



Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France

Actualités en Addictovigilance

8^e Journée Régionale
de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

Mardi 09 octobre 2018

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 et du tabac.

Les 13 Centres d'Addictovigilance

- informent les professionnels de santé
- recueillent les données apportées par les professionnels de santé (notifications)
- réalisent des enquêtes épidémiologiques
- et évaluent le potentiel d'abus et de dépendance de ces substances psycho-actives.

Ces données permettent à la **Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes** de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

- d'évaluer les risques pour la santé publique,
- et de proposer au Ministère chargé de la Santé, des mesures à prendre.

Faits marquants en Addictovigilance

Octobre 2017 – Septembre 2018

- Détournement d'usage du tropicamide
MYDRIATICUM[®]



Détournement d'usage du tropicamide

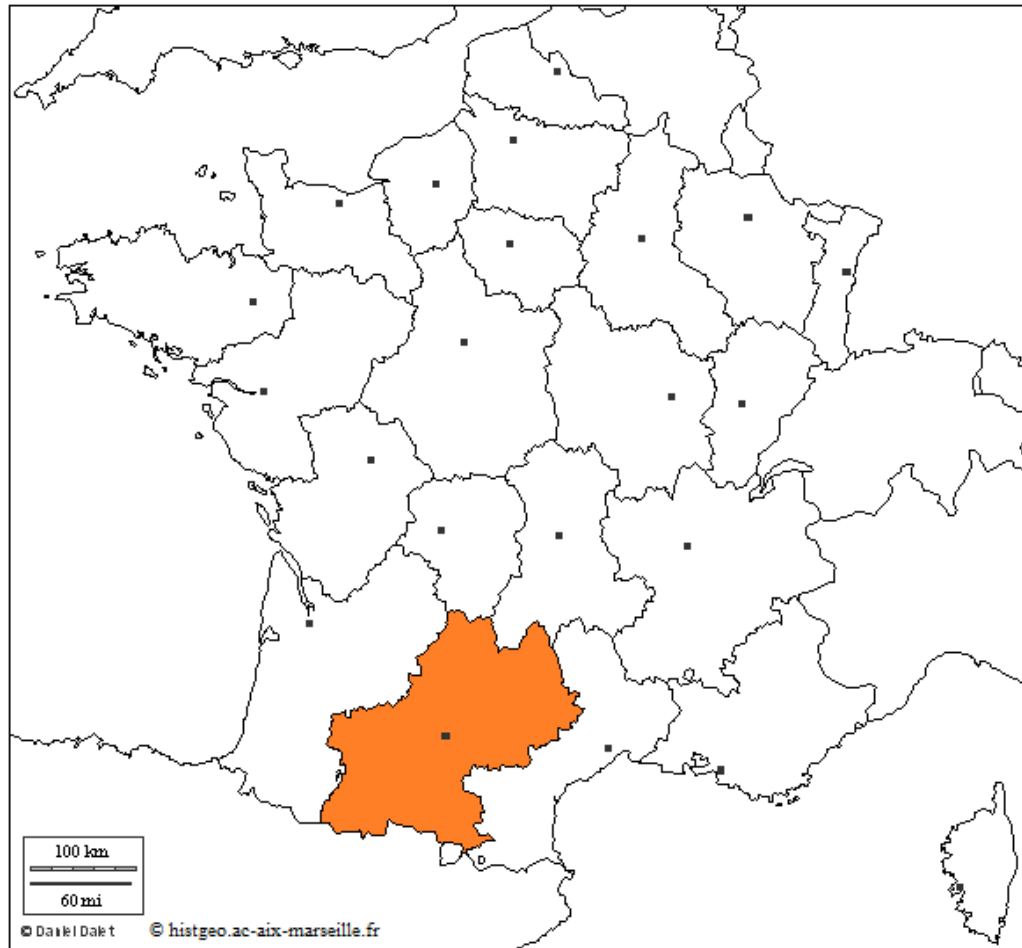
- En 2014, des officines de la région de Toulouse signalent à leur centre d'Addictovigilance, des demandes suspectes d'un collyre : MYDRIATICUM[®] contenant du tropicamide.
- Tous les demandeurs sont des hommes à l'accent d'Europe de l'Est.
- Les critères de suspicion sont :
 - Demandes sans prescription (alors que ce médicament est sur la liste 1)
 - Prescriptions falsifiées
 - Demandes simultanées de kits Stéribox[®] (matériel d'injection) ou de prégabaline LYRICA[®] (connue pour être détournée pour ses effets euphorisants)
 - Prétexte de rupture de stocks dans le pays d'origine.

Détournement d'usage du tropicamide au niveau international

- Il existe un mésusage par voie intra-veineuse du tropicamide décrit depuis quelques années en Russie, au Kazakhstan et en Turquie.
- En 2013, des officines italiennes signalent une augmentation anormale des ventes de ce médicament à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT).

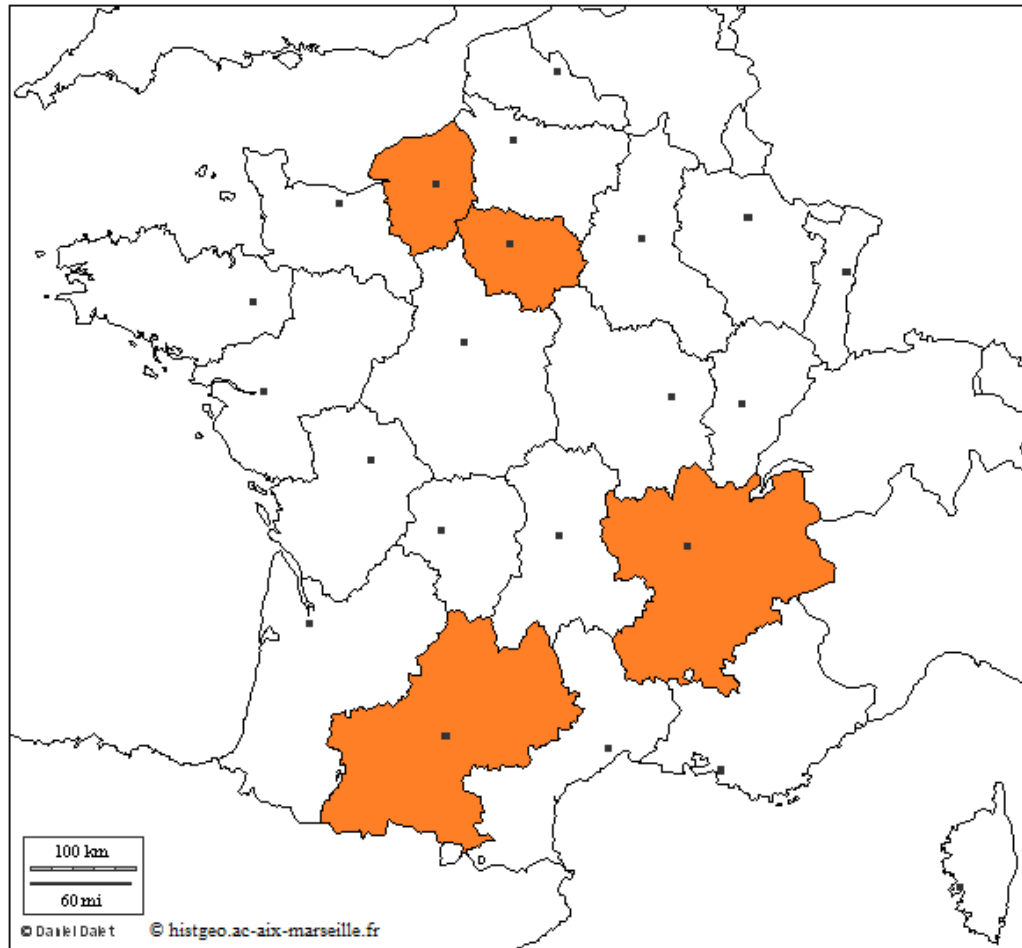
En France, en 2014

Demandes
suspectes de
tropicamide
signalées :
Midi-Pyrénées



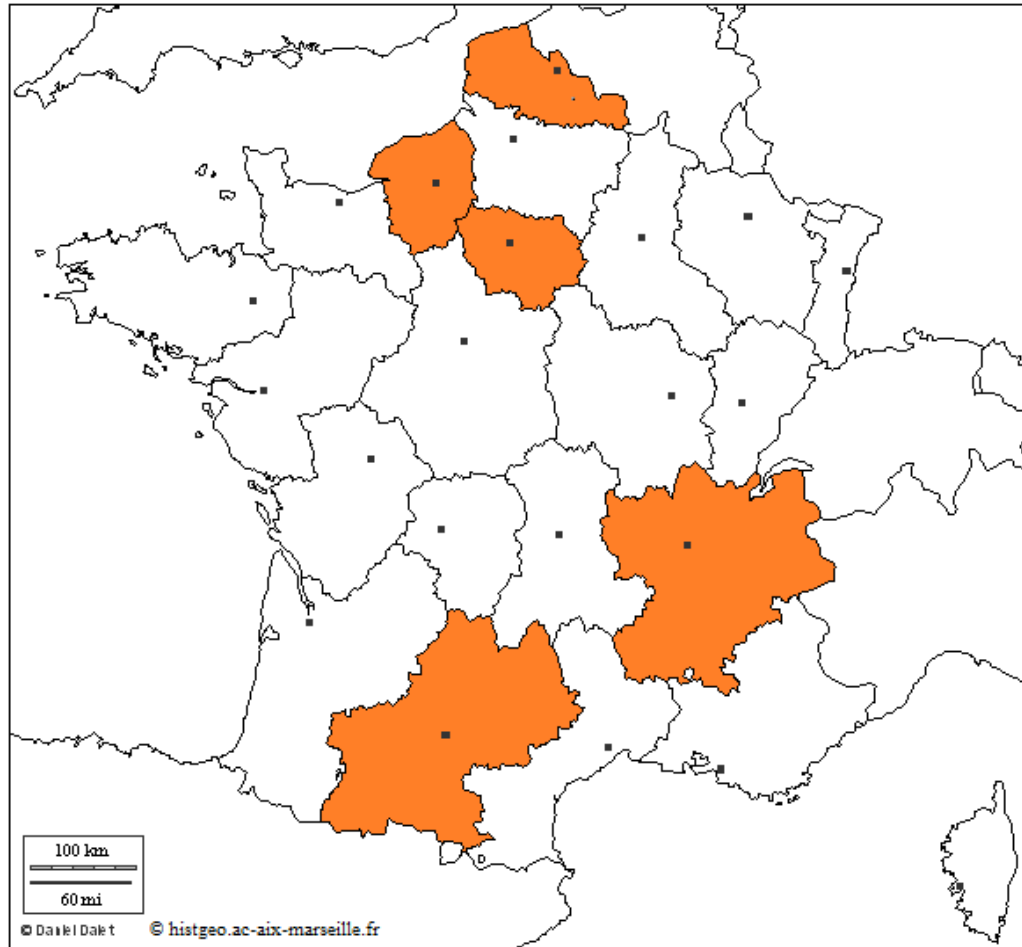
2015 - 2016

Demandes
suspectes de
tropicamide
signalées :
Rhône-Alpes



2017

Demandes
suspectes de
tropicamide
signalées :
Nord-Pas-de-
Calais



Les collyres MYDRIATICUM®

- Existent sous deux présentations, toutes deux inscrites sur la liste 1
 - Flacon unidose de 0,4 ml
 - Flacon multidose de 10 ml : celui qui est exclusivement recherché

Le tropicamide

- Dérivé anticholinergique de synthèse, proche de l'atropine
- Indications : utilisé par **voie oculaire**, pour l'obtention d'une mydriase en pré-opératoire ou en préparation d'un examen de type examen du fond d'œil.
- Effets indésirables atropiniques pouvant être observés même aux doses thérapeutiques par passage dans la circulation générale :
 - Tachycardie
 - Rougeur du visage
 - Hyperthermie
 - Sécheresse buccale
 - Troubles neurologiques : agitation ou somnolence brutale, confusion, convulsions, hallucinations
- A doses plus élevées :
 - Troubles du rythme cardiaque
 - Délire
 - Coma



Réseau d'Addictovigilance

Le mésusage

- Injection par voie intra-veineuse
- Doses importantes
- Consommateurs d'héroïne
- Effets recherchés déclarés par les consommateurs :
 - Euphorie
 - Renforcement des effets de l'héroïne si injectés en même temps
 - Réduction des signes de sevrage opiacé (usage en l'absence d'héroïne)
 - Hallucinations

Risques du mésusage

- Intoxication aiguë
- Intoxication chronique : apparition de troubles psychotiques et d'une toxicité cardio-vasculaire
- Complications infectieuses

Des interrogations

- Mécanisme d'action pharmacologique mal connu
 - Ce phénomène reste-t-il limité à certains usagers ou touchera-t-il d'autres consommateurs ?
 - Une dépendance au tropicamide seul peut-elle survenir ?
- Nécessité de poursuivre le suivi de la molécule

Faits marquants en Addictovigilance

Octobre 2017 – Septembre 2018

- Détournement d'usage du tropicamide
MYDRIATICUM[®]
- Cannabis « thérapeutique »

Les boutiques de CBD

- Au mois de mai, ouverture des plusieurs boutiques de CBD ou cannabis « légal » dans la région et en France

Cas notifiés au Centre d'Addictovigilance

- Effets indésirables suite à la consommation d'un complément alimentaire
- Questions posées par des patients
- Cas de sevrage en traitement antalgique remplacé par du cannabis

Quels produits ?

- Produits présentés comme étant à base de « cannabis light » ou « Cannabis à cannabidiol (CBD) et sans THC »
- Sous forme de
 - Plantes sèches pour infusion
 - E-liquides pour cigarettes électroniques
 - Pommades...
- Ces produits auraient des effets bénéfiques sur
 - Les douleurs
 - L'arthrose
 - L'anxiété
 - L'asthme
 - La maladie de Crohn...
- Ils sont qualifiés de « légaux » et de « dépourvus d'effets psychotropes » car « contenant moins de 0,2 % de THC »

Quelques rappels sur le chanvre ou *Cannabis sativa*

Contient plus de 400 molécules

- Dérivés terpéniques (odeur)
- Flavonoïdes
- Saponosides
- Acides gras
- Et plus de 120 phytocannabinoïdes, spécifiques du chanvre
 - dont le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)
 - Aux propriétés psychotropes
 - classé « stupéfiant »
 - et le cannabidiol (CBD).
- Les taux de THC et de CBD sont variables selon
 - les variétés,
 - les conditions de culture,
 - et les parties de la plante
 - Herbe (= feuilles + fleurs) 5-15 % de THC
 - Résine 10-30 % de THC
 - les conditions et la durée du stockage

Réglementation actuelle en France

Point d'information DGS – MILDECA – ANSM juin 2018

Code de la Santé Publique Article R5132-86

- I. 1° Cannabis, produits qui en contiennent ou ceux obtenus à partir du cannabis sont classés sur la liste des Stupéfiants
- → Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi.

- I. 2° Les THC sont également classés Stupéfiants
- → La présence de THC **quel que soit son taux** dans les produits finis est interdite
- Le CBD pur n'est pas réglementé cependant en tant qu'extrait du chanvre, il est considéré comme produit stupéfiant.
- Le comité d'experts en pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé réuni en juin 2018, indique que le CBD pur n'a pas de potentiel d'abus ou de dépendance avéré. L'OMS propose de ne pas réglementer cette molécule pure au potentiel thérapeutique prometteur.

Réglementation actuelle en France (2)

Code de la Santé Publique Article R5132-86

- II. Dérogation aux dispositions du I. pour les variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes

Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis

- Certaines variétés dépourvues de propriétés stupéfiantes, peuvent être utilisées à des fins industrielles ou commerciales sous trois conditions cumulatives
 - plants contenant moins de 0,2 % de THC (méthodes de dosage décrites dans l'arrêté)
 - et faisant partie de la liste publiée au Journal Officiel, des variétés autorisées par arrêtés conjoints des ministères chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Industrie et des Douanes.
 - pour un usage industriel des **fibres** (papier, bâtiment, textile) ou des **graines** ou chènevis (agro-alimentaire, cosmétiques).
- L'utilisation et la commercialisation de fleurs ou de feuilles de chanvre, ou de produits obtenus à partir de ces parties de la plante, ne sont pas autorisées, quelle que soit la variété.

Réglementation actuelle en France (3)

Code de la Santé Publique Article R5132-86

- III. Dérogation également pour les médicaments dérivés du cannabis ayant une AMM/ATU en France
 - SATIVEX[®] solution pour pulvérisation buccale
 - extraits standardisés de fleurs et feuilles de cannabis correspondant à 27 mg/ml de delta-9-THC et 25 mg /ml de cannabidiol
 - AMM 08/01/2014 dans spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques
 - prescription initiale par neurologues hospitaliers et médecins de rééducation hospitaliers
 - délivrance en ville mais pas encore commercialisé faute d'une entente sur le prix de vente
 - EPIDIOLEX[®] solution orale de CBD
 - ATU dans certaines formes d'épilepsie (Lennox-Gastaut et Dravet)
 - MARINOL[®] capsules molles de dronabinol = delta 9-THC de synthèse
 - ATU dans : nausées et vomissements liés aux chimiothérapies anticancéreuses, douleurs neuropathiques non soulagées par les autres traitements, anorexie chez le patient VIH.



Aucune vertu thérapeutique ne peut être revendiquée notamment par les fabricants ou les vendeurs de produits contenant du CBD.

Intérêt thérapeutique du cannabis

- Nombreux essais cliniques en cours
 - Entre autres, en Neurologie : épilepsie, sclérose en plaques
 - En Oncologie
 - Dans le traitement des douleurs
- De nombreuses questions
 - Quelles doses utiliser ?
 - Faut-il utiliser le CBD pur ou la plante entière ?
 - Comment garantir la qualité des plants ? (présence de pesticides, de moisissures...)
 - Quelles modalités de mise à disposition du cannabis dans le cadre d'une utilisation médicale ?

ANSM Création d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire le 10/09/2018 portant sur « *l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France* »
Première réunion courant octobre 2018 et premières conclusions en fin d'année.

OMS Comité d'experts de la pharmacodépendance se réunit à nouveau en Novembre 2018.

Protoxyde d'azote



Protoxyde d'azote N₂O : un gaz, deux usages, deux statuts

MEOPA

- Mélange équimoléculaire oxygène – protoxyde d'azote (KALINOX[®], ANTASOL[®], ENTONOX[®], OXYNOX[®])
- Usage médical
- Indications : analgésie de courte durée en particulier dans les actes douloureux (soins dentaires, petite chirurgie) chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois
- Médicament de liste 1 soumis en partie la législation des produits stupéfiants (stockage sécurisé, déclaration obligatoire des cas de vols de bouteilles)
- Usage hospitalier ou usage professionnel
- Plan de gestion des risques en PV et AV

N₂O industriel

- Gaz pur
- Usages variés
 - dans l'industrie chimique
 - comburant dans l'aérospatiale
 - gaz propulseur dans des cartouches (crème Chantilly, bombe nettoyante pour ordinateur...)
- Pas de statut particulier
- En vente libre en grande surface ou sur internet
- Accès facile, peu coûteux
- Semble inoffensif

Modes de consommation détournée

- « Gaz hilarant »
- Usage détourné du MEOPA existe depuis longtemps (cas signalés aux Centres d'Addictovigilance et aux Centres Anti-Poison dès 1996)
- Ces consommations concernaient des bouteilles de MEOPA et seraient en diminution selon l'OFDT
- En revanche, augmentation des consommations de N₂O pur
- Semble se banaliser et s'étendre

Effets recherchés

Presqu'instantanés

- Euphorie
- Rires incontrôlables
- Voix grave
- Distorsions visuelles, auditives

Durant quelques minutes

Semble festif et sans danger

Effets indésirables et risques

- Gelures du nez, des lèvres, des cordes vocales si inhalation directe
- Nausées, vomissements surtout en association avec éthanol
- Céphalées
- Conduites à risque, accidents (risque augmenté si consommation au volant)
- Hypoxie et risques cardio-vasculaires
- Anoxie
- Révélation d'un pneumothorax
- Un décès en mai 2018

Si usage chronique, répété ou prolongé

- Carence en vitamine B₁₂ se manifestant par
 - des troubles neurologiques (fourmillements des doigts, des orteils)
 - des anémies.
- Possibilité d'entraîner une pharmacodépendance évoquée : effets rapides mais brefs incitent à renouveler les prises

Autres actualités en bref

- Depuis le 1^{er} janvier 2018, suite à la modification des régions, le CEIP de Lille devient le Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France :
- Nord
- Pas-de-Calais
- Aisne
- Oise
- Somme

Les *Brèves de Pharmacovigilance* et l'*AVIS (AddictoVigilance InfoS)* fusionnent en une publication commune :
les *Brèves de Pharmacosurveillance.*

Pour toute question :



Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France

1 place de Verdun

Service de Pharmacologie - Faculté de Médecine Pôle Recherche
59037 LILLE CEDEX

- pharmacodependance@chru-lille.fr
- Tél.: **03 20 44 68 64** ou **03 20 96 18 18**
- Fax.: **03 20 44 56 87**