

CT022018043

22/11/2018

Direction NEURO

Équipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Aldine FABREGUETTES

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022018043

Séance du 22 novembre 2018

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excusé
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basile CHRÉTIEN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE-SAM LAI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anaïs SERRE	Invité CEIP-A	<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"/>
Pauline BARBEROT	Interne CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marylène GUERLAIS	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022018043

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent/excuse
Stéphanie PAIN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Émilie BOUQUET	Invité CEIP-A	<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"/>
Émilie JOUANJUS	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION DES MÉDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPÉFIANTS, PSYCHOTROPES ET MÉDICAMENTS DES ADDICTIONS

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Équipe STUP (Stupéfiants, Psychotropes et Médicaments des addictions aux stupéfiants)

Aldine FABREGUETTES	Chef d'Équipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luciano AMATO	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Émilie MONZON	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Équipe SYNAPS (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et Médicament de l'addiction à l'alcool)

Catherine DEGUINES	Chef d'Équipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel DOYEN	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Équipe DOLORH (Antalgie, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Ophtalmologie et Médicaments de l'addiction au tabac)

Sylvain GUEHO	Chef d'Équipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvain PERRIOT	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE

Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline MOUNIER	Directrice adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Équipe Pilotage processus et réseaux

Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baptiste JACQUOT	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine LAGUIDE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Équipe Sécurisation

Malak ABOU TAAM	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
-----------------	------------	--------------------------	-------------------------------------

DIRECTION INFHEP (Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares)

Équipe Dermatologie, hépatogastroentérologie et maladies métaboliques rares

Nathalie DUMARCET	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samuel CROMMELYNCK	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION CARDIO (Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie)

Équipe Endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Isabelle YOLDJIAN	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine REIDIBOYM	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêts

Aucune situation de conflit d'intérêts majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP-A du 22 novembre 2018.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Étude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP-A 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
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
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-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
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 (à partir du 1 ^{er} octobre 2012)
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS	Direction Générale de la Santé
DivAS	Divers Autres Signaux
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble, 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
EMA	European Medicines Agency (agence européenne du médicament)
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
NotS	Notification Spontanée (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 (EMCDDA)
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-A 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. Étude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP-A 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 de 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-A 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.
RREVA	Réseau REgional de Vigilance et d'Appui
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques Et Substances (outil de veille sanitaire de l'OFDT)
TREND	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues (dispositif national de l'OFDT qui collecte des informations)

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction Retour d'informations	Pour information
2.	Dossiers Produits — Substances (National)	
2.1	GBL et 1,4 BD	Pour avis
2.2	Cannabis récréatif : évaluation des risques	Pour avis
2.3	Antitussifs opiacés à base de codéine, noscapine, éthylmorphine	Pour avis
2.4	Dextrométhorphane	Pour avis
2.5	Prométhazine et association codéine/prométhazine	Pour avis

Déroulement de la séance

1.	Introduction Retour d'informations
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO) Équipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Retour d'informations :

CSST (comité scientifique spécialisé temporaire) cannabis thérapeutique

Nathalie RICHARD indique que la deuxième séance du CSST sur le cannabis thérapeutique s'est tenue le 12 novembre 2018. Elle était consacrée aux auditions des parties prenantes et notamment des professionnels de santé et des associations de patients. Le versant relatif aux risques liés à l'utilisation a également été présenté au travers des rapports d'Émilie BOUQUET (CEIP-A de Poitiers) et d'Émilie JOUANJUS (CEIP-A de Toulouse).

La séance du 12 décembre 2018 sera consacrée aux avis des sociétés savantes impliquées dans les éventuelles futures indications du cannabis (Parkinson, psychiatrie, soins palliatifs, SEP et épilepsie). Des prescripteurs suisses et allemands interviendront pour présenter leur expérience et un exposé sera effectué par le directeur de l'OEDT. À l'issue de cette journée, le CSST rendra un avis sur la pertinence de l'utilisation du cannabis thérapeutique. Le cas échéant, il lui reviendra ensuite de définir les modalités pratiques de cette mise à disposition.

Nathalie RICHARD précise que les travaux de l'instance portent sur le cannabis plante, et non sur un de ses composants. En revanche, le cannabis pourra être mis à disposition sous forme de préparations magistrales à base de plantes. La voie fumée n'a d'ailleurs été recommandée par aucun intervenant. Le CBD ne constitue pas, intrinsèquement, l'objet des réflexions du CSST.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.1.	Présentation des données de l'enquête d'addictovigilance concernant les précurseurs de l'oxybate de sodium (GHB) : la GBL (gamma-butyrolactone) et 1,4-BD (1,4 butanediol)
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Bordeaux
<p>1. Introduction</p> <p>Une mise à jour de l'enquête d'addictovigilance de la GBL et du 1,4-BD a été demandée en raison d'une augmentation des cas marquants et de signaux montrant une consommation importante de ce produit, dans le contexte du chemsex et en établissements de nuit. S'agissant des précurseurs du GHB, il est complexe d'identifier spécifiquement la GBL ou le 1,4-BD par rapport au GHB (transformation en GHB <i>in vivo</i>, meilleure connaissance du nom "GHB", etc.). Cette enquête est coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux.</p> <p>2. Résultats</p> <p>a. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance, à la BNPV et aux laboratoires</p> <p>Au cours de la dernière période d'enquête (du 05/11/2012 au 31/06/2018), 343 notifications spontanées ont été notifiées au réseau des centres d'addictovigilance, soit 3,5 fois plus que sur les 3 périodes précédentes réunies (98 notifications entre 2006 et le 05/11/2012). Les notifications ont augmenté dans quasiment tous les CEIP-A, cette hausse étant particulièrement marquée à Paris.</p> <p>Les notifications concernent principalement des hommes (317 hommes, 25 femmes, inconnu dans 1 cas), âgés en moyenne de 35 ans, et généralement expérimentés (54 %). Le contexte de consommation est sexuel (87 cas), festif (81 cas), sexuel et festif (1 cas), tentative de suicide/ difficultés familiales ou sentimentales (10 cas), accidentel (10 cas), « automédication » (8 cas), pour gérer la descente d'autres substances (3 cas) et, non précisé (127 cas). La voie d'administration est très majoritairement orale.</p> <p>Le produit déclaré avoir été consommé est le GHB (n=232), GBL (n=92), GHB/GBL (n=13), G (n=2) et 1,4-BD (n=1). Une analyse toxicologique a été réalisée dans 114 cas : le GHB a été identifié dans 69 cas (sang et/ou urines). L'identification du GBL est d'autant plus difficile qu'elle n'apparaît pas dans les analyses toxicologiques. Une nouvelle substance, le 1,4-BD, a été observée pour la première fois en 2018, et également impliquée dans un cas de décès français décrit dans la littérature.</p> <p>L'achat est essentiellement réalisé sur Internet. En outre, le GHB/GBL est fréquemment retrouvé seul. Les produits associés sont majoritairement la cocaïne, les cathinones et l'alcool.</p> <p>Les notifications correspondent à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une intoxication (n=231) et intoxication ayant mené à un diagnostic d'addiction (n=12) - 5 décès, dont 4 en 2018 - intoxication accidentelle : 4 cas - troubles neurologiques ou neuropsychiatriques : 213 cas, dont 125 cas sévères (58 %) • une addiction ou demande d'aide au sevrage (n=58, en tenant compte des 12 cas d'intoxication ayant mené à un diagnostic d'addiction) 	

- un usage simple (n=24)
- un usage à risque (n=23)
- une grossesse (n=1)
- un effet non désiré (n=3)

17 cas de soumission chimique ont été rapportés depuis 2012. Dans 15 cas, le GHB a été retrouvé comme seule substance.

Sept décès ont été rapportés dans l'enquête DRAMES depuis 2012, dont cinq dans lesquels le GHB était la seule substance responsable du décès. Quatre décès sont survenus en 2018.

Les données OPPIDUM font état d'une augmentation du nombre de cas, qui concernent 22 sujets, dont 5 en 2016 et 7 en 2017.

Les CAPTV ont remonté 142 cas impliquant la GBL et 266 cas impliquant le GHB. Ces cas concernent majoritairement des hommes. Deux cas d'intoxication avec la GBL chez l'enfant ont été observés, contre 17 pour le GHB. Le nom commercial est précisé dans 32 cas pour la GBL, avec des achats sur Internet. La consommation est rarement associée à d'autres produits. Elle s'inscrit principalement dans des contextes addictifs ou festifs. Trois décès ont été identifiés avec le GHB.

b. Autres données

La littérature fait état de cas d'intoxications et de décès chez des enfants dans trois publications. Dix publications mentionnent des décès, dont deux français. Plusieurs articles mettent en évidence une augmentation des décès au Royaume-Uni et en Finlande. Dix publications décrivent des intoxications, dont une avec du GHB en poudre. Des troubles de l'usage sont décrits dans 7 articles, et des cas de Chemsex dans 13 publications. La GBL est mentionnée dans trois articles et le 1,4-BD dans un article.

La GBL est largement utilisée dans l'industrie. Les saisies douanières en augmentation. Le marché mondial serait organisé en trois niveaux, avec une fabrication en Chine, une distribution en ligne hébergée aux Pays-Bas, et des clients commandant principalement en ligne.

En novembre 2014, le Directeur général de l'OMS recommandait d'inscrire ces deux précurseurs sur le tableau 1 de la convention de 1971. Il n'a cependant pas été suivi, pour des motifs liés à leur utilisation industrielle très répandue. Certains pays, comme la Suisse et l'Italie, ont cependant apporté des restrictions à la circulation de ces produits, tout en laissant aux industriels la possibilité de les utiliser.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Au vu de l'évolution inquiétante du nombre de signalements, en particulier de décès et chez l'enfant, le rapporteur propose :

- le classement sur la liste des stupéfiants, avec des dérogations pour les industriels ;
- la restriction de la vente en ligne ;
- l'information de la population et des professionnels de santé ;
- le déploiement de tests de dépistage rapides.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique souligne l'importance d'effectuer des dosages toxicologiques ; un nouveau test colorimétrique de dépistage rapide, peu onéreux, est disponible.

L'ANSM transmettra les résultats de cette enquête à la MILDECA et sollicitera les autorités étrangères sur leur réglementation nationale et son impact sur l'accès à ce produit.

Le Comité technique s'accorde pour qu'une plaquette informative soit réalisée par le CEIP-A de Bordeaux et soit diffusée par le réseau.

Les propositions du rapporteur seront soumises à l'avis de la Commission des Stupéfiants et psychotropes du 13 décembre 2018 et en particulier la proposition de classement de la GBL et de la 1,4-BD sur la liste des stupéfiants, avec des dérogations pour les industriels.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.2	Présentation des données de l'enquête d'addictovigilance sur le cannabis récréatif (évaluation des risques)
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Poitiers

1. Introduction

Le cannabis est le produit illicite le plus couramment consommé en France. Le cannabis se présente sous 3 formes : herbe (marijuana), résine, huile ; qui se différencient par leur teneur en THC (principe actif du cannabis). Il peut être consommé par voie respiratoire ou orale.

Les données françaises analysées dans l'enquête d'addictovigilance réalisée par le CEIP-A de Poitiers portent sur la période 2012-2017. Les cas analysés impliquent la consommation de cannabis seul ou en association avec l'alcool et/ou le tabac.

2. Résultats

2 217 cas provenant du réseau des CEIP-A sur la période 2012-2017 ont été retenus.

Durant la période d'étude, le nombre de notifications impliquant le cannabis a triplé (179 en 2012 et 562 en 2017), alors que le nombre total de notifications, toute substance confondue, a doublé (2833 en 2012 et 5560 en 2017).

La consommation de cannabis concernait majoritairement des hommes (76,4 %), âgés en moyenne de 30 ans (majoritairement 18-44 ans), et exposés au produit de façon chronique (64,2) Plus de 20 % des sujets rapportaient une utilisation « auto-thérapeutique », essentiellement anxiolytique et sédative.

Les principales complications constatées sont:

- psychiatriques (51,6 %) : dépendance/demande de sevrage, troubles psychotiques, syndromes de sevrage, agressivité/impulsivité/violence, troubles anxieux, troubles dépressifs/ idées suicidaires ;
- neurologiques (15,6 %) : troubles de la conscience/mnésiques/cognitifs/de la mémoire et de la concentration, AVC/AIT/vasospasmes artériels cérébraux, convulsions ou épilepsies ;
- gastro-intestinales (7,8 %) : nausées, syndrome d'hyperémèse cannabique, douleurs abdominales ou pancréatites ;
- cardiaques (7,7 %) : tachycardies/palpitations, infarctus du myocarde, douleurs thoraciques, malaises avec palpitations.

Après prise en compte de la répartition par classe d'âge, les complications psychiatriques concernent toutes les tranches d'âge, avec une augmentation du nombre de cas de dépendance et de demandes de sevrage avec l'âge. Dans près de la moitié des cas (45%), les patients présentaient des antécédents psychiatriques et plus de la moitié des sujets étaient également consommateurs chroniques d'alcool et/ou de tabac.

Les complications neurologiques touchent principalement les âges extrêmes.

Les cas d'accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (AVC/AIT) augmentent avec l'âge mais des cas sont rapportés chez des usagers de moins de 30 ans, ne présentant aucun autre facteur de risque autre que la consommation de cannabis. Ils touchent principalement des consommateurs chroniques de cannabis, généralement en association avec un tabagisme chronique.

Les complications gastro-intestinales concernent surtout les moins de 25 ans. Les nausées et

vomissements concernent les sujets les plus jeunes, la consommation n'étant associée à l'alcool que dans un tiers des cas. Le syndrome d'hyperémèse cannabique concerne tous les âges à l'exception des plus de 55 ans et touche des consommateurs chroniques de cannabis.

Les complications cardiaques augmentent avec l'âge, notamment les infarctus du myocarde, qui concernent avant tout des consommateurs chroniques de cannabis et de tabac.

Entre 2012 et 2016, 131 décès directs impliquant le cannabis ont été comptabilisés dans DRAMES, dont 62 avec le cannabis seul, ainsi que 136 décès indirects dont 73 avec le cannabis seul. 61 autres décès (hors Drames) impliquant uniquement le cannabis ont été rapportés entre 2013 et 2016. Enfin, les notifications spontanées rapportent 16 décès supplémentaires entre 2012 et 2017.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

L'enquête met donc en évidence la multitude des complications rapportées, une problématique de dépendance qui semble s'accroître, et une hausse du nombre de décès impliquant le cannabis seul.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique souligne que l'enquête met en évidence des cas de convulsions (alors que le cannabis est souvent perçu comme un anticonvulsivant), ainsi que des AVC observés chez des sujets de moins de 30 ans ne présentant aucun autre facteur de risque que la consommation de cannabis.

Le Comité technique souhaite que les décès impliquant le cannabis inclus dans l'enquête DRAMES soient dorénavant élargis aux morts subites et autopsies n'ayant pas retrouvées de substances, mais que ces cas soient mentionnés de façon séparée, en précisant que la mort reste inexpliquée ; le seul signe constaté étant un taux de THC élevé.

L'ANSM indique que ces travaux seront transmis à la Direction générale de la santé (DGS) et utilisés pour communiquer sur les risques liés au cannabis, en incluant les résultats des travaux du CEIP-A de Toulouse.

Le CEIP-A de Poitiers réalisera une plaquette sur les risques graves et peu connus liés à la consommation de cannabis pour février 2019.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.3	Présentation des données de l'enquête d'addictovigilance sur les antitussifs opiacés à base de codéine, noscapine, éthylmorphine (en association ou non avec d'autres substances)
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Nancy et Toulouse

1. Introduction

La codéine antitussive a fait l'objet d'un premier bilan d'addictovigilance sur la période 2008-2011, présenté en 2012, au vu des modifications apportées à la mise à disposition de la pholcodine. Une augmentation constante de la consommation des antitussifs opiacés était alors observée, avec une relative stabilité du nombre de cas d'abus et de dépendance rapportés. Toutefois, des cas sporadiques d'usages à visée récréative, chez de jeunes utilisateurs, apparaissaient. Entre 2012 et 2017, des événements graves ont été recensés, notamment chez des utilisateurs de 15 à 25 ans, qui ont conduit à la publication de l'arrêté du 12 juillet 2017 rendant la prescription médicale obligatoire pour l'obtention, en particulier, des médicaments renfermant de la codéine.

Le présent rapport analyse les données de l'enquête d'addictovigilance des spécialités antitussives à base de codéine, d'éthylmorphine, ou de noscapine sur la période allant de janvier 2012 à septembre 2018. Il vise à apprécier l'impact de l'arrêté pris en 2017 en évaluant les modifications éventuelles en termes d'usage, de mésusage, d'abus et de dépendance observées après le 12 juillet 2017.

A noter que les cas impliquant le dextrométhorphan d'une part, et ceux impliquant la prométhazine en association avec la codéine font l'objet de deux autres rapports d'addictovigilance distincts.

2. Résultats

a. Chiffres de vente

Une diminution globale des ventes a été observée à partir de 2016, avec une chute des ventes juste avant la prise d'effet de l'arrêté, c'est-à-dire entre janvier 2017 et juillet 2017. La pholcodine reste la molécule la plus prescrite, devant le dextrométhorphan puis la codéine. Lors de la période hivernale 2018, on note une reprise des ventes mais moins importante que l'hiver précédent.

b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance, à la BNPV et aux laboratoires

321 notifications spontanées (NotS) ont été retenues et analysées par les CEIP-A, la grande majorité (287 NotS) concernant les antitussifs à base de codéine. Une augmentation du signalement de NotS est constatée pour toutes les molécules en 2016 et 2017.

Parmi les cas concernant des antitussifs à base de codéine, les usagers sont majoritairement des hommes (73%), âgés en moyenne de 39 ans. La proportion de sujets âgés de 15 à 25 ans connaît cependant un pic important entre 2015 et 2017 (x5,2).

Les cas d'abus et de dépendance restent majoritaires sur la période d'étude (2012-2018), même si le mésusage et les demandes suspectes connaissent leurs taux les plus forts en 2016 et 2017 parmi l'ensemble des cas avec des antitussifs codéinés.

Les spécialités les plus rapportées sont le Néocodion, suivi d'Euphon et Padéryl avec un mésusage plus

important d'Euphon chez les 15-25 ans. 43 % des notifications rapportent des signes cliniques, dont trois décès, ainsi que des complications graves neurologiques ou psychiatriques comme des comas, des somnolences ou agitations, ou encore des cytolyses hépatiques.

En résumé, deux profils se distinguent, avec :

- des jeunes âgés de 15 à 25 ans présentant des cas de mésusage ou de dépendance associée à des antécédents de consommation de substances psychoactives et recherchant un effet récréatif ou anxiolytique ;
- une population d'hommes, âgés de 40 à 65 ans, présentant des problématiques de dépendance et des effets recherchés d'autosubstitution pour éviter le manque ou antalgiques.

S'agissant de la pholcodine (3% des NotS soit 11 cas) et de l'éthylmorphine (7% des NotS soit 23 cas), le rapporteur indique que les patients sont majoritairement des hommes, âgés en moyenne de 36 ans pour la pholcodine et de 41 ans pour l'éthylmorphine. Les mésusages s'avèrent plus nombreux pour la pholcodine, (67% des problématiques déclarées) ; la moitié des cas concernent les 15-25 ans, avec des suspicions de soumissions chimiques et 2 intoxications médicamenteuses volontaires. Pour l'éthylmorphine, on note également une proportion non négligeable des cas retenus concernant des jeunes de 15 à 25 ans (9 cas sur un total de 23). La spécialité Tussipax est quasi-exclusivement celle retrouvée.

A noter, aucun cas retenu avec la noscapine.

En plus des NotS, 66 autres signalements ou DIVAS (DIVERs Autres Signaux) ont également été retenus dont 58 avec des antitussifs codéinés et 8 avec de l'éthylmorphine.

Les profils observés dans ces DIVAS rejoignent ceux des NotS, notamment pour la codéine, avec l'émergence d'un mésusage chez des sujets de 15 à 25 ans.

L'enquête OPPIDUM d'octobre 2017 ne fait pas apparaître d'afflux de patients en demande de prise en charge dans les structures spécialisées. Le Néocodion reste la spécialité la plus citée et le profil des sujets reste « constant » sur la période d'étude à savoir : homme, 45 ans et polyconsommateur. A noter qu'en 2017, les sujets sont principalement recrutés dans les centres parisiens et ils sont moins nombreux que les années précédentes à être sous protocole de substitution. La vente libre semble rester leur mode d'obtention principal, même en 2017.

Le rapporteur ajoute que les données OSIAP montrent que le nombre d'ordonnances suspectes renfermant des antitussifs opiacés a très fortement augmenté en 2017. Les demandes concernent notamment les sujets jeunes et plus particulièrement la spécialité Euphon. L'analyse des données DRAMES est compliquée par la difficulté d'identifier précisément la spécialité concernée pour une substance médicamenteuse détectée : l'absence (ou l'absence de signalement) de boîtes de spécialités ou d'ordonnances à côté de la personne décédée empêche l'attribution systématique d'une substance à une spécialité. Le nombre de décès reste relativement stable, y compris pour la pholcodine.

c. Autres données

En Australie, des mesures réglementaires ont été mises en place progressivement, avec un passage des spécialités à base de codéine en *pharmacist only* en 2010, puis en *prescription only* en février 2018. Cette dernière réforme ayant été annoncée en décembre 2016, une étude a été menée en 2017 pour analyser la réaction des patients, médecins et pharmaciens. Elle a montré que la perception du pouvoir addictif de la codéine restait médiocre, que les patients et pharmaciens étaient opposés à la mesure, et que toutes les parties prenantes regrettaient l'absence de stratégie préventive ou curative.

La revue systématique des cas de dépendance met en évidence l'absence de recommandations fondées sur des preuves. Par ailleurs, de nombreux cas proviennent du Royaume-Uni, dont la stratégie de prise en charge est totalement différente de celle de la France.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

L'arrêté du 12 juillet 2017 a fortement impacté la consommation globale des spécialités antitussives à base de codéine. Le recours aux soins s'avère beaucoup moins important qu'attendu, potentiellement parce que cette consommation concerne avant tout des jeunes sujets ne s'inscrivant pas forcément dans une

démarche de soins.

Le rapporteur recommande de :

- poursuivre la surveillance et s'assurer que la mesure a bien été comprise ;
- sensibiliser les professionnels de santé à la dangerosité de ces produits ;
- étudier les cas de mésusages et étudier les éventuels reports vers d'autres antihistaminiques H1 ;
- réfléchir à un guide de recommandations pour la prise en charge des dépendances à ces substances développées en dehors de tout contexte analgésique.

Discussion du Comité technique

Une étude a été réalisée sur les données contenues sur une vingtaine de forums Internet quant à l'usage de codéine rapporté par les utilisateurs. Une augmentation très nette du nombre de messages a été observée après l'arrêté du 12 juillet 2017, avec l'apparition de deux groupes distincts :

- un groupe de personnes recherchant une alternative à la codéine qu'ils utilisaient dans un contexte d'autosubstitution ou de recherche d'effets psychotropes ;
- un groupe de personnes cherchant à arrêter leur consommation.

Près de 20 % des usagers évoquent une utilisation associée d'alcool et de codéine.

Le rapporteur relève que ces résultats correspondent aux deux profils de consommateurs qui avaient été identifiés dans le cadre de l'enquête. Il en intégrera la synthèse au rapport.

Conclusion du Comité technique

Le Comité s'accorde pour reprendre les propositions du rapporteur, à savoir :

- **poursuivre la surveillance de ces substances ;**
- **sensibiliser les professionnels de santé à la dangerosité de ces produits ;**
- **étudier les cas de mésusages et étudier les éventuels reports vers d'autres antihistaminiques H1 ;**
- **réfléchir à un guide de recommandations pour la prise en charge des dépendances à ces substances développées en dehors de tout contexte analgésique.**

Le sujet sera présenté à la Commission des Stupéfiants et des psychotropes du 13 décembre 2018.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.4	Présentation des données mises à jour de l'enquête d'addictovigilance sur le dextrométhorphan
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Grenoble

1. Introduction

Des cas d'abus de dextrométhorphan sont rapportés au réseau d'addictovigilance depuis 2003. Depuis l'arrêté du 12 juillet 2017, les spécialités à base de dextrométhorphan sont uniquement disponibles sur ordonnance. Le CEIP-A de Grenoble présente la mise à jour de l'enquête d'addictovigilance.

2. Résultats

a. Chiffres de vente et remboursement

Le dextrométhorphan est commercialisé depuis 1946. 27 présentations sont commercialisées en France en 2016, en nette augmentation par rapport à 2009. Le nombre élevé d'abus s'explique également par l'exonération de liste I dont bénéficie le bromhydrate de dextrométhorphan. Les ventes ont ainsi fortement augmenté entre 2009 et 2015, cette hausse concernant en premier lieu les comprimés.

Les chiffres de vente ont ensuite baissé à compter du 12 juillet 2017. En septembre 2018, il ne reste que 8 spécialités commercialisées.

b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance, à la BNPV et aux laboratoires

Le nombre de cas a augmenté, avec 85 notifications entre 2014 et 2018, ainsi que les doses ingérées et le nombre de cas graves.

Sur les 85 notifications de la dernière période d'enquête, les complications observées sont neurologiques (44,7 %), psychiatriques (49,4 %), oculaires (23,5 %), et cardiaques (23,5 %), avec des cas d'addiction (29,4 %). L'âge moyen a diminué, passant de 30 ans à 21 ans entre la période 2003-2008 et la période 2014-2018.

Cinq cas d'usage ont été recensés dans l'enquête OPPIDUM entre 2014 et 2018. L'enquête d'automédication menée en Midi-Pyrénées rapporte deux cas de mésusage. L'enquête OSIAP mentionne quatre ordonnances falsifiées entre 2014 et 2018. Deux cas de soumissions chimiques ont été recensés durant cette période, et le dextrométhorphan est impliqué dans 9 décès DRAMES.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Avant le 12 juillet 2017, deux populations distinctes apparaissaient, avec d'une part des abuseurs jeunes de dextrométhorphan avec le Purple Drank, et d'autre part des usagers d'héroïne associant le dextrométhorphan à la poudre.

Le délai écoulé depuis l'arrêté du 12 juillet reste insuffisant pour prouver une diminution notable des cas d'abus.

Le rapporteur recommande la poursuite de l'enquête d'addictovigilance.

Conclusion du Comité technique

Un éventuel report vers d'autres médicaments pouvant être obtenu sans ordonnance devra être surveillé.

Une mise à jour de l'enquête d'addictovigilance sur le dextrométhorphan est à prévoir.

Note post-réunion : Le sujet sera présenté à la Commission des Stupéfiants et des psychotropes du 13 décembre 2018.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.5	Présentation des données mises à jour de l'enquête d'addictovigilance sur la prométhazine et l'association codéine/prométhazine
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Lille

1. Introduction

L'usage problématique du Purple Drank, association de la codéine et de la prométhazine, a été rapporté dès 2015 dans 2 enquêtes. L'ANSM a fait un point d'information auprès des professionnels de santé en 2016. Les signaux de mésusage persistant, une troisième enquête a été réalisée en 2017. Elle montre une nette augmentation des signaux, ainsi que la survenue de deux décès. Ce constat a abouti à l'arrêté du 12 juillet 2017 supprimant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses pour la codéine, l'éthylmorphine, la noscapine et le dextrométhorphan. Depuis cette date, les médicaments à base de ces substances sont sur prescription obligatoire.

2. Résultats

a. Chiffres de vente et remboursement

Si les ventes de Fluisedal, Phénergan sirop et Tussisedal restent stables, et si la baisse des ventes de Rhinathiol a ralenti à compter de 2017, les ventes de Phénergan comprimé ont en revanche diminué de 11 % à compter de 2017, alors qu'elles augmentaient.

b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance, de pharmacovigilance et aux laboratoires, et autres données

Les laboratoires n'ont pas signalé de cas au-delà de ceux qui avaient été notifiés par le réseau d'addictovigilance. De la même façon, les données de pharmacovigilance ne mentionnent pas de cas en dehors de ceux notifiés par le réseau.

Les données DRAMES 2017 ne sont pas disponibles. L'étude OPPIDUM fait en revanche ressortir deux fiches associant codéine et prométhazine. Le nombre d'OSIAP a augmenté, avec cinq ordonnances, contre trois dans l'enquête précédente.

L'étude MESMAAJUV (Etude sur le MESusage Médicamenteux chez les Adolescents et Adultes JUVéniles) a quant à elle généré 201 réponses, signalant 41 demandes suspectes, dont 25 demandes de codéine et 13 demandes d'antihistaminiques.

Du 15/06 au 17/08/18, 125 pharmaciens ont participé à l'enquête en ligne réalisée par l'URPS-Pharmaciens des Hauts-de-France ; la moitié avait déjà reçu des demandes suspectes avant l'arrêté du 12 juillet 2017. 10 % d'entre eux ont constaté que ces demandes se poursuivaient après l'arrêté. Depuis l'arrêté, un pharmacien sur trois a constaté des demandes suspectes.

Entre les enquêtes n°3 et n°4, le nombre de DIVAS mensuel a fortement baissé, passant de 7,2 à 1,2 DIVAS/mois, de même que le nombre de cas impliquant le Purple Drank ou la prométhazine seule.

A noter l'apparition de cas impliquant de nouveaux anti-H1, à savoir la loratadine, la bilastine et la phéniramine.

14 NOTS ont été recueillies. Les sujets étaient principalement des garçons, âgés en moyenne de 18 ans.

Un tiers des cas étaient graves, ayant entraîné des hospitalisations, dont 3 étaient liées à la prométhazine. Deux cas de Purple Drank atypiques (association impliquant une autre substance que codéine ou prométhazine) ont été recensés, ainsi que six cas de Purple Drank sans précision de la substance.

Le comparatif entre les enquêtes n°3 et n°4 met en évidence une nette diminution du nombre de NOTS mensuelles (passant de 97 à 14 NOTS).

Par ailleurs, une thèse sur l'usage et le mésusage des antihistaminiques menée auprès des pharmaciens est en cours (CEIP-A de Nantes) et pourrait fournir des données utiles.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Une nette diminution du détournement de la prométhazine et des cas graves liés au Purple Drank est constatée. Les signaux de demande, d'obtention et de consommation persistent cependant, tout comme les demandes d'autres anti-H1. Compte-tenu que la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque a recommandé le passage du Phénergan en prescription médicale obligatoire, la question des reports vers d'autres produits se posera.

Dans ce contexte, il est proposé de :

- poursuivre la surveillance du détournement et du mésusage de la prométhazine ;
- réaliser une enquête en 2019 en recueillant les cas des sujets de plus de 25 ans, en complétant la liste des anti-H1 et en complétant les données de l'étude MESMAAJUV ;
- réaliser une enquête d'addictovigilance sur les autres anti-H1 pour établir un état des lieux de leur consommation avant une éventuelle mise sur ordonnance du Phénergan.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique s'accorde sur la poursuite de l'enquête sur la prométhazine et son élargissement aux autres antihistaminiques avec analyse des chiffres de ventes, afin de faire remonter d'éventuelles tendances marquantes. En fonction des chiffres de vente et des molécules qui ressortiraient des données des CEIP-A, des enquêtes sur certains produits pourront être attribuées aux différents centres.

Note post-réunion : Le sujet sera présenté à la Commission des Stupéfiants et des psychotropes du 13 décembre 2018.

Date et signature du Président du comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) :

Le 18/04/2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Callan', written in a cursive style with a large loop at the end.

Signature