

---

## **Retour sur la séance du 30 juin 2016 de la Commission des stupéfiants et psychotropes**

---

### **« Cannabinoïdes de synthèse » : Résultats de l'enquête d'addictovigilance et classement sur la liste des stupéfiants**

---

Les premiers cannabinoïdes de synthèse (CS) identifiés ont été classés comme stupéfiants en France en février 2009. En mai 2015, un arrêté dit « générique » a classé comme stupéfiants les substances appartenant aux classes chimiques suivantes : Naphtoylindoles, Naphtylméthylindoles, Naphtoylpyrroles, Naphtylidèneindènes et Naphtylméthylindènes, Phénylacétylindoles, Cyclohexylphénols, Benzoylindoles ainsi que les 3 substances suivantes : HU-210, HU-243 et 5-Fluoro-UR-144 (ou XLR-11).

Le nombre de cannabinoïdes circulant dans l'Union européenne est croissant depuis 2009. De même, le nombre de substances identifiées lors des saisies douanières (source Observatoire européen des drogues et toxicomanies) augmente régulièrement : 60 en 2012, 80 en 2013, plus de 150 au 6 novembre 2015.

Selon les sources disponibles et la classe d'âge étudiée, on peut estimer que l'usage de cannabinoïdes de synthèse en Europe touche vraisemblablement entre 2 et 3 % de la population. En France, d'après le Baromètre santé INPES 2014 sur un échantillon de 13 039 sujets, 1,7% de la population 17-64 ans déclare avoir consommé une fois du « cannabis de synthèse ».

Les effets non recherchés ressentis par les usagers sont décrits dans la littérature scientifique et profane (forums Internet) ainsi que les cas rapportés au réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP). Il s'agit le plus fréquemment d'effets neurologiques et neuromusculaires (agitation, convulsions, somnolence, vertiges, paresthésies, ralentissement psychomoteur) cardiovasculaires (tachycardie/palpitations, hypertension, plus rarement bradycardie, hypotension) et psychiatriques (troubles psychotiques, paranoïa, confusion, anxiété, amnésie, parfois insomnie, humeur dépressive). Des cas de tolérance, de dépendance et de signes de sevrage sont également décrits. La littérature étrangère rapporte aussi des cas de décès par mort subite.

Le nombre de cas recensés par les CEIP a augmenté depuis 2011 passant de 11 entre 2011 et 2012 à 20 entre 2013 et 2014. Aucun cas de décès impliquant un CS n'a été rapporté en France.

Que ce soit dans les saisies douanières ou les cas rapportés, les identifiées depuis 2013 appartiennent à de nouvelles classes chimiques, ne répondant pas au classement actuel des cannabinoïdes de synthèse comme stupéfiants (Arrêté du 19 mai 2015).

En conséquence, après avoir entendu les résultats de l'enquête actualisée d'addictovigilance Et en raison notamment du risque grave pour la santé publique que présentent les cannabinoïdes de synthèse et en l'absence d'usage médical identifié, la Commission des stupéfiants et psychotropes a rendu un avis favorable à l'inscription de 12 familles chimiques ainsi que 10 nouvelles substances sur la liste des stupéfiants.

### **Oxybate de sodium (Xyrem® 500 mg/ml, solution buvable) : Bilan du suivi d'addictovigilance et Demande de modification du circuit de distribution**

---

Le Xyrem® 500 mg/ml (oxybate de sodium en solution buvable),, dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2005 et est commercialisé en France depuis octobre 2006 dans la narcolepsie avec cataplexie.

L'oxybate de sodium est un stupéfiant ayant un potentiel d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné important. Le Xyremest ainsi soumis à une prescription médicale restreinte : prescription annuelle par un neurologue ou un médecin travaillant dans un centre du sommeil ; renouvellement par tout médecin.

Depuis sa commercialisation en France, la mise à disposition de Xyrem® est conditionnée par un circuit de distribution spécifique par les pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées à rétrocéder afin d'en renforcer sa sécurité.

Le suivi national d'addictovigilance, en place depuis la commercialisation de la spécialité, n'a pas mis en évidence de cas d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage ou d'usage détourné lié à son usage dans les conditions actuelles de prescription, de délivrance, de distribution et d'utilisation (y compris malgré les modifications apportées depuis 2008).

Ces données d'addictovigilance, sont présentées ce jour à la Commission des stupéfiants et psychotropes.

Le laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché souhaite aujourd'hui une dispensation de sa spécialité Xyrem® par les pharmacies de ville afin de faciliter l'accès au traitement pour les patients.

Afin d'améliorer son accès pour les patients et en l'absence de cas d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage ou d'usage détourné dans les conditions actuelles de dispensation, la Commission des stupéfiants et psychotropes a rendu un avis favorable à la modification du circuit de distribution de la spécialité Xyrem® : dispensation par les officines de ville sous réserve que le suivi national d'addictovigilance soit maintenu.

## **Résultats des enquêtes OPPIDUM 2015 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et OPEMA 2015 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)**

---

Le réseau d'addictovigilance réalise chaque année deux enquêtes de surveillance et de veille sanitaire sur les Substances Psychoactives (SPA) : le dispositif OPEMA mené auprès de patients dépendants suivis en médecine ambulatoire et le dispositif OPPIDUM mené auprès de patients dépendants suivis par des structures spécialisées dans la prise en charge des addictions. Chacun des 13 Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) recrute sur son territoire les médecins généralistes/structures participants à chacune des enquêtes et les coordonne localement.

Ces deux enquêtes sont pilotées par le CEIP PACA\_Corse.

OPEMA est une enquête pharmaco-épidémiologique transversale, annuelle, multicentrique, nationale en place depuis 2008. Les médecins généralistes participant incluent tout patient vu en consultation pour un motif lié à un abus ou une dépendance, durant la période de l'enquête, et/ou présentant des signes d'abus ou de dépendance à un produit illicite, à un médicament psychotrope ou traité par médicament de substitution aux opiacés (MSO).

Le dispositif OPEMA a pour objectifs d'améliorer les connaissances et le suivi des sujets usagers de substances psychoactives pris en charge en médecine ambulatoire, et particulièrement sur leurs caractéristiques sociodémographiques, leur état de santé et leurs consommations actuelles de SPA.

OPPIDUM est une enquête pharmaco-épidémiologique transversale, annuelle et nationale en place depuis 1995. Elle permet de recueillir, grâce à un réseau de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions, des informations sur les modalités de consommation des SPA prises la semaine précédant l'enquête (ou l'incarcération pour les centres en milieu carcéral) par les patients présentant un abus, une dépendance, ou traités par médicament de substitution aux opioïdes (MSO).

Le dispositif OPPIDUM a notamment pour objectifs de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des personnes dépendantes et de contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des SPA.

Ces deux dispositifs sont complémentaires et participent au système d'alerte et de veille sanitaire efficace sur l'utilisation et le détournement des psychotropes. Ils permettent également de documenter les nouveaux comportements à risques.

Les résultats des enquêtes 2015 ont été présentés à la Commission des stupéfiants et psychotropes.

### **OPEMA**

Les principaux faits marquants sont : 1) une tendance à l'augmentation de la proportion de sujets utilisateurs de la voie IV et de la voie nasale ; 2) le tramadol devient l'opiacé hors TSO le plus consommé dont la majorité le consomme dans le cadre d'un abus/dépendance ; 3) parmi les sujets sous protocole méthadone, la part de gélule augmente (55 %) ; 4) Parmi les sujets sous protocole BHD, la part de Subutex® augmente (65 %) et on observe une légère augmentation de la voie nasale pour la BHD (8 %) ; 5) la part de sujets consommateurs de substances illicites est la plus élevée depuis le début de l'enquête en 2008 (26 %) avec une augmentation de la part de consommateurs de cannabis (20 %) ; 6) pour la première fois, la consommation d'un Nouveau Produit de Synthèse de la famille des cathinones est rapportée dans OPEMA (une consommation de méphédronne par voie nasale chez un sujet ayant également consommé de la méthylamphétamine).

### **OPPIDUM**

Les principaux faits marquants sont : 1) augmentation de la consommation de cannabis (43 %) ; 2) parmi les SPA injectées, il y a plus d'injection de cocaïne que d'héroïne et parmi les médicaments injectés on observe une diminution de la part de la BHD (52 % en 2013, 41 % en 2014 et 38 % en 2015) et augmentation de la part de la morphine (36 % en 2013, 40 % en 2014 et 50 % en 2015) ; 3) une stabilisation de la part des génériques

de la BHD (39 % en 2015) et diminution de la part de la voie intraveineuse parmi les sujets sous protocole Subutex® (20 % en 2014 vs 10 % en 2015) ; 4) une augmentation de la part de Méthadone gélule (49,5 % en 2015), une augmentation de l'obtention illégale parmi les sujets sous protocole Méthadone (pour le sirop : 7 % en 2013, 9 % en 2014 et 9 % en 2015 ; et pour la gélule : 4 % en 2013, 5 % en 2014 et 7 % en 2015). ; 5) deux BZD représentent la moitié des BZD consommées : diazépam (26 % de la totalité des BZD) et oxazépam (24 %), la distinction entre les BZD au niveau des indicateurs de détournement est moins marquée cette année ; 6) des « signaux » à surveiller comme le Méthylphénidate, la consommation d'antalgiques opioïdes et les NPS qui sont de plus en plus décrits dans OPPIDUM.

#### **COMPARAISON DES DONNEES ISSUES DES DISPOSITIFS OPPIDUM ET OPEMA**

Les sujets inclus dans l'enquête OPEMA sont plus âgés en moyennes que ceux inclus dans l'enquête OPPIDUM (41,3 ± 12,2 ans vs 36,5 ± 9,8 ans) et les femmes y sont plus nombreuses (28 % vs 22 %). La proportion des sujets ayant un logement stable est également plus importante dans OPEMA (87 % vs 83 %). Bien que la fenêtre de temps ne soit pas la même dans OPPIDUM (recueil des consommations de la semaine précédant l'entretien), la part d'utilisateurs par voie IV dans OPEMA tend à se rapprocher de celle observée dans OPPIDUM (6 % vs 8 %). L'utilisation de la voie nasale et de la voie inhalée reste bien inférieure (respectivement 6 % et 2 % dans OPEMA vs 16 % et 7 % dans OPPIDUM).

On retrouve dans OPEMA moins de consommateurs de cannabis (20 % vs 43 %), d'héroïne (5 % vs 11 %) et de cocaïne (5 % vs 12 %).

Les sujets inclus dans OPEMA sont légèrement plus nombreux à être substitués par MSO (80 % vs 77 % dans OPPIDUM), avec une répartition différente : 53 % par BHD dans OPEMA vs 27 % dans OPPIDUM, 42 % par méthadone vs 68 %. Les sujets consommateurs de BHD ont moins utilisé la voie IV dans OPEMA que dans OPPIDUM et ont moins eu recours à l'obtention illégale. Les sujets consommateurs de méthadone ont moins eu recours à l'obtention illégale et ont généralement moins consommé d'héroïne.

*Les avis rendus par les Commissions consultatives de l'ANSM constituent un des éléments pris en compte dans la décision du Directeur général de l'ANSM. Les avis des Commissions ne préjugent pas des décisions de l'ANSM. Ce texte est un relevé des principales conclusions des dossiers inscrits à l'ordre du jour et ne constitue pas le compte rendu de la séance qui sera publié prochainement.*