

CT022014023  
8 avril 2014  
Direction NEURHO  
Pôle Stupéfiants et Psychotropes  
Marie-Anne COURNE

## Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022014023

Séance du 3 avril 2014 de 10h à 17h en salle A014

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"/>
Claude-Elisabeth BARJOUX	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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques DESCOTES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	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"/>
Marie-Christine PERAULT- POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François CHAVANT	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Nicolas GLASSER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romain DE-ROECH	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Equipe Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<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 3 avril 2014.

## Glossaire

<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>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 socio-démographiques 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>OPPIDUM</b>	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation. 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

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 13 février 2014 (CT022014013)	Adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
2.1	Etude d'impact des mesures prises sur le clonazépam	Pour avis
2.2	Potentiel d'abus et de pharmacodépendance des substances volatiles	Pour avis
2.3	Point sur les risques liés à la prise de cocaïne-lévamisole	Pour avis

#### 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 13 février 2014 (CT022014013)</b>
Direction en charge du dossier	<b>Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>
<p>Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 13 février 2014 (CT022014013) a été adopté avec les modifications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajout d'un glossaire</li> <li>- Page 9 : « Les résultats de cette 13<sup>ème</sup> enquête montrent un meilleur respect des règles de prescription des antalgiques stupéfiants par les médecins et une diminution des indications hors AMM pour le fentanyl d'action rapide recensées dans l'enquête ASOS. Cette tendance doit être confortée par le suivi national des fentanyl à action rapide. »</li> <li>- Page 19 : Ajout de « L'ensemble du réseau national des CEIP est favorable à un partage collectif de l'enveloppe supplémentaire dans la mesure où tous contribuent à l'animation de leurs réseaux de professionnels au sein de leur territoire, aux échanges avec eux, facilitant ainsi leur participation active à tous les outils pharmacologiques et pharmaco-épidémiologiques du réseau. »</li> </ul>	

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>2.1.</b>	<b>Etude d'impact des mesures prises sur le clonazépam</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, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Marseille

Le clonazépam est indiqué dans le traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique et dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique (forme injectable).

L'usage abusif ou détourné du clonazépam a été mis en évidence pour la première fois par une enquête réalisée par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Provence Alpes Cote d'Azur (PACA) Corse entre 1998 et 2004. Depuis, le clonazépam fait l'objet d'une surveillance renforcée d'addictovigilance.

Les différentes enquêtes ont montré : une augmentation importante de la prescription du clonazépam hors AMM, l'apparition de la prescription de clonazépam par des psychiatres en remplacement du flunitrazépam, un usage détourné du clonazépam chez les usagers de drogues et dans le cadre de la soumission chimique, l'existence d'un trafic vers les pays du Maghreb (enquête de 2011). Compte tenu de ces données, plusieurs mesures ont été proposées par la Commission Nationale Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) et la commission d'AMM (2007, 2010, 2011) :

- 2008 : réduction de la taille du conditionnement, modèle unitaire hospitalier, lettre aux prescripteurs, ajout d'un colorant à la solution buvable, mise en place d'un **Plan de Gestion de Risque (PGR)**
- 2010 : limitation de la durée de prescription à **12 semaines**
- 2011 : modification des conditions de prescriptions et de délivrance (CPD) : prescription des formes orales sur **ordonnance sécurisée** (arrêté du 24 août 2011) ; **Prescription initiale annuelle des formes orales de clonazépam restreinte aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres**. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin (15 mars 2012).

L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance porte sur la période allant de janvier 2010 à décembre 2013. Elle a pour objectif d'évaluer l'impact des mesures prises sur le clonazépam :

- sur l'abus et le détournement du clonazépam ;
- sur le nombre de consommateurs de clonazépam, le respect des CPD, l'usage hors AMM, les modalités d'arrêt.

## **I. Résultats de l'enquête d'addictovigilance**

### **1. Chiffres de vente - Données d'exposition**

*Donnée de vente du Rivotril*

Depuis 2006, les chiffres de vente semblent se stabiliser puis ont diminué à partir de 2011 (diminution de 73 % du nombre total de « defined daily dose » (DDD) entre 2010 et 2012). En 2010, parmi l'ensemble des DDD, la part de la forme buvable est de 63 % (37 % pour la forme comprimé) alors qu'elle est de 56 % en 2012 (44 % pour la forme comprimé).

### **2. Données en France (du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2013)**

#### **• Cas notifiés aux CEIP**

Entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2013, le réseau des CEIP a recueilli 124 notifications spontanées (NotS) (55 en 2011, 48 en 2012 et 21 en 2013).

Ces notifications concernent 93 hommes (75 %) et 31 femmes (25 %). L'âge moyen des sujets était de 36±13 ans (de 15 à 79 ans). Lorsque la forme galénique est précisée, il s'agit dans 53 cas de la forme

comprimé, dans 31 cas de la solution buvable et dans 1 cas des 2 formes.

Dans au moins 45 cas, le clonazépam est consommé dans le cadre d'un abus. Les effets cliniques notifiés liés à cet abus sont un abcès lié à l'injection, une ébriété, une somnolence, des troubles du comportement, des traumatismes, une désorientation.

Concernant les modes d'obtention, dans 38 cas le clonazépam est obtenu par prescription et dans au moins 57 cas, il est obtenu illégalement/revendu.

Dans au moins 23 cas, il y a notion de syndrome de sevrage/tentative de sevrage. Les modalités d'arrêt sont soit un arrêt brutal, soit une diminution progressive. Dans certains cas, il y a eu un report soit vers une autre BZD (diazépam, oxazépam ou prazépam) soit vers l'amitriptyline (2 fois mais échec et retour au clonazépam). Les signes de sevrage notifiés surviennent le plus souvent à la suite d'un arrêt brutal et sont : convulsion, angoisse, confusion, délire, idée noire, myalgie, hallucination.

Certaines notifications sont en lien avec un usage hors AMM avec consommation de clonazépam à des fins anxiolytique, hypnotique ou antalgique.

- **Concernant la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)**

Parmi les cas enregistrés dans la BNPV, 19 cas d'abus et/ou de pharmacodépendance et/ou de syndrome de sevrage ont été retenus. Ils concernent 10 hommes et 9 femmes, d'âge moyen 61±24 ans (de 16 à 99 ans). 4 cas concernent un abus de clonazépam, 10 cas un syndrome de sevrage, 2 cas une suspicion de syndrome de sevrage, 1 cas un sevrage ayant nécessité une hospitalisation et 2 cas un abus et un sevrage/syndrome de sevrage. Parmi les 15 cas en lien avec un sevrage/syndrome de sevrage, l'âge moyen des sujets est de 70 ± 16 ans (de 39 à 99 ans).

- **Cas notifiés au laboratoire**

48 cas ont été inclus. Les cas concernent 29 femmes et 16 hommes, d'âge moyen 52±15 ans (de 18 à 84 ans). Dans 33 cas, il s'agit de la forme buvable et dans 8 cas, la forme comprimé. Les indications de clonazépam sont variées (insomnie, douleurs, acouphènes, anxiété...) avec une consommation ancienne 11±7 ans (de 9 mois à 30 ans) et des doses qui sont relativement faibles.

Dans 39 cas, ils concernent un sevrage/syndrome de sevrage. Dans 13 cas, il est précisé que le sujet est dépendant (dont 9 cas avec tentative de sevrage/syndrome de sevrage). Dans 5 cas, il s'agit d'un abus de clonazépam et dans 1 cas d'une soumission chimique.

### **3. Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance (2010-2012)**

- **Enquête OSIAP** (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Pharmacodépendance)

La part du clonazépam parmi les ordonnances falsifiées a diminué à partir de 2010, alors que la part d'autres benzodiazépines a augmentée (ex : zolpidem, zopiclone).

La fréquence d'ordonnances émanant d'un médecin étranger a très fortement diminué en 2012 (n=1) par rapport à 2011 (n=21).

- **Données OPPIDUM** (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Le nombre de consommateurs de clonazépam a diminué en 2012 : 2,8 % des sujets inclus en 2010, 2,3 % en 2011 et 0,8 % en 2012.

Le panorama d'usage des benzodiazépines (BZD) a changé:

- diminution de la consommation de flunitrazépam (depuis 2000) :
- diminution de la consommation de clonazépam (depuis 2011) ;
- augmentation progressive de la consommation de diazépam et d'oxazépam (depuis plusieurs années)

En 2012, le clonazépam a, pour la première fois, les indicateurs de détournement les plus importants, et plus importants que ceux du flunitrazépam. Les indicateurs de détournement d'usage retenus sont une posologie supérieure à 2 fois celle recommandée dans l'AMM, la souffrance à l'arrêt, l'abus ou la dépendance, l'obtention illégale et la prise concomitante d'alcool.

On retrouve une certaine analogie avec le flunitrazépam au moment des modifications de ses CPD en 2001.

- **Données OPEMA** (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire)

Le nombre de consommateurs de clonazépam a diminué : 1,9 % en 2010, 1,5 % en 2012 à 0,3 % (n=4) en 2013. Le clonazépam est, en 2013, la 12ème benzodiazépine consommée (vs 8ème en 2012).

- **Enquête DRAMES** (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Parmi l'ensemble des 1029 fiches DRAMES (reçues entre 2010 et début 2013), le clonazépam et/ou le 7-NH2-clonazépam ont été identifiés dans le sang de 24 sujets décédés. Cependant, aucun décès n'a été imputé au seul clonazépam.

- **Enquête nationale sur la SOUMISSION CHIMIQUE**

La part du clonazépam parmi les cas de soumission chimique vraisemblable (SCV) est de 19 % en 2010, 24 % en 2011 et 14 % en 2012. En 2012, la part du clonazépam est la même que celle du zolpidem et du bromazépam.

#### **4. Autres données d'intérêt**

- **Données de l'assurance maladie**

- *Médicaments remboursés au cours des années 2008 à 2012* (Base MEDIC'AM) (Régime Général - Hors Sections Locales Mutualistes (SLM) – Métropole, soit 77 % de la population)

En 2012, le nombre total de DDD remboursée par le Régime général, hors SLM représente 72 % du nombre total de DDD vendu en officine.

- *Analyse de l'EGB* (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires)

Le nombre d'utilisateurs prévalents et de nouveaux utilisateurs en France estimé à partir des données de l'EGB est stable depuis août 2012.

En 2012, l'âge médian des consommateurs de clonazépam est de 60 ans, 62 % sont des femmes. La part des sujets âgés (> à 65 ans) est de 36,4 %. La proportion d'utilisateurs de clonazépam chute entre 2007 et 2012 pour toutes les tranches d'âge. Une diminution de 70 à 80 % est homogène selon le sexe et l'âge et est observée entre 2011 et 2012.

Depuis les modifications des CPD, le nombre total de prescriptions par les neurologues augmente. Néanmoins, il existe toujours des primoprescriptions par des médecins généralistes (46,4 % pour le secteur libéral qui représente 64 % des primoprescriptions). Parmi les sujets ayant arrêté le clonazépam, la proportion d'utilisateurs qui reprennent une benzodiazépine (BZD) augmente légèrement. Il n'est pas observé de report franc du clonazépam après son arrêt vers une autre benzodiazépine. Le report, limité, se ferait vers une BZD hypnotique.

- *Analyse régionale (PACA-Corse et Rhône-Alpes)*

L'indicateur de polyprescription (IPP) a diminué, passant de 1,7% en 2008 à 1,0% en 2012. L'IPP est plus important avec la forme comprimé que la forme buvable. De 2010 à 2012, le clonazépam est passé de la 5<sup>ème</sup> BZD ayant l'IPP le plus élevé (1,6 %) à la 10<sup>ème</sup> BZD (1 %).

La proportion de sujets ayant un comportement « déviant » parmi l'ensemble des sujets ayant eu au moins une délivrance de clonazépam est restée stable de 2008 à 2011 (1 %) puis a diminué en 2012 (0,5 %). Le comportement déviant est plus important en régions PACA-Corse.

- **Données de prescription (données IMS-EPPM) (enquête permanente des prescriptions médicales)**

Sur trois périodes sélectionnées (période 1 de septembre 2010 à mai 2011, période 2 de septembre 2011 à mai 2012 et période 3 de septembre 2012 à mai 2013), le nombre total de prescriptions a diminué de 79 % et les prescriptions provenant d'un médecin spécialiste en neurologie augmentent (entre la première et la troisième période). En revanche, le clonazépam n'est prescrit dans l'épilepsie que dans 9,5 % des cas dans la période 3 (5,1 % en période 1).

#### **5. Données de la littérature**

Les derniers articles référencés par la base de données Medline sont le plus souvent en lien avec l'usage du clonazépam dans différentes indications (douleurs, troubles psychiatriques, sevrage d'autres BZD) (Wiffen et al 2013).

#### **6. Discussion des résultats**

- **Diminution de la consommation du clonazépam dans le cadre d'un abus/dépendance**

La proportion de consommateurs de clonazépam parmi les sujets présentant un abus/dépendance ou sous traitement de substitution aux opiacées (TSO) a diminué (enquêtes OPPIDUM et OPEMA). Néanmoins, en 2012, les modalités de consommation du clonazépam dans cette population ont évolué avec des indicateurs de détournements plus importants. Dans cette population, les tendances observées avec le clonazépam sont similaires à celles observées avec le flunitrazépam après les modifications de



ses CPD en 2001. Au vu de l'arrêt de commercialisation du flunitrazépam récemment, il est important de suivre l'impact de cet arrêt sur la consommation éventuelle de clonazépam.

D'après les notifications spontanées, il ressort une consommation de clonazépam avec d'autres substances psychoactives, dans un but de défonce. L'abus et le détournement de clonazépam semble toujours présent à la Réunion.

D'après les bases de données de l'assurance maladie des régions PACA, Corse et Rhône-Alpes, la proportion de sujets ayant un comportement « déviant » parmi l'ensemble des sujets ayant eu au moins une délivrance de clonazépam au 1<sup>er</sup> trimestre est restée stable de 2008 à 2011 (1%) puis a diminué en 2012 (0,5 %).

- **Diminution du détournement et du trafic du clonazépam**

Des affaires relatives à un trafic de clonazépam sont toujours présentes.

La part du clonazépam parmi les ordonnances falsifiées (OSIAP) a diminué entre 2010 et 2012. La part des ordonnances étrangères parmi ces OSIAP a diminué en 2012 après un pic en 2011. Le nombre de signalements d'obtention illégale dans les notifications spontanées a diminué. En revanche, d'après l'enquête OPPIDUM, la part d'obtention illégale de clonazépam parmi les sujets vus dans des structures spécialisées dans la prise en charge des addictions a augmenté.

D'après les bases de données de l'assurance maladie des régions PACA, Corse et Rhône-Alpes, le doctor shopping (ou nomadisme médical) du clonazépam est négligeable en région Rhône-Alpes (< à 1 %) et a diminué de 2,7 % en 2009 à 1,3 % en 2012 en régions PACA et Corse. En PACA Corse, le doctor shopping est négligeable avec la solution buvable alors qu'il est important avec la forme comprimé (en 2012, 0,9 % versus 3,7 %).

La part du clonazépam parmi les soumissions chimiques vraisemblables a diminué entre 2011 et 2012.

- **Diminution du nombre de sujets consommateurs de clonazépam**

D'après l'ensemble des sources disponibles (données de ventes et données de remboursement), il ressort une très nette diminution de la consommation de clonazépam : diminution entre 2010 et 2012 de 73 % du nombre total de DDD et de 66 % du nombre de sujets ayant eu au moins une délivrance de clonazépam. Cette diminution est homogène selon le sexe et l'âge.

Entre 2010 et 2012, la part de la forme buvable a diminué plus fortement que celle des comprimés (de 63 % en 2010 à 56 % en 2012).

Le nombre d'utilisateurs prévalents et de nouveaux utilisateurs en France estimé à partir des données EGB est stable depuis août 2012.

- **Usage hors AMM, modalités d'arrêt (syndromes de sevrage, report...)**

La nette diminution de la consommation de clonazépam observée entre 2011 et 2012 pourrait être un reflet de la baisse de l'usage hors AMM observé avant les modifications des CPD. Néanmoins, d'après les données IMS-EPP, la part du diagnostic de l'épilepsie parmi les prescriptions ne représenterait que 9,5 % sur la période sept 2012-mai 2013. Au niveau quantitatif, l'usage hors AMM semble concerner moins de personnes. En revanche, il concerne toujours une proportion importante de sujets.

Les modifications des CPD ont amené certains sujets consommant le clonazépam hors AMM à arrêter leur consommation. Au total, 77 sevrages/syndromes de sevrage ont été notifiés au réseau des CEIP, CRPV ou au laboratoire. Il ressort de ces notifications que le clonazépam était utilisé dans des indications variées, chez des personnes relativement âgées, avec des consommations anciennes (des dizaines d'années), des posologies de clonazépam très variables (de quelques gouttes à des posologies très supérieures à l'AMM). Dans certains cas, il y a eu un report vers un autre médicament (BZD, hydroxyzine, amitriptyline...) ou nécessité de reprendre le clonazépam avec prévision de diminution progressive des doses. Néanmoins, il semble que ce nombre de notifications soit très faible au vu du nombre important de sujets ayant arrêté le clonazépam et des discussions retrouvées sur les forums (sous-notification). De plus, les modalités d'arrêt du clonazépam dans ce contexte ne sont pas toujours détaillées. De ce fait, on ne connaît pas réellement l'ampleur de ce phénomène.

Concernant les reports éventuels suite à l'arrêt de consommation de clonazépam, il ne semble pas qu'il y ait un report franc du clonazépam vers une autre BZD ou une autre molécule. Néanmoins, certaines BZD sont à surveiller (zopidem, oxazépam...) et des études complémentaires au niveau individuel seraient nécessaires pour analyser les modalités d'arrêt de traitement et les reports éventuels.

## **7. Conclusions et propositions du CEIP rapporteur**

Les données analysées de ce bilan d'addictovigilance permettent de conclure que :

- le détournement du clonazépam est moins important mais toujours présent ;



- sa consommation est moins importante parmi les sujets fréquentant les structures spécialisées en addictologie, mais ceux qui continuent à le consommer le consomment plus dans le cadre d'un abus ;
- la consommation de clonazépam a nettement diminué, avec une augmentation de la part des primoprescriptions par les neurologues et une diminution par les médecins généralistes ;
- l'usage hors AMM concerne moins de personnes ; en revanche, il concerne toujours une proportion importante de sujets.

L'ensemble de ces données montrent un impact positif des modifications des CPD du clonazépam sur le détournement et le nombre de personnes consommant le clonazépam hors AMM. Il est nécessaire d'affiner et compléter ces données pour mieux connaître dans la « vraie vie » les motifs de prescription du clonazépam, le respect des CPD et les modalités de prise en charge de l'arrêt du clonazépam (report, arrêt total, difficultés rencontrées...).

L'ensemble de ce bilan incite à poursuivre le suivi d'addictovigilance du clonazépam.

## **II. Trafic de Rivotril – Actions de l'ANSM en lien avec les services judiciaires**

A compter de 2009, des premiers signaux d'un trafic de Rivotril à destination du Maghreb avec utilisation d'ordonnances de prescripteurs étrangers ont été portés à la connaissance de l'ANSM.

Des signalements, en recrudescence en 2010 et 2011, de la part des ARS, des services répressifs (Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et la Santé Publique (OCLAESP), Douanes, Police) ont mis en évidence un trafic en pleine croissance concernant l'ensemble du territoire.

Au printemps 2011, l'ANSM a décidé d'analyser finement les données relatives à la distribution du Rivotril® (commande et ventes des grossistes répartiteurs entre 2009 et 2011) afin d'identifier des zones géographiques dans lesquelles les ventes anormales voire des trafics existent.

### **Synthèse des résultats :**

Les ventes annuelles globales ont augmenté de 9,5% entre 2009 et 2010.

L'analyse des ventes globales de Rivotril® comprimés aux pharmacies ventilées par Unité Géographique d'Analyse (UGA) (on compte environ 750 UGA et chaque UGA = 25 pharmacies environ) a fait apparaître :

- o Des augmentations de commandes de Rivotril® de plus de 10% entre 2009 et 2010 dans 312 UGA :
  - entre 10 et 20 % : 141 UGA concernées ;
  - entre 20% et 50% : 118 UGA concernées ;
  - entre 50 et 100% : 36 UGA concernées ;
  - supérieure à 100 % et jusqu'à 521 % : 17 UGA concernées.
- o des diminutions sensibles entre 2009 et 2010 qui révèlent de situations de commandes irrégulières ayant eu lieu en 2009 dans d'autres UGA ;
- o des variations des ventes allant de – **65%** à + **521%** entre 2009 et 2010 dans 229 UGA situées dans 20 régions. Les régions plus particulièrement concernées par ces ventes anormales : IDF, PACA, Bretagne, Nord Pas de Calais, Lorraine, Rhône-Alpes, Auvergne.

L'analyse des ventes mensuelles effectuées au niveau des Grossistes Répartiteurs ainsi que la répartition par établissement a fait apparaître des ventes anormalement augmentées entre 2008 et 2010.

A titre d'exemples, il a été constaté :

- o à l'échelle d'un établissement une augmentation totale de **74%** entre 2008 et 2010 ;
- o à l'échelle d'une entreprise une augmentation totale de **30%** entre 2008 et 2010.

Il est ressort de cette analyse que :

- Le phénomène de ventes anormales de Rivotril® comprimé était généralisé laissant suspecter des trafics de grande ampleur.
- Des investigations complémentaires au niveau des zones identifiées dans lesquelles les ventes

anormales et les trafics existent, se sont avérées nécessaires.

Une synthèse de ces résultats a été communiquée à l'OCLAESP en vue de la mise en place d'investigations judiciaires.

Une enquête judiciaire a été ainsi ouverte par le Pôle Santé de Paris et la poursuite des investigations est confiée à l'OCLAESP.

Des enquêtes ont été menées sur le terrain auprès de pharmacies d'officines identifiées comme ayant des volumes de vente très importants et susceptibles d'être impliquées dans les trafics et auprès des opérateurs de la distribution (Laboratoire exploitant et Grossistes Répartiteurs).

Les enquêtes au niveau de la chaîne de distribution ont fait apparaître une vigilance insuffisante voire absence de vigilance des pharmaciens qui, dans le cadre de leurs missions, doivent surveiller la distribution et en particulier les commandes des pharmacies susceptibles d'être anormales (CSP R.5124-36, BDPG pt 2.11 et EU BPDG chapitre 5.3).

Ce dossier a été instruit par le Pôle Santé de Paris, l'audience correctionnelle initialement prévue au TGI de Paris en mai 2014 a été renvoyée en septembre 2014.

Par ailleurs, les données communiquées par les services répressifs (OCLAESP, Office Central pour la Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants (OCRTIS), Observatoire du Médicament de la Direction Nationale du Renseignement et des Enquêtes Douanières (DNRED)) indiquent une baisse très significative des saisies et des affaires depuis 2012, expliquée par le renforcement des conditions de prescription et de délivrance. Toutefois, il a été souligné que les médicaments à base de clonazépam font toujours l'objet de trafics d'ampleur locale et internationale (un rebond de l'activité des collecteurs est constatée) et les services répressifs maintiennent une vigilance particulière sur ce sujet.

#### **Avis du Comité technique**

**La diminution de la consommation de clonazépam est un aspect positif dans la prévention de la dépendance. Cependant, au vu de la persistance des prescriptions hors-AMM à un taux élevé et de l'utilisation du clonazépam dans un cadre d'abus, le comité technique souhaite poursuivre la surveillance renforcée du clonazépam et ouvrir un suivi national d'addictovigilance.**

**Les données d'utilisation et notamment celles de l'Assurance maladie devront être analysées plus en détail afin de préciser les motifs de prescription, le respect des conditions de prescription et de délivrance ainsi que les modalités d'arrêt de traitement (report).**

**Afin de surveiller le trafic de clonazépam, une analyse plus précise des données de vente des différentes unités géographiques d'analyse (UGA) sera demandée au laboratoire Roche.**

**Le laboratoire exploitant et les distributeurs devraient à nouveau être sensibilisés quant à leur responsabilité dans la surveillance de leurs ventes.**

<b>2.2.</b>	<b>Potentiel d'abus et de pharmacodépendance des substances volatiles</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	CEIP de Lyon

### 1. Introduction – Rappel

Suite au décès en juin 2012 d'un adolescent dans un contexte d'abus de bombe aérosol par voie inhalée, un premier point sur l'usage détourné des aérosols à visée récréative avait été présenté au Comité Technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) du 2 juillet 2012.

En 2013, le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) s'est également auto-saisie du sujet et a élargi le champ d'analyse à toutes les substances volatiles détournées par inhalation (hors nitrites d'alkyles inhalés ou poppers), sur la période du 01/01/2000 au 30/06/2013. Il a souhaité associer le réseau des CEIP-A à ce projet.

Un point est réalisé sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances volatiles abusées (SVA) avec présentation des cas issus des CEIP.

### 2. Identification de la substance et chimie

Les produits concernés par l'usage récréatif de substances volatiles comme les substances (toluène, propane, butane, difluoroéthane, etc.) qu'ils contiennent sont nombreux et variés.

### 3. Pharmacologie générale

Les SVA font partie des dépresseurs du système nerveux central (SNC). Le toluène ou le trichloroéthane provoquent ainsi chez le rongeur des effets locomoteurs biphasiques et ont des effets anxiolytiques ou encore anticonvulsivants. Le mécanisme d'action sous-jacent est cependant mal élucidé et l'hypothèse qui prévaut est celle d'un mode d'action similaire à celui de l'éthanol. Il associerait une perturbation de la conformation des membranes cellulaires phospholipidiques avec altération des flux ioniques mais aussi des interactions avec plusieurs neuromédiateurs (notamment action antiglutamatergique et action facilitatrice des transmissions GABAergique et dopaminergique).

### 4. Toxicologie

#### 4.1 Exposition aiguë

Dans un contexte d'usage détourné et abusif, le tableau est dominé par l'apparition d'un syndrome ébriarncotique. La dépression du SNC est généralement modérée, régressant rapidement après arrêt de l'exposition. Elle est néanmoins dose-dépendante et peut aller jusqu'à la perte de connaissance en cas d'exposition massive et/ou prolongée.

Une asphyxie par simple déplacement de l'oxygène peut survenir. L'éventail des troubles observés va, selon le degré d'hypoxie, de troubles de la coordination avec tachycardie et tachypnée jusqu'aux convulsions avec risque d'arrêt cardiorespiratoire.

Des signes d'irritation des voies aériennes supérieures peuvent être observés.

#### 4.2 Exposition chronique

Une exposition massive, répétée et prolongée (plusieurs mois à plusieurs années) à des solvants peut conduire à une leuco-encéphalopathie d'apparition progressive, avec atteinte neurologique et neuropsychiatrique. Si l'arrêt de l'exposition permet une amélioration des troubles voire une guérison aux

premiers stades de l'atteinte, les cas les plus sévères peuvent présenter des séquelles irréversibles. Par ailleurs, l'atteinte peut être périphérique : névrite optique (par ex. avec le toluène) ou neuropathies sensitive-motrices (par ex. avec le n-hexane et pour mémoire, le protoxyde d'azote).

Enfin la question du lien entre abus de substances volatiles et développement d'un syndrome parkinsonien est actuellement posée.

Une atteinte rénale et/ou hépatique est décrite, notamment avec les dérivés chlorés et le toluène.

Pour mémoire, une atteinte hématologique est possible avec le protoxyde d'azote (anémie mégaloblastique par déficit en vitamine B12).

Enfin, l'exposition pendant la grossesse peut conduire à des anomalies congénitales rappelant le syndrome d'alcoolisme fœtal et des anomalies cranio-faciales (décrites avec le toluène). D'autre part, des signes néonataux évoquant un syndrome de sevrage sont également décrits.

## 5. Pharmacocinétique

Du fait de leur lipophilie, ces produits sont bien absorbés par voie inhalée ou même per os pour les liquides (par ex. éther, toluène ou trichloroéthylène). Certains composés présente un risque d'accumulation dans les tissus riches en lipides en cas d'expositions répétées (par ex. toluène ou trichloroéthylène). Il n'y a en revanche que peu d'accumulation tissulaire avec les gaz. A noter toutefois des données animales allant dans le sens d'une possible accumulation du difluoroéthane (HFC 152a) dans le tissu cardiaque.

Les SVA sont généralement éliminées sous forme inchangée dans l'air expiré et le métabolisme hépatique est considéré comme négligeable avec les composés gazeux. Certains sont toutefois métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450, avant élimination de métabolites dans les urines (toluène, trichloroéthylène et éther). Leur demi-vie est courte, amenant parfois les usagers à répéter les consommations de façon à maintenir l'exposition.

## 6. Potentiel de dépendance

### 6.1 Chez l'Animal

Les données disponibles sont évocatrices d'une dépendance croisée avec d'autres dépresseurs du SNC comme l'éthanol, les barbituriques ou les benzodiazépines.

Les animaux (souris et singes) s'auto-administrent diverses SVA : trichloroéthane, toluène, chloroforme, éther et N2O. Le toluène et/ou le trichloroéthane (injectés ou inhalés) partagent des propriétés discriminatives communes avec l'éthanol, le pentobarbital, le méthohexital, l'oxazépam ou le chlordiazépoxyde. L'épreuve de Préférence de Place Conditionnée est positive chez le Rat comme la Souris avec le toluène inhalé. Une tolérance aux anomalies locomotrices se manifeste chez le Rat. Enfin, des signes de sevrage se manifestent chez la Souris après arrêt d'une exposition au trichloroéthane ou au toluène inhalé.

### 6.2 Chez l'Homme

Si l'abus de substances volatiles en reste le plus souvent au stade de l'expérimentation, certains usagers augmentent sensiblement leur consommation au fil du temps. Une dépendance psychique est décrite, avec un craving souvent décrit comme important. Une tolérance aux effets des SVA peut ainsi se manifester dès 3 mois d'abus hebdomadaire. Plusieurs cas de sevrage sont rapportés dans la littérature médicale. Ils ont permis de décrire un syndrome de sevrage de type « inhalants » : d'une durée de 2 à 5 jours, il associe anxiété, agitation, déficit d'attention voire douleurs abdominales et tremblements ; il concernerait jusqu'à 11% des patients.

## 7. Données épidémiologiques abus/dépendance

Les données de l'enquête ESCAPAD 2011 montrent que l'expérimentation des « colles et solvants » concerne 5,5 % des adolescents de 17 ans interrogés (stable par rapport à l'édition précédente). Ces produits se classent ainsi au 3ème rang, derrière le cannabis (41,5 %) et les poppers (9 %).

Les données de l'enquête ESPAD 2011 (European School Survey on Alcohol and others Drugs) montrent que la prévalence vie-entière de l'usage de substances à inhaler chez les 15-16 ans est de 12

% en France. Elle est stable par rapport aux précédentes éditions. A noter une prévalence nettement plus élevée, dépassant les 20 %, dans 3 pays européens : Croatie, Lettonie et Slovénie.

Les données de l'enquête nord-américaine Monitoring the Future 2013 montrent que la prévalence vicienne de l'usage de substances à inhaler décroît avec l'âge : elle passe de 10,8 % chez les 13-14 ans à 8,7 % chez les 15-16 ans et à 6,9 % chez les 17-18 ans.

## 8. Nature et ampleur des problèmes de santé publique

### 8.1 France : données d'Addictovigilance

#### 8.1.1 Notifications Spontanées (NotS)

Sur la période du 01/01/2000 au 30/06/2013, 59 patients ont été dénombrés, avec une majorité masculine (42 versus 13). La tranche d'âge 10-15 ans est la plus représentée (49,1 %). Les modalités d'administration comme de consommation sont des items qui ne sont que peu renseignés. La symptomatologie présentée concerne en premier lieu la sphère neuropsychiatrique avec les troubles ébriarcoliques. La notion de tolérance pharmacologique apparaît dans 3 cas ; celle de sevrage dans 7 cas.

La répartition par SVA montre une nette prédominance des aérosols avec plus de la moitié des SVA mentionnées.

La répartition des SVA par tranche d'âge montre là encore une nette prédominance des aérosols chez les plus jeunes : ils représentent ainsi 70 % des SVA consommées chez les 10-15 ans.

#### 8.1.2 OPEMA (Observatoire des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

L'édition 2012 de l'enquête OPEMA retrouve un patient de 52 ans, aux antécédents de dépendance alcoolique et traité par disulfirame et oxazépam, qui consomme de l'éther depuis l'âge de 10 ans (éther = 1er produit psychotrope consommé) de façon hebdomadaire (éther = 1er produit psychotrope ayant entraîné une dépendance). Une augmentation des doses depuis 6 mois est relevée ainsi qu'une souffrance à l'arrêt. Il consomme de l'alcool de façon concomitante.

#### 8.1.3 OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détourné de leur Usage Médicamenteux)

L'enquête OPPIDUM ramène 16 cas de consommation de SVA, dont 14 par voie inhalée. Les patients sont majoritairement des hommes (9 versus 5) et l'âge médian est de 26 ans [15-45]. Le produit le plus souvent mentionné est l'éther (6 cas/14), devant les colles (3 cas/14) et les aérosols (2 cas/14). La consommation est décrite comme hebdomadaire (6 cas/13), quotidienne (4 cas/13) ou occasionnelle (4 cas/13). De l'alcool est consommé de façon concomitante dans 6 cas sur 14. L'effet recherché est dit positif chez la quasi-totalité des patients (1 seul dit rechercher un effet correcteur ou substitutif). Enfin, la SVA est obtenue par deal et/ou don (5 cas/10), par fausse ordonnance ou prescription (3 cas/10, éther uniquement) ou par vente libre (2 cas/10).

#### 8.1.4 DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et Substances)

Sur la période 2006-2012 inclus, l'enquête DRAMES ramène un décès survenu en 2010 dans un contexte d'inhalation de SVA (butane et propane).

A noter, 2 autres cas DRAMES où la voie d'administration n'est pas connue et où, de ce fait, l'ingestion ne peut pas être écartée.

### 8.2 Royaume-Uni

Un suivi des décès par abus de substances volatiles a lieu depuis les années 80. Le nombre de décès annuels était régulièrement au-delà de 100/an, avec un pic en 1990 (152 décès). Une baisse régulière de leur nombre est depuis constatée, avec 89 décès/an en moyenne sur la période 1990-1999 contre 54/an en moyenne sur la période 2000-2009. En 2009, les composés gazeux sont les plus impliqués avec 74% des décès imputables au butane ; 5 sont attribués au protoxyde d'azote. Les sujets sont majoritairement de sexe masculin. La répartition par tranche d'âge évolue, avec une baisse chez les 15-19 ans tandis que les plus de 25 ans sont davantage représentés. Par ailleurs, la question d'un report éventuel vers l'hélium se pose, au vu de l'augmentation continue du nombre de décès l'impliquant (10 en 2007, 26 en 2008 et 46 en 2009).

### 8.3 États-Unis

Selon l'observatoire DAWN (Drug Abuse Warning Network) : 3,2 pour 100.000 admissions aux urgences étaient en relation avec la consommation de substances à inhaler en 2011 (contre 162 pour la cocaïne,

146 pour le cannabis et 83 pour l'héroïne).

Les chiffres des centres antipoison américains permettent une analyse plus fine par produits, avec pour les 5 premiers : les propulseurs, l'essence, les peintures, les autres hydrocarbures et enfin les asphyxiants. Une nette prédominance masculine est relevée et la tranche d'âge la plus concernée est celle des 12-17 ans, avec un pic à 14 ans. L'indice de mortalité calculé est le plus élevé avec le butane (58,1 ‰), suivi du propane (25,9 ‰) et des désodorisants d'atmosphère (21,8 ‰).

#### 9. Mesures de contrôle national

L'arrêté du 5 avril 1963 inscrit le trichloroéthylène et le trichloroéthane au tableau C des substances vénéneuses. En 1984, deux arrêtés successifs interdisent la vente du trichloroéthylène aux mineurs puis inscrivent l'éther diéthylique au tableau C des substances vénéneuses. Enfin, un décret de 1987 réserve à l'usage professionnel les dissolutions de caoutchouc et les colles à boyaux renfermant benzène, toluène, n-hexane, trichloroéthylène, 1,1,1-trichloroéthane ou 1,2-dichloropropane dans une proportion dépassant une norme définie.

Au-delà de ces mesures visant à limiter le détournement d'usage et l'abus de ces produits, d'autres textes législatifs relatifs à la prévention du risque en milieu professionnel existent.

#### 10. Utilisation thérapeutique et industrielle

Seul le protoxyde d'azote a une utilisation médicale, à visée analgésique ou anesthésique.

Les autres SVA ont des applications industrielles larges et variées.

#### 11. Mesures actuelles de contrôle international

Acétone, éther, méthyléthylcétone et toluène sont inscrits sur la liste rouge des précurseurs (Convention de 1988 sur les précurseurs de drogues).

Le protoxyde d'azote est réglementé comme gaz médical, notamment aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Concernant les autres SVA, la législation est plus disparate. Ainsi aux Etats-Unis, il n'existe pas de régulation au niveau fédéral. A noter que, à la date de 2008, 11 états prohibent expressément la conduite automobile sous influence de SVA.

La situation est proche au Canada où aucune mesure n'a été identifiée au niveau fédéral, mais où certaines provinces ont légiféré en propre (par ex. Manitoba ou Saskatchewan) pour limiter l'usage détourné des SVA.

Le Royaume-Uni réglemente la vente et la distribution de SVA, sans pénaliser pour autant l'utilisateur. L'approche est similaire en Nouvelle-Zélande et en Australie où il n'existe pas de loi fédérale prohibant l'inhalation volontaire de SVA. L'accent est mis sur les restrictions d'accès aux mineurs, imposées par voie législative par chaque état/territoire ou sur la base du volontariat des commerçants.

#### 12. Conclusion

Concernant les données du réseau d'addictovigilance, les bombes-aérosol sont au premier plan. Cette tendance devra être confirmée par les données des CAPTV. Leur accès libre et une probable sous-estimation de leur dangerosité en cas d'inhalation expliquent vraisemblablement leur utilisation détournée, en particulier chez les plus jeunes.

Etant donné la variété et la grande disponibilité des produits concernés, la réponse à apporter semble devoir passer par l'information et la prévention, en veillant toutefois à ce que la communication ne soit pas incitatrice.

Par ailleurs, à ce jour, la nature du gaz propulseur n'est pas toujours clairement indiquée sur l'étiquetage et les mises en garde y figurant sont variables et/ou pas toujours très explicites.

Un aérosol de déodorant corporel où figurent - sur le même flacon - les mises en garde en français « éviter d'inhaler intentionnellement, de vaporiser vers les yeux ou sur une peau irritée » et en anglais « SOLVENT ABUSE CAN KILL INSTANTLY », en lettres majuscules et caractères gras.

Une harmonisation de l'étiquetage des bombes-aérosol quant aux risques sanitaires liés à leur inhalation volontaire est donc souhaitable.

#### **Avis du Comité technique**



**Au vu des cas présentés et de la disponibilité des produits inhalés, le comité technique souhaite en effet une amélioration des mises en garde et des messages de prévention et d'information sur les substances volatiles à destination des adolescents et de leurs parents. Une harmonisation de l'étiquetage de ces produits est aussi souhaitable.**  
**Les autorités sanitaires devront engager des actions communes quand les conclusions du rapport de toxicovigilance auront été rendues.**

2.3.	Point sur les risques liés à la prise de cocaïne-lévamisole
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	CEIP de Montpellier

### 1. Introduction

Lors du Comité technique des CEIP du 11 juillet 2013, 3 cas marquants de vascularite liés à la prise de cocaïne coupée avec du lévamisole ont été présentés.

Après avis du comité technique, il a été décidé d'ouvrir une enquête officielle d'addictovigilance sur la problématique de la cocaïne coupée au lévamisole et ses complications.

Cette enquête a été confiée au CEIP de Montpellier.

Le lévamisole est l'isomère lévogyre actif du tétramisole. Découvert en 1966 par Janssen Pharmaceutica (Belgique), il est utilisé en médecine vétérinaire en tant que médicament anthelminthique.

En médecine humaine, en raison de ses propriétés immunomodulatrices, il a été utilisé dans des pathologies inflammatoires (maladie auto-immune, syndrome néphrotique pédiatrique, cancers). La survenue d'effets indésirables graves (agranulocytose, leucoencéphalite), a été à l'origine du retrait du marché des médicaments à base de lévamisole en 1998.

En France, il possède toujours une ATU dans le cadre des syndromes néphrotiques.

### 2. Pharmacocinétique

Le lévamisole est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal (T<sub>max</sub> 1,5 h, C<sub>max</sub> 716,7 ± 217,5 ng/ml) après une administration orale d'une dose de 150 mg. La biodisponibilité orale est d'environ 62,5 % et la demi-vie d'environ 5,6 heures.

La voie d'élimination principale du lévamisole se fait *via* un métabolisme oxydatif au niveau hépatique, avec pour métabolite principal le p-hydroxylevamisole (12,6 %) qui est ensuite glucuroconjugué (11 %). L'aminorex a également été identifié comme métabolite du lévamisole chez l'Homme.

L'élimination est rénale, sous forme inchangée à 3 %, et complète en 48 heures après une prise orale.

### 3. Lévamisole comme produit de coupe

Les hypothèses sur les raisons de l'utilisation du lévamisole comme produit de coupe comprennent son faible coût, sa disponibilité dans les pays « producteurs » de cocaïne, ses propriétés physico-chimiques semblables à celles de la cocaïne et l'augmentation des effets euphorisants et stimulants de la cocaïne.

Le lévamisole comme beaucoup de substances anthelminthiques possède des propriétés « *nicotine-like* ». Le lévamisole permettrait une augmentation de l'activité sympathique, augmentant l'effet de la cocaïne.

Par ailleurs, le potentiel d'inhibition des catécholamines de l'aminorex, métabolite du lévamisole, est comparable à celui de la cocaïne avec un effet important sur l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Par ailleurs, l'aminorex stimule la libération de sérotonine sans affecter la libération de noradrénaline ou de dopamine. Par conséquent, l'aminorex, par ses propriétés « *amphétamine-like* », est susceptible de potentialiser et/ou de prolonger l'effet de la cocaïne.

### 4. Complications de l'usage de cocaïne coupée au lévamisole

Les premiers cas de complications somatiques chez les sujets consommateurs de cocaïne coupée au lévamisole ont été décrits dans la littérature à partir de 2009 :

- Agranulocytose : mécanisme immunologique, métabolite réactif, dose-dépendant ;
- Vascularites : principalement au niveau des extrémités, associées à des anomalies immunologiques (ANCA + : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) ;
- Arthralgie ;
- Atteinte rénale ;

- Hyponatrémie (SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ;
- Leucoencéphalopathie ;
- Syndrome coronarien aigu (mécanisme inflammatoire éosinophile) ;
- Convulsions ;
- Décès faisant souvent suite à des complications infectieuses chez des patients atteints d'agranulocytose.

## 5. Epidémiologie de l'usage et de l'abus

### • Cas rapportés aux réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance

Trois cas marquants ont été rapportés chez deux femmes et un homme, ayant des antécédents de toxicomanie aux stimulants. Ils ont présenté, entre autres, des vascularites (dont 2 ANCA +). Dans les 3 cas, la présence de lévamisole a été confirmée par l'analyse des cheveux.

Un signalement d'hallucination et trouble du comportement a également été rapporté chez un homme ayant consommé de la cocaïne au cours de son séjour hospitalier. Une analyse toxicologique des urines a confirmé la présence de cocaïne et de lévamisole.

Deux cas d'éruption nécrotique chez des usagers de cocaïne ont été rapportés sans que la présence de lévamisole soit confirmée par une analyse toxicologique.

### • Veille SINTES (Système d'identification national des toxiques et substances)

La présence de lévamisole a été confirmée par analyse toxicologique dans 2 échantillons collectés chez deux hommes ayant présenté « une sensation de mort imminente quelques minutes après avoir fumé » pour l'un, et « une paresthésie de la jambe, maux de tête très importants, malaise » pour l'autre.

### • Cas publié

Un homme de 50 ans, consommateur régulier (4 g/j en sniff), a été hospitalisé pour un syndrome pseudo-grippal et une agranulocytose réversible à l'arrêt de la consommation et récidivante après reprise à raison de 1 g/j. L'analyse toxicologique de la poudre a confirmé la présence de lévamisole (Lemaigen, A., et al., Revue de Médecine interne, 2013).

### • DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances)

Le lévamisole est mentionné dans 44 dossiers recueillis dans le cadre de l'enquête DRAMES [13 en 2010, 14 en 2011, 15 en 2012 et 2 en 2013 (résultats préliminaires)]. Dans 7 cas, une quantification dans le sang est disponible (traces – 2 500 µg/L).

Parmi les 44 dossiers où le lévamisole est identifié, une pathologie cardio-vasculaire ou hémorragique était identifiée à l'autopsie dans 5 cas (une hémorragie digestive, un « infarctus ancien », deux ischémies cardiaques et une dissection aortique).

Toutefois, la recherche et/ou la quantification de lévamisole a pu ne pas être faite par l'analyste et l'identification et/ou la quantification de lévamisole a pu ne pas être renseignée sur la fiche DRAMES.

## 6. Nature et ampleur du problème

La prévalence de la consommation de cocaïne en France est en augmentation constante depuis 2000. D'après les données de la base nationale de l'INPS (Institut National de Police Scientifique), la présence de lévamisole dans la cocaïne issue des saisies analysées est en nette augmentation depuis 2007 et atteint 61 % des échantillons de cocaïne analysés en 2010.

La présence de lévamisole en tant que produit de coupe de la cocaïne est également retrouvée dans les échantillons d'autres pays européens.

Aux Etats-Unis, en novembre 2009, une alerte concernant les risques de complications mortelles suite à la consommation de cocaïne contaminée ou adultérée avec du lévamisole a été publiée par la « *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* ».

Au Canada, en 2010, un communiqué de Toxicovigilance « Agranulocytose induite par la consommation de cocaïne contaminé au lévamisole » a été publié à l'intention des médecins et pharmaciens pratiquant dans les services d'urgence au Québec, ainsi que tous les autres professionnels de santé (infectiologues, hématologues, internistes, toxicologues) pouvant être impliqués dans la prise en charge de ces cas.

## **7. Conclusion du rapporteur**

Les outils à disposition du réseau des CEIP ne permettent pas de recenser les cas de complications induites par l'association lévamisole-cocaïne en raison de l'absence de recherche analytique systématique de lévamisole, de complications induites non spécifiques et non systématiquement rattachées à une consommation de substances toxiques et de la méconnaissance de cette étiologie possible.

Pour recenser des observations, la porte d'entrée du dépistage peut être biologique par une analyse systématique sur tout échantillon d'urine positif à la cocaïne et/ou clinique par le repérage de complications inhabituelles dans une tranche d'âge ou une population particulière (agranulocytose chez le sujet jeune, hypertension artérielle pulmonaire idiopathique).

Le rapporteur propose d'informer les professionnels de santé (addictologues, urgentistes, internistes, hématologues, dermatologues, médecins légistes...) de la circulation de cocaïne coupée au lévamisole et des risques éventuels.

### **Avis du comité technique**

**Le Comité technique propose d'informer les urgentistes et les internistes sur les signes cliniques pouvant évoquer une consommation de cocaïne coupée au lévamisole.**

**L'Ansm pourra faire une information dans le bulletin des vigilances et auprès des sociétés savantes. Les CEIP relaieront cette information dans leurs régions respectives, et/ou dans le bulletin national de l'association des CEIP.**

**Le lévamisole faisant l'objet d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), le Comité technique propose également d'informer les médecins prescripteurs sur les risques du lévamisole par le biais de la lettre d'information qui accompagne toute ATU.**

### **Note post-comité technique :**

**L'aminorex a été commercialisée en 1964 en Allemagne, Autriche et Suisse en tant qu'anorexigène, puis retirée du marché en 1972, en raison d'un risque d'hypertension pulmonaire. (Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. Cor Vasa. 1985;27(2-3):160-71).**