

# Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

08 octobre 2015



## ACTUALITÉS EN ADDICTOVIGILANCE



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé



Anne-Sylvie Caous

Centre d'Evaluation et d'Information sur la  
Pharmacodépendance - Addictovigilance  
C.E.I.P. – A du Nord - Pas-de-Calais

# Quizz



1. La durée maximale de prescription de la méthadone gélule est de 28 jours  
 Vrai       Faux
2. L'éthylphénidate est un médicament  
 Vrai       Faux
3. L'AKB-48 est  
 une nouvelle drogue de synthèse  
 extrait du cannabis  
 un groupe pop

# Petit rappel sur l'Addictovigilance



C'est la surveillance des cas  
d'**abus** et de **dépendance**  
liés à la prise de  
**toute substance** ayant un **effet psycho-actif**,  
qu'elle soit **médicamenteuse ou non**,  
à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

## Les Centres d'Addictovigilance

- informent les professionnels de santé
- recueillent les données apportées par les professionnels de santé (notifications, enquêtes épidémiologiques)
- et évaluent le potentiel d'abus et de dépendance (P.A.D.) de ces substances

Ces données permettent à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) de l'ANSM, d'évaluer les risques pour la santé publique et de proposer au Ministère chargé de la Santé, les mesures à prendre.

# Faits marquants en Addictovigilance octobre 2014 – octobre 2015



- 13 Octobre 2014  
**Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule**

13 Octobre 2014

## **Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule (1)**



Méthadone: agoniste puissant des récepteurs opiacés  $\mu$

Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Risques de dépression respiratoire et d'hypotension sévères

13 Octobre 2014

# Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule (2)

## 2 formes galéniques

- Sirop (disponible depuis 1995)

- Gélule (disponible depuis 2008): en relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins 1 an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.



13 Octobre 2014

## **Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule (3)**

Conditions de prescription et de délivrance  
législation des stupéfiants +

Prescription initiale réservée aux médecins exerçant en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou dans un service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes  
puis relais possible vers un médecin traitant.

Médicament susceptible de faire l'objet d'un mésusage:

Inscription par le prescripteur sur l'ordonnance, du nom de la pharmacie qui sera chargée de la délivrance du traitement.

13 Octobre 2014

## Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule (4)

Jusqu'en octobre 2014: prescription possible pour une durée maximale de 14 jours.

Les autorités de santé considérant qu'une consultation tous les 14 jours ne se justifie plus chez des patients stabilisés,

la durée de prescription maximale passe de 14 à 28 jours pour la forme gélule (*J.O.R.F. du 17/10/2014*).

La durée de prescription de la forme sirop reste limitée à 14 jours.



13 Octobre 2014

## Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule (5)



La méthadone sous ses 2 formes fait l'objet d'un suivi national renforcé en

- Toxicovigilance: 87 cas d'intoxications pédiatriques dont 5 décès recensés entre 2008 et 2014
- Addictovigilance
  - Existence de cas de détournement
    - sirop consommé par voie intra-veineuse
    - gélule utilisée par voie nasale
    - usages chez des consommateurs naïfs aux opiacés (défoncé)
  - Augmentation du nombre de décès d'adultes selon l'enquête DRAMES<sup>(1)</sup> : 64 décès en 2008 et 140 en 2012
  - Augmentation de l'obtention illégale selon l'enquête OPPIDUM<sup>(2)</sup> : 5% en 2012, 7% en 2014

(1) Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

(2) Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

13 Octobre 2014

## Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule (6)

Dans le contexte d'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance de la forme gélule, le suivi renforcé est maintenu:

→ Importance de notifier les cas de mésusage, d'abus... au Centre d'Addictovigilance.

## Cas clinique

### D'après « *Dépendance à l'éthylphénidate: à propos d'un cas* »

B. Pignon, A. Muysen, S. Tebeka, S. Deheul, O. Cottencin, B. Rolland

J Clin Psychopharmacol. 2015;35(4):1-2



- Homme, 24 ans
- Antécédents:
  - Consommation de cannabis
  - Consommation occasionnelle de cocaïne et d'amphétamines
  - Dépendance à l'héroïne traitée avec succès par méthadone et méthadone arrêtée il y a 2 ans
- A la recherche d'un moyen de faire face à une surcharge de travail, il commande sur Internet des comprimés d'éthylphénidate (EPH).
- Il décrit les effets de ces comprimés comme proches de ceux procurés par la cocaïne:
  - Diminution de son besoin de sommeil
  - Augmentation de sa créativité
  - Augmentation de sa sociabilité

## Cas clinique

### D'après « *Dépendance à l'éthylphénidate: à propos d'un cas* »

B. Pignon, A. Muysen, S. Tebeka, S. Deheul, O. Cottencin, B. Rolland

J Clin Psychopharmacol. 2015;35(4):1-2



- En quelques mois, il atteint une consommation de 50 comprimés de 20 mg d'éthylphénidate par jour
- et consomme de nouveau de l'héroïne afin de contrer les effets insomniants de l'EPH.
- Pris en charge en Addictologie au CHRU de Lille
  - A la première consultation: tachycardie à 120 bpm et agitation
  - Instauration d'un traitement par méthadone
- Evolution favorable avec arrêt des consommations d'héroïne et de stimulants

# Éthylphénidate (EPH)



## Ethylphénidate:

- produit de synthèse
  - ✦ apparu sur Internet en 2010 et vendu comme « cocaïne légale »
  - ✦ et en France en 2013 en milieu techno
- métabolite du méthylphénidate (RITALINE<sup>®</sup>, CONCERTA<sup>®</sup>, MEDIKINET<sup>®</sup>, QUASYM<sup>®</sup>) lorsqu'il est associé à l'alcool
  
- Molécule stimulante apparentée aux amphétamines
  - Agoniste puissant des récepteurs dopaminergiques
  - Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline
  - D'affinité plus sélective pour le transporteur de la dopamine que le méthylphénidate

# Éthylphénidate (EPH)



- Vendu sur Internet sous forme de poudre, de cristaux ou de comprimés, sous des noms tels que : « EPH », « EP », « Magic crystals », « Nopaine »
- Voies d'administration: nasale, orale...
- Effets recherchés: meilleure concentration, meilleure écoute musicale, diminution de la sensation de fatigue
- Effets peu prolongés entraînant un fort craving (envie de reprendre du produit)
- Effets cardiovasculaires: tachycardie, arythmie, augmentation de la pression artérielle

17 Mars 2015  
**Classement de l'éthylphénidate sur la liste des  
Stupéfiants**



- Plusieurs cas d'intoxications, de dépendance et de décès ont été notifiés aux Centres d'Addictovigilance par les professionnels de santé
- La Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (C.N.S.P.) a proposé son classement sur la liste des Stupéfiants
- Arrêté de classement paru au J.O.R.F. du 26/03/2015

# Faits marquants en Addictovigilance octobre 2014 – octobre 2015



- 13 Octobre 2014  
**Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule**
- 17 Mars 2015  
**Classement de l'éthylphénidate sur la liste des Stupéfiants**
- 06 Avril 2015  
**Alerte sur les risques d'intoxications par PMMA**



06 Avril 2015

## Alerte sur les risques d'intoxications par la PMMA (1)



Note d'information de la Direction Générale de la Santé  
sur la circulation de comprimés contenant de la PMMA  
(para-méthoxyméthamphétamine)

- Qu'est-ce que la PMMA?
  - Molécule de la famille des phénéthylamines (stimulants)
  - de structure proche de celle de l'ecstasy (MDMA méthylènedioxyméthamphétamine)
  - Augmente la libération de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine
  - Classée Stupéfiant en France depuis mai 2002

06 Avril 2015

## Alerte sur les risques d'intoxications par la PMMA (2)



- Quels sont les effets recherchés par les consommateurs?
  - effets psychostimulants
  - hallucinations

Mais la PMMA peut aussi provoquer

- une augmentation soudaine de la pression artérielle
- une élévation soudaine de la température du corps
- une arythmie, un arrêt cardiaque
- des convulsions
- un coma
- le décès

06 Avril 2015

## Alerte sur les risques d'intoxications par la PMMA (3)



- Comment se présente-t-elle?

Sous forme de comprimés de formes, de couleurs, de logos très variables

Des comprimés « Superman » circulent aux Pays-Bas, en Grande-Bretagne (4 décès) et en Espagne



Des comprimés d'autres formes circulent en Belgique et en France

06 Avril 2015

## Alerte sur les risques d'intoxications par la PMMA (4)



- Des comprimés similaires mais contenant uniquement de la MDMA (ecstasy) circulent simultanément
- Il est impossible de distinguer les comprimés « MDMA » de ceux « PMMA » sans faire d'analyse.
- La PMMA peut être présentée et vendue pour de la MDMA
  - mais la PMMA n'est pas entactogène (ouverture à l'autre)
  - elle entraîne au contraire une perte d'intérêt pour l'entourage et pour la parole.

D'où reconsommation pour inefficacité initiale  
avec risque de surdosage

06 Avril 2015

## Alerte sur les risques d'intoxications par la PMMA (5)



- En 2014:
  - 6 décès en Europe selon l'OEDT<sup>(1)</sup>
  - 1 décès notifié aux Centres d'Addictovigilance en France
- En 2015: 1 décès en Belgique et 3 en Pologne
- La circulation de ces comprimés dans notre région est probable

Notifier les cas d'intoxications afin de permettre d'évaluer l'ampleur du phénomène

(1) Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

# Cas clinique (1)



- Homme, 54 ans
- Antécédents: Consommation régulière des drogues
- Traitement: aucun
- Présente une agitation brutale avec sensation de malaise et de difficultés respiratoires suite à la consommation d'une poudre blanche « JWH-250 » achetée sur Internet et fumée avec du tabac.
- A l'arrivée du SAMU:
  - pas de dyspnée,
  - agitation,
  - troubles de la vigilance (score de Glasgow 11 ),
  - hypertonie,
  - mydriase bilatérale,
  - tachycardie
- Hospitalisé en Réanimation au CHRU de Lille:
  - TA 183/139 mm Hg, pouls 110 bpm, fréquence respiratoire 21/mn
  - Le reste du bilan clinique est normal
  - Bilans biologiques et radiologie thorax-abdomen normaux
- Évolution favorable sans traitement

# Cas clinique (2)



- Analyse de la poudre: ce n'est pas de « JWH-250 » mais d' « AM-2201 »

## Que sont ces substances?

Des cannabinoïdes de synthèse (C.S.)  
ou agonistes des récepteurs cannabinoïdes

dérivés synthétiques du THC (tétra-hydrocannabinol), un des principes psycho-actifs du Cannabis

Ne pas confondre avec les variétés de cannabis (hybrides aux proportions de molécules psychoactives, goûts ... différents )

# Les cannabinoïdes de synthèse: historique



- Années 1980
  - Dans le cadre de la recherche sur les récepteurs cannabinoïdes, des laboratoires réalisent la synthèse de molécules variées ayant des structures plus ou moins proches de celle du THC
  - Certaines de ces molécules portent des noms en lien avec le découvreur ou le laboratoire
    - ✦ John William Huffman: série des JWH-XXX
    - ✦ Alexandros Makriyannis: série des AM-XXXX
    - ✦ Laboratoire Pfizer: série des CP-XX
  - D'autres portent des noms dérivés de leur nom chimique: APICA, AB-CHMINACA...
  - Ou encore des noms de code: XLR-11, AKB-48 = APINACA

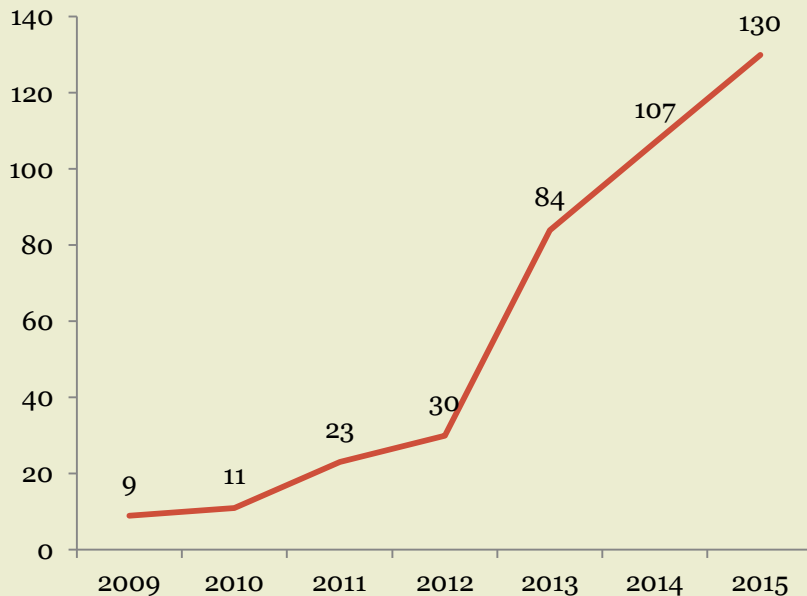


# Les cannabinoïdes de synthèse: évolution

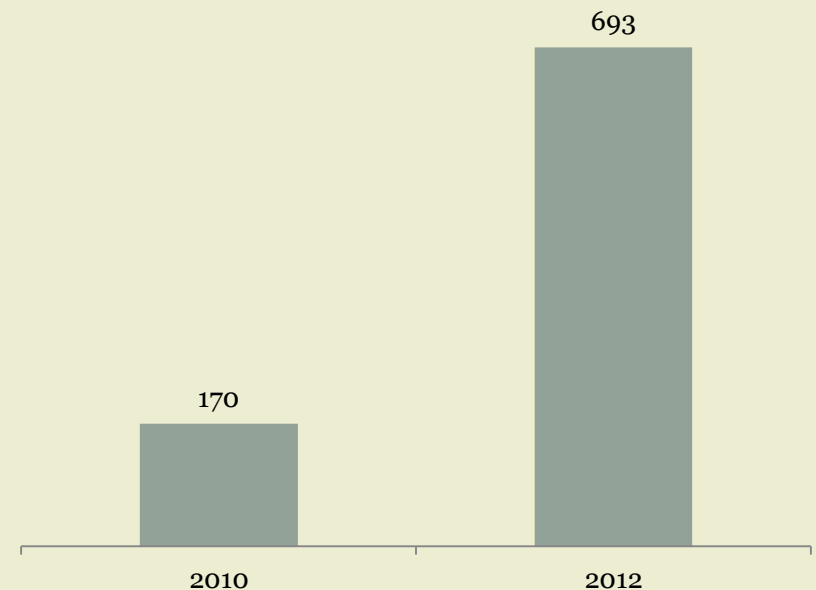


2006: apparition sur Internet de produits contenant des C.S. et qualifiés de « substituts légaux du cannabis »

**Evolution du nombre de C.S. identifiés en Europe**  
*(données O.E.D.T.)*



**Nombre de sites Internet de vente de C.S. en Europe**



# Les cannabinoïdes de synthèse: présentations



- Synthétisés en Asie puis acheminés en Europe sous forme de poudre
- Vendus
  - sous forme de poudre,
  - dans des e-liquides pour cigarette électronique



Photo: site  
legalhighliquid

# Les cannabinoïdes de synthèse: présentations



- Synthétisés en Asie puis acheminés en Europe sous forme de poudre
- Vendus
  - sous forme de poudre,
  - dans des e-liquides pour cigarette électronique
  - solubilisés puis pulvérisés sur des mélanges de plantes sèches

sous les noms de « K2 »,



Photo: EMCDDA

« Spice »,

« Che Sballo »

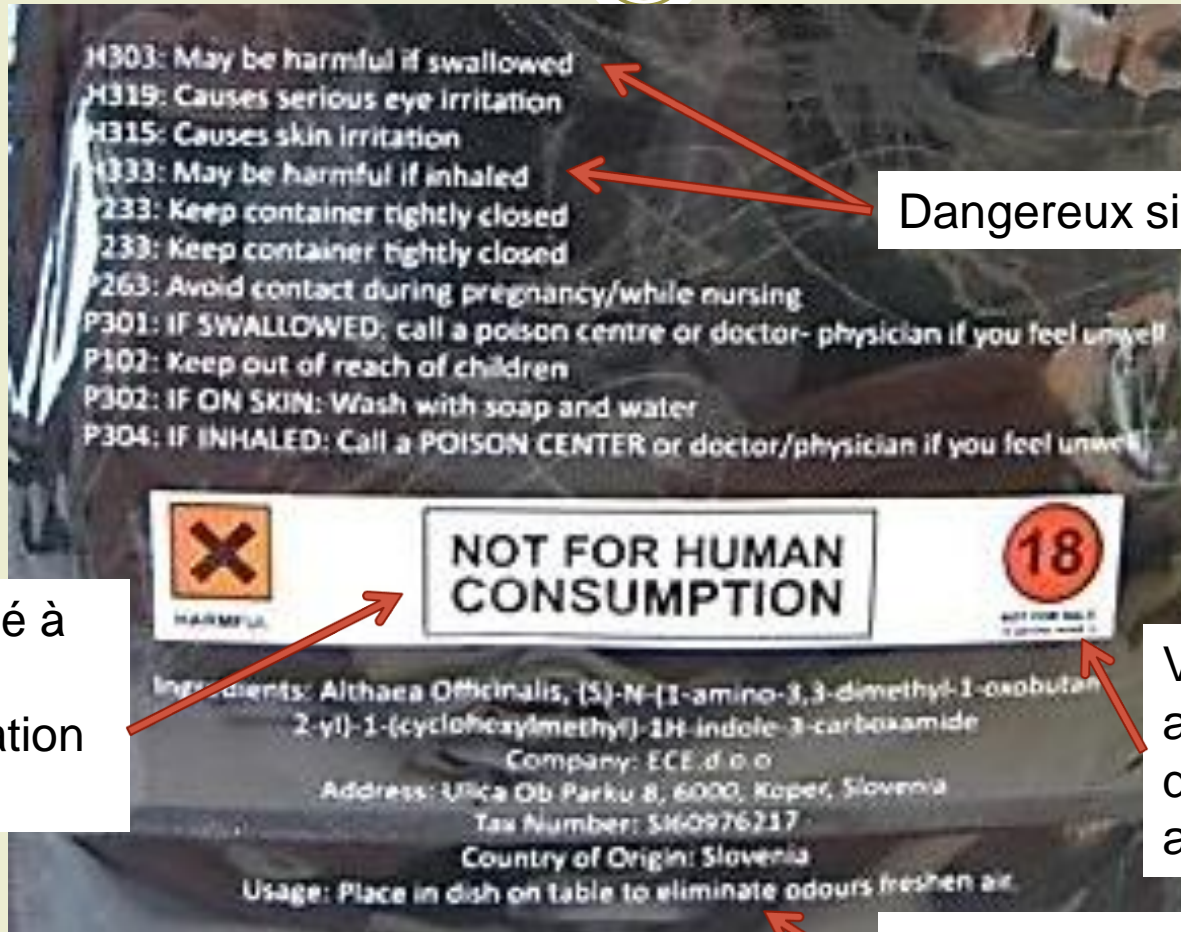


Sachet de Che Sballo (ADB-CHMICA) (recto)



Sachet de Che Sballo (ADB-CHMICA) (verso)

# Les cannabinoïdes de synthèse: présentations



Dangereux si avalé ou inhalé

Non destiné à la consommation humaine

Vente interdite aux personnes de moins de 18 ans

Déposer dans un plat sur une table pour assainir l'air

# Les cannabinoïdes de synthèse: présentations



- En réalité, ces « mélanges de plantes » sont consommés par voie fumée (seuls ou mélangés à du tabac ou du cannabis) ou en infusions.
- Le descriptif sur l'emballage ne correspond pas toujours au contenu réel.
- Un même produit acheté sur un même site Internet peut avoir des compositions différentes.

# Les cannabinoïdes de synthèse: usage, effets



- Usage récréatif à la recherche des effets du cannabis
  - ✦ Euphorie
  - ✦ Hyperesthésie
  - ✦ Relaxation

mais avec un produit « légal »

Mais

- mêmes risques qu'avec le cannabis voire risques augmentés ou supplémentaires avec certaines molécules
  - ✦ Troubles cardiovasculaires: tachycardie, vasodilatation et hypotension
  - ✦ Troubles psychiatriques, dépendance
  - ✦ Troubles rénaux (XLR-11 est néphrotoxique)
  - ✦ Troubles digestifs (nausées, vomissements, hyperémèse)

# Cannabinoïdes de synthèse: cas d'intoxications en France et en Europe



- Cas en France:
  - 8 cas d'intoxications notifiés aux Centres d'Addictovigilance de 2011 à 2013
  - Nombre certainement sous-estimé
- Cas en Europe
  - Intoxications en Belgique, Autriche, Allemagne (2 décès), Suède (4 décès)
- CNSP conseille leur classement sur la liste des Stupéfiants

## Faits marquants en Addictovigilance octobre 2014 – octobre 2015



- 13 Octobre 2014  
**Arrêté modifiant la durée maximale de prescription de la méthadone gélule**
- 17 Mars 2015  
**Classement de l'éthylphénidate sur la liste des Stupéfiants**
- 06 Avril 2015  
**Alerte sur les risques d'intoxications par PMMA**
- 19 Mai 2015  
**Classement des cannabinoïdes de synthèse sur la liste des Stupéfiants (classement par familles chimiques)**



# Les nouvelles drogues de synthèse (N.D.S.)



Cannabinoïdes  
de synthèse

Méthoxétamine  
(MXE)

Phényléthylamines  
(amphétamines  
substituées,  
2C-E...)

Cathinones de  
synthèse  
(« Flakka »...)

Pipérazines  
(mCPP...)

# Les nouvelles drogues de synthèse (N.D.S.)



- Effets similaires à une drogue connue
  - mais bénéficiant du statut de substance « non-illégale »
  - plus faciles à trouver (Internet, pas besoin d'avoir de contact avec un dealer)
- Les « posologies », les effets, la toxicité sont mal connus

Numéro spécial de la revue *Thérapie* consacré à l'Addictovigilance (mars – avril 2015)

[www.journal-therapie.org](http://www.journal-therapie.org)



# Actualités en Addictovigilance



Cahier du Conseil de l'Ordre  
des Pharmaciens (avril 2015)

# Conclusion



Substances ?  
Effets ?  
...

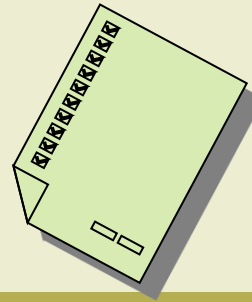


Professionnels de  
santé



Centres  
d'Addictovigilance

Informations



# Conclusion



*Epidémiologie?  
Gravité?  
...*



Professionnels de  
santé



Centres  
d'Addictovigilance

Notifications

# Conclusion



Professionnels de  
santé



Centres  
d'Addictovigilance



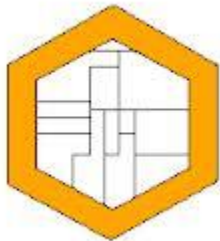
Meilleure connaissance des  
produits  
Décisions pour la protection de la  
santé publique

# Quizz: réponses



1. La durée maximale de prescription de la méthadone gélule est de 28 jours  
 Vrai       Faux
2. L'éthylphénidate est un médicament  
 Vrai       Faux
3. L'AKB-48 est  
 une nouvelle drogue de synthèse  
 extrait du cannabis  
 un groupe pop

# Merci de votre attention



Centre d'Évaluation et d'Information sur la  
Pharmacodépendance - Addictovigilance  
C.E.I.P. – A du Nord - Pas-de-Calais

[pharmacodependance@chru-lille.fr](mailto:pharmacodependance@chru-lille.fr)

Tél.: 03 20 44 68 64