augmentation du nombre de ces décès liés au cannabis est à considérer avec précaution (différents biais possibles, notamment la sous-notification dans le passé).**

**Afin de préciser le contexte des cas de décès pour pouvoir ensuite cibler les mesures de prévention qui pourraient être prises, il serait utile d'avoir des informations sur le jour où est survenu le décès (jour de la semaine ou week-end) et sur l'existence ou non d'un suivi médical pour les cas de décès liés à un traitement de substitution aux opiacés (TSO).**

**Cette enquête sera présentée à la prochaine Commission des Stupéfiants et Psychotropes.**

**Adopté**