

CT022019031

16/05/2019

Direction NEURO

Équipe Produits Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Aldine FABREGUETTES

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022019031

Séance du 16 mai 2019 de 09h45 à 17h00

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basile CHRÉTIEN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE-SAM LAI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile CHEVALLIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie ROY	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marylène GUERLAIS	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leïla CHAOUACHI	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022019031

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excusé
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Émilie BOUQUET	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Camille PONTE	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

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

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

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

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

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

Catherine DEGUINES	Chef d'Équipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------	---------------	--------------------------	-------------------------------------

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

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

Gestion des conflits d'intérêts

Aucune situation de conflit d'intérêts majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP-A du 16 mai 2019.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Étude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (à partir du 1 ^{er} octobre 2012)
DGS	Direction Générale de la Santé
DivAS	Divers Autres Signaux
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble, réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre
EGB	Échantillon Généraliste de Bénéficiaires
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
NotS	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP-A de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées.
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Étude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP-A de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD.
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP-A de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente.
RREVA	Réseau REgional de Vigilance et d'Appui

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction Retour d'informations	Pour information
2.	Dossiers Produits — Substances (National)	
2.1	Méthamphétamine	Pour avis
2.2	Néfopam	Pour avis
2.3	Point lormétazépam et alimémazine	Pour information
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	OPPIDUM 2018	Pour information
4.	Tour de Table	
4.1	Signalements marquants (phase pilote 2)	Pour avis

1.	<p>Introduction Retour d'informations</p>
Direction en charge du dossier	<p>Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO) Équipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants</p>
<p>- Kratom</p> <p>Le dossier Kratom a été examiné par la Commission des stupéfiants. Ses membres ne sont pas parvenus à adopter une position tranchée sur le sujet, faute de vote majoritaire. En effet, s'ils ont majoritairement décidé de mettre en place des mesures de contrôle pour le Kratom, la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine, aucune majorité n'a finalement émergé en vue d'inscrire le Kratom sur la liste des substances vénéneuses, sur la liste des psychotropes ou bien sur la liste des stupéfiants. L'Agence doit désormais rendre son avis sur le Kratom et décider des mesures à mettre en place.</p> <p>- Classement de la GBL (gamma-butyrolactone) sur la liste des stupéfiants</p> <p>Nathalie RICHARD estime que le classement de la GBL sur la liste des stupéfiants (sauf pour un usage industriel) est une mesure appropriée et qui répond à une problématique importante de santé publique. L'Agence a d'ailleurs informé la Direction générale de la Santé de sa position sur le sujet. Une réunion interministérielle doit se tenir prochainement sur le sujet. Le classement de la GBL sur la liste des stupéfiants (sauf pour usage industriel) serait a priori envisageable et valable sur le plan juridique. Le président du Comité technique espère sincèrement que cette mesure intéressante pourra aboutir.</p> <p>- CSST Cannabis thérapeutique</p> <p>Nathalie RICHARD précise que ce CSST s'est réuni le 17 avril puis le 15 mai 2019. Le 17 avril, ses membres ont auditionné les représentants des sociétés savantes concernées par l'usage du cannabis à visée thérapeutique. Ils ont tous apporté des précisions et des informations sur l'usage possible de ces produits, ainsi que sur leurs différents types. De plus, ils ont expliqué la manière dont ils comptaient s'impliquer dans le projet d'expérimentation programmé dès la fin juin 2019 sous l'égide de l'Agence. Celle-ci relatera ensuite les conclusions de ladite expérimentation aux autorités compétentes. Le CSST s'est de nouveau réuni le 15 mai 2019. Ses membres ont rencontré des producteurs étrangers de cannabis à visée thérapeutique (hollandais, canadiens, américains et colombiens) qui ont ainsi pu partager leurs expériences. Le CSST se réunira le 26 juin prochain pour auditionner les représentants des filières qui souhaitent se développer en France autour du cannabis thérapeutique. Le projet d'expérimentation sera présenté à cette occasion à différents collectifs de patients ainsi qu'à des personnalités politiques impliquées dans le projet. Elle précise que l'ANSM dispose d'un panorama complet des conditions d'utilisation du cannabis thérapeutique dans les différents pays européens, mais également dans le reste du monde. L'Agence rendra son avis sur le cadre de l'expérimentation envisagée, à l'issue de la réunion programmée le 26 juin 2019. Pour mémoire, cette expérimentation ne sera pas un essai clinique. Son objectif sera de tester le futur cadre d'utilisation du cannabis à visée thérapeutique.</p> <p>- Futur Comité permanent des psychotropes, des stupéfiants et des addictions</p> <p>Nathalie RICHARD explique que 69 candidatures ont été transmises à l'Agence en vue de siéger au sein du futur Comité permanent des psychotropes, des stupéfiants et des addictions, dont une vingtaine de candidatures émanant des CEIP-A. Les équipes de l'ANSM doivent désormais se réunir afin de sélectionner les candidatures, qui seront retenues. Pour rappel, 20 personnes pourront siéger au maximum au sein de ce Comité, pour un minimum de 12 membres. Un certain nombre de sièges sera d'ailleurs réservé aux CEIP-A (moyennant la désignation d'un membre titulaire et de son suppléant). La demande de maintien du Comité technique des CEIP-A ou son équivalent dans un format proche de celui qui existe actuellement a été portée auprès de la Direction générale de l'Agence. Elle est en cours de discussion.</p>	

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2,1	Mise à jour de l'enquête d'addictovigilance concernant la méthamphétamine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Bordeaux
Horaire de passage de 10h00 à 10h40	

1. Introduction

La méthamphétamine a été synthétisée en 1919 puis commercialisée en 1938 sous le nom de Pervitin. Durant la Seconde Guerre mondiale, elle a été beaucoup utilisée par les soldats allemands, japonais et américains. A l'issue du conflit, la méthamphétamine a été commercialisée dans de nombreux pays. Rapidement, elle a posé un grave problème de santé publique, qui reste très prégnant en Asie comme en Amérique du Nord.

Cette enquête a été ouverte en raison de l'augmentation des cas marquants liés à la méthamphétamine et de son utilisation dans le cadre de chemsex.

2. Résultats

a. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance

Entre 2003 et 2018, 134 cas et 36 DIVAS (DIVERs Autres Signaux) ont été rapportés, avec une nette augmentation à partir de 2012 à Paris, se stabilisant par la suite, et plus récemment à Lyon et Nancy. Onze CEIP-A sur 13 ont toutefois eu des cas.

La majorité des cas concerne des hommes, d'âge moyen de 32 ans : 4 cas sont survenus chez des mineurs. Les noms utilisés pour désigner la substance sont : cristal, cristal meth, speed, pervitine, tina, amphétamine, yaba, ice ou bien shabu.

Les voies d'administration (connues dans 84 cas) sont principalement la voie intraveineuse (IV) (22 cas), la voie inhalée (21 cas), la voie orale (19 cas) et la voie nasale (13 cas). Le deal apparaît comme le principal mode d'obtention (8 cas), devant le don (6 cas), l'achat sur internet (4 cas), l'achat à l'étranger (3 cas) et enfin la fabrication (3 cas pour lesquels de la triprolidine a été identifiée dans un cas) et 2 DIVAS.

L'analyse toxicologique a été réalisée dans 55 cas et a permis d'identifier la méthamphétamine dans 45 cas ainsi que la positivité aux amphétamines dans 2 cas.

Le contexte d'usage est majoritairement sexuel (dans 25 % des cas, dont 11 cas avec notion de slam), puis festif (15 % des cas) et addiction (10 cas).

Au total, 320 effets ont été recensés, principalement :

- des affections psychiatriques (41 % des cas) ;
- des affections du système nerveux (14 % des cas) ;
- des troubles généraux et des anomalies au site d'administration (10 % des cas) ;
- des affections cardiaques (10 % des cas).

La consommation de méthamphétamine était associée à d'autres substances dans 80 % des cas, le plus souvent la cocaïne le cannabis et des cathinones.

Deux décès ont été signalés hors enquête DRAMES.

b. Autres données

Dans l'enquête OPPIDUM, 82 sujets ont déclaré avoir consommé de la méthamphétamine entre 2001 et

2017, avec une augmentation depuis 2006. Les régions les plus représentées sont la Polynésie, l'Auvergne-Rhône-Alpes et les Pays de la Loire. Ils sont généralement vus en CSAPA. Deux sujets ont également été identifiés via OPEMA (en 2012 et 2013).

Dans l'enquête DRAMES, sur la période 2010-2017, la méthamphétamine est impliquée dans 16 cas de décès, dont 9 cas dans lesquels elle était considérée comme responsable ou co-responsable du décès. La moyenne des décès pour lesquels la méthamphétamine a été identifiée, se situe autour de 3 par an. Il n'y a pas d'augmentation mais une stabilité depuis 4 ans.

Les données SINTES font état de 27 échantillons depuis 2010, qui concernent essentiellement des hommes (19 hommes et 4 femmes), pour une pureté moyenne de 70 %. Dans deux cas (dont un commun avec les Nots), il y a eu identification de triprolodine.

La presse a quant à elle surtout relayé les saisies réalisées dans plusieurs aéroports, en particulier en 2017. Pour autant, très peu d'articles sont consacrés à la méthamphétamine en France pour le moment, pour un seul case-report. D'après Google trend, les recherches associées à la méthamphétamine ont augmenté durant un temps notamment en raison du succès de la série Breaking Bad, avant de diminuer.

Les données OCRTIS attestent d'une augmentation des saisies de méthamphétamine en France. En Europe, elle fait partie des principaux stimulants illicites disponibles après la cocaïne et l'amphétamine. Elle est particulièrement présente en République-Tchèque. C'est la drogue illicite la plus répandue dans le monde après le cannabis, la cocaïne et l'opium. Sa consommation et son trafic sont surtout développés en Asie et en Amérique du Nord.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Le potentiel d'abus et de dépendance (PAD) de la méthamphétamine est avéré chez l'animal comme chez l'homme. Elle est à l'origine d'un grave problème de santé publique mondial et est classée au niveau international. La pseudoéphédrine, qui peut être utilisée pour fabriquer de la méthamphétamine est à ce jour en vente libre en France, alors que les ventes au comptoir sont limitées au Royaume-Uni et que la République Tchèque a restreint les médicaments en vente libre. En Polynésie, la pseudoéphédrine est inscrite sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance.

La consommation de méthamphétamine en France reste modérée par rapport à d'autres pays européens, mais elle tend à augmenter (surtout dans un contexte de chemsex ou festif). Par conséquent, les propositions du rapporteur sont les suivantes :

- rédiger puis diffuser une note d'information nationale pour mettre en exergue l'augmentation des cas de complications liées à la consommation de méthamphétamine et rappeler les différentes complications constatées ;
- sensibiliser les professionnels de santé quant à la nécessité de confirmer une prise de méthamphétamine par des méthodes chromatographiques ;
- réaliser un bilan des médicaments à base de pseudoéphédrine en France et dans les autres pays d'Europe avant d'envisager leur inscription sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance ;
- poursuivre l'enquête.

Discussion du Comité technique

D'après les remontées de terrain, la consommation de méthamphétamine demeure très sectorisée. Le plus souvent, elle n'est pas avérée sur le plan analytique. Quelques cas récents sont survenus à Montpellier et ils concernaient essentiellement des patients originaires d'Europe de l'Est.

Le rapporteur confirme que l'essentiel des cas identifiés sous la dénomination pervitine est effectivement identifié à Montpellier. Or, cette dénomination correspond bien aux consommateurs originaires d'Europe de l'Est. D'ailleurs, l'appellation est un facteur intéressant à garder en tête, car elle varie en fonction des pays.

La consommation de méthamphétamine s'avère extrêmement compliquée à caractériser.

L'existence d'un marché de la méthamphétamine démontre que des usagers tiennent réellement à y recourir et sont prêts pour cela à acheter la substance. Les cas et les DIVAS démontrent que la méthamphétamine circule même si les analyses toxicologiques ne sont pas toujours réalisées pour le

confirmer.

Compte-tenu du manque de ressources et du coût des analyses, il y a un vrai risque de sous-notification. Le Comité technique considère qu'il faudrait identifier précisément les laboratoires disposant des techniques capables de réaliser ces analyses. A Noter que les Etats-Unis ont mis au point un test rapide de dépistage avec des bandelettes. Il pourrait être intéressant de se l'approprier en France, même si le test de dépistage doit *a priori* être réalisé par un biologiste.

Le Comité technique évoque également les multiples risques de complication liés aux injections.

En ce qui concerne les données OPPIDUM, les cas sont certainement sous-estimés, car la dénomination « speed » est en réalité rattachée, dans l'enquête, à l'amphétamine. A l'avenir, il faudrait sans doute distinguer le speed des amphétamines (en France, ce terme est à la fois utilisé pour les amphétamines et la méthamphétamine, contrairement aux Etats Unis, où le terme speed est plutôt réservé aux amphétamines et le terme Ice à la méthamphétamine). Dans les cas rapportés, les usagers étaient polyconsommateurs et consommaient la méthamphétamine notamment dans un contexte chemsex. Le Comité technique souhaiterait confirmer que le signal d'addiction en France reste assez limité, avec une consommation de méthamphétamine qui se limite à un contexte de chemsex sans que les usagers concernés développent ensuite un trouble de l'usage comme cela peut être le cas aux Etats-Unis. Toutefois, il n'est pas toujours évident de bien identifier les cas d'addiction avérés.

Le Comité technique se demande s'il n'est pas pertinent de surveiller les ventes de pseudoéphédrine en France ainsi que la saisonnalité des ventes. Il importe aussi de vérifier que les pharmaciens et les grossistes sont correctement sensibilisés et donc capables d'identifier une augmentation intempestive des ventes des produits concernés.

Un membre de l'ANSM rappelle que les laboratoires sont déjà censés fournir une déclaration annuelle de vente de leurs spécialités à base de pseudoéphédrine. Il serait donc probablement pertinent de s'y référer. En revanche, il existe certainement d'autres molécules justifiant une surveillance accrue au titre du process de ventes anormales.

Nathalie RICHARD déclare à son tour que les pharmaciens sont le plus souvent sensibilisés au sujet des médicaments à base de pseudoéphédrine. Ils peuvent donc faire remonter des alertes. Elle ajoute que l'Agence a pris le parti de limiter la liste des molécules surveillées au titre de la phase pilote du process ventes anormales, afin que celui-ci demeure pertinent et surtout efficace.

Concernant l'information, le Comité technique pense plus utile de communiquer auprès des addictologues sur l'arrivée de la méthamphétamine en France plutôt qu'auprès des urgentistes ou toxicologues-analystes.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique retient deux actions à engager, à savoir :

- **une information renforcée destinée aux addictologues (via le bulletin des centres d'addictovigilance en accès libre) ;**
- **une surveillance renforcée des ventes des médicaments à base de pseudoéphédrine.**

Un membre de l'ANSM précise que l'Agence passera dans un premier temps par les exploitants pour apprécier l'évolution des ventes de ces produits.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.2.	Mise à jour de l'enquête d'addictovigilance concernant le néfopam
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Grenoble
Horaire de passage de 10h40 à 11h10	

1. Introduction

Le néfopam est un analgésique présenté sous forme de solution injectable, en ampoule de 2 mL, Son indication est le « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires ». Ainsi, il est essentiellement utilisé en anesthésie et en post-opératoire. Il présente un intérêt d'épargne morphinique. Dans cette enquête, l'enjeu principal revient schématiquement à faire en sorte que la prescription de néfopam injectable « à boire sur un sucre » ne dérive pas vers une auto-administration de néfopam injectable par voie intra veineuse (IV). Le deuxième enjeu est de montrer que l'importance de la dérive de prescription du néfopam injectable « à boire sur un sucre » peut « faire le lit » d'une addiction. Le troisième enjeu est de pointer l'importance de la prescription hors AMM du néfopam dans le traitement de la douleur chronique, alors que l'indication de l'AMM est « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires ».

Les données pharmacologiques et pharmacocinétiques du produit sont présentées.

Pour rappel, le néfopam a déjà fait l'objet de plusieurs enquêtes :

- premier signal d'addictovigilance en 1987 ;
- première enquête d'addictovigilance en 1995 réalisée par le CEIP-A de Nancy ;
- nouvelle enquête d'addictovigilance en 2004 réalisée par le CEIP-A de Grenoble ;
- signal de généralisation du mésusage par voie orale et durée de prescription problématique en 2010-2011 ;
- absence de réponses des laboratoires à certaines questions, notamment en ce qui concerne les travaux complémentaires relatifs à la douleur chronique.

Sur le plan expérimental, une étude de 1987 (Jasinski, Preston) a comparé les effets du néfopam dosé à 40 mg et 80 mg à ceux rapportés avec de la dextroamphétamine et de la morphine. A ces doses, beaucoup d'usagers décrivent le néfopam comme amphotaminique, en dehors de son effet sédatif.

D'autres travaux ont mis en évidence les effets dysphoriques du néfopam, de même que son effet sédatif (voie orale) et psychostimulant (voie IV).

2. Résultats

a. Données de vente

Près de 50 millions d'ampoules (hors consommation hospitalière) sont vendues chaque année à 654 000 patients (source EGB 2017). Environ 1 % de la population française a donc été exposée au néfopam en 2017.

Le rapporteur passe ensuite en revue les données d'usage du néfopam en France, qui sont les suivantes :

- sexe : féminin à 63,3 % pour un âge médian de 57 ans ;
- cancer associé (ALD) pour 17,7 % des patients ;
- dépendance aux opioïdes pour 1,5 % des patients ;

- 1 délivrance pour 68,4 % ; plus de 3 délivrances pour 9,4 % (61 509 patients) ;
- médecins hospitaliers prescrivent à 18,7 % ;
- médecins libéraux prescrivent à 72,6 %, dont 86,1 % de médecins généralistes ;
- en co-prescriptions avec des opioïdes à 32,9 %.

En outre, un patient sur deux (49,2 %) s'est vu prescrire le néfopam pour une douleur chronique (supérieure à 3 mois) alors que l'AMM¹ précise que le produit est réservé au traitement des douleurs aiguës.

b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance

Ce sont 111 notifications qui ont été rapportées aux centres d'addictovigilance.

- sexe féminin à 56,8 % pour un âge moyen de 42 ans ;
- ATCD de troubles addictifs passés ou actuels pour 47,7 % des patients ;
- substances concernées : opioïdes à 36,9 % ;
- ATCD psychiatriques pour 27,9 % des patients ;
- Céphalées pour 27 % des patients ;
- douleur chronique pour 73 % des patients ;
- posologie journalière moyenne : 14 ampoules/j en moyenne ;
- posologie médiane : 6 ampoules/j ;
- injecteurs à 63,9 % ; et obtention illicite pour 38,7 % des patients ;
- cas graves rapportés dans 43,2 % des cas dont 1 décès et des infections dans 7 cas.

le rapporteur signale 1 décès dans l'enquête DRAMES (dans ce cas, le néfopam n'était cependant pas responsable du décès), 1 cas dans l'enquête OPEMA et enfin 24 cas dans l'enquête OPPIDUM (avec augmentation au cours du temps). Ces usagers recherchaient la plupart du temps un effet positif, quitte à se procurer le produit par deal. Le néfopam représente 1 % des signalements de l'enquête OSIAP, ce qui est conséquent. Un cas de soumission chimique et un cas issu d'un laboratoire (2013) ont également été recensés.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Pour éviter l'auto-administration par IV du néfopam, le rapporteur propose d'encourager la commercialisation d'une forme orale, qui dispose d'une AMM en France. D'ailleurs, une spécialité existe en Italie : Oxadol présentée sous les formes comprimé et injectable (données 2018).

Pour encourager la limitation de la durée du traitement, puisqu'il s'agit d'un traitement de la douleur aiguë, il propose de limiter la durée de prescription à 28 jours des spécialités injectables de néfopam, après commercialisation d'une forme orale.

Pour prévenir l'augmentation des ventes et des abus et compte tenu du risque d'augmentation de « substitution injectable » aux amphétamines comme à la cocaïne, le rapport propose également de poursuivre la surveillance du néfopam.

Le rapporteur propose enfin d'effectuer des études complémentaires.

Discussion du Comité technique

Un membre du Comité technique demande s'il existe a minima quelques travaux produits par les laboratoires, et qui traitent de la délicate question du traitement des douleurs chroniques.

Il n'était pas demandé au rapporteur de proposer une revue exhaustive de la littérature concernant le bénéfice thérapeutique du néfopam dans le traitement des douleurs chroniques dans sa présentation, mais il n'existe pas beaucoup de publications consacrées à cette question.

Un membre du Comité technique demande si les statisticiens se sont intéressés au nombre de délivrances dans la durée pour évaluer avec pertinence la notion de prise de néfopam sur une longue période. En effet, elle cherche à établir un parallèle entre les patients faisant l'objet de plus de trois délivrances et ceux traités

¹ Autorisation de Mise sur le Marché

pour des douleurs chroniques. Or, les chiffres présentés à l'instant ne permettent pas de faire ce lien.

Les délivrances répétées sur une année ne sont pas nécessairement consécutives. Autrement dit, les délivrances répétées ne servent pas systématiquement à traiter des douleurs chroniques. Pour information, les douleurs chroniques impliquent un usage de médicaments antalgiques pendant au moins trois mois consécutifs.

Un membre du Comité technique répète qu'il serait intéressant de se pencher sur le nombre de délivrances dans la durée pour évaluer avec pertinence la notion de prise de néfopam sur une longue période.

la proposition, qui consisterait à commercialiser une forme orale a déjà été avancée par le passé. Des discussions étaient censées s'engager sur ce point avec le laboratoire.

Un membre de l'ANSM le confirme. L'Agence doit d'ailleurs relancer le laboratoire concerné en ce sens.

Le néfopam est couramment répandu parmi les patients drépanocytaires. Il y a donc là aussi peut-être des messages à diffuser auprès de cette communauté d'utilisateurs bien spécifiques.

En l'état, le rapporteur n'a pas de précision sur les cas cliniques pour déterminer si des signaux d'abus de néfopam ont été identifiés parmi les drépanocytaires. Il est néanmoins probable que les cliniciens, notificateurs de cas cliniques, auraient informé les addictovigilants du contexte douloureux sévère et rare de la drépanocytose si cela avait été le cas.

Un membre du Comité technique sollicite quant à elle un état des lieux de l'utilisation du néfopam dans d'autres pays européens.

Nathalie RICHARD demande à son tour si l'AMM, qui concerne la forme orale est toujours valide. Un membre de l'ANSM répond que c'est le cas.

Un membre de l'ANSM souligne au passage que l'AMM a été abrogée en Italie. Le rapporteur souhaite connaître les raisons pour lesquelles les autorités italiennes ont fait ce choix. Un membre de l'ANSM ne les connaît pas.

Note post-réunion : il existe une forme comprimé Acupan en Belgique (30 mg/comprimé) (source : AFMPS² Belgique en juillet 2019). Chaque boîte renferme 30 comprimés. Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché est Mylan EPD bvba/sprl - Terhulpesteenweg, 6A - B-1560 Hoeilaart.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique adopte les quatre propositions soumises par le rapporteur, à savoir :

- **encourager la commercialisation d'une forme orale, qui dispose d'une AMM en France.**
- **limiter la durée de prescription à 28 jours des spécialités injectables de néfopam, après commercialisation d'une forme orale ;**
- **maintenir la surveillance du nefopam ;**
- **effectuer des études complémentaires.**

² Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.3.	Point lormétazépam et alimémazine (suite à la présentation de l'enquête d'addictovigilance zolpidem)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Nantes
Horaire de passage de 11h45 à 12h10	

1. Introduction

Le rapporteur rappelle que depuis 2017 et l'évolution de la réglementation, le zolpidem est moins cité dans les ordonnances falsifiées (selon les données OSIAP³). Il représente désormais près d'un quart des citations observées. Dans le même temps, la part des citations des autres sédatifs et hypnotiques a quant à elle augmenté, dont le lormétazépam (près de 5 % des citations en 2017). En revanche, l'alimémazine n'apparaît pas dans l'enquête OSIAP, car elle était encore en vente libre jusqu'en septembre 2018.

Suite à la modification des conditions de prescriptions et de délivrance du zolpidem en 2017, une baisse des ventes de zolpidem est observée. En parallèle, les données de vente de la zopiclone ont augmenté et, dans une moindre mesure, celles du lormétazépam également. Les ventes d'alimémazine ont quant à elle quasiment doublé entre les moyennes de ventes entre 2016 et 2018, et ce même si elles se concentrent sur un plus petit volume.

Face à ce constat, et suite à la présentation du rapport zolpidem en janvier 2019, le Comité technique a émis le souhait de réaliser un point sur l'évolution du nombre de signalements se rapportant à l'alimémazine et au lormétazépam avant de décider d'une surveillance éventuelle.

2. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance

Par conséquent, le réseau des CEIP-A a été sollicité afin de recenser l'ensemble des signalements reçus entre 2008 et 2018 (Nots, DIVAS et DDR⁴). Les Nots issues d'enquêtes spécifiques ne sont pas incluses dans les résultats de cette étude.

En ce qui concerne l'alimémazine, trois périodes se distinguent, à savoir : 2008-2013 (9 Nots/an), 2014-2017 (19 Nots/an) et 2018 (30 Nots/an). Entre 2013 et 2018, le nombre de notifications reçues augmente d'un facteur 3. Dans le même temps, le nombre total de notifications reçues par le réseau des CEIP-A a quant à lui été multiplié par 1,5. En revanche, l'augmentation des notifications relatives à l'alimémazine a précédé le changement de réglementation du zolpidem. Bien qu'un pic ait été observé en 2018, la tendance à la hausse semble avoir débuté en 2014.

Dans le cas du lormétazépam, il y a une augmentation régulière du nombre de notifications, même si un pic manifeste, de cause non expliquée à ce jour, est constaté en 2013. Le nombre de notifications a d'ailleurs plus que doublé entre 2012 et 2018, à un rythme supérieur à l'évolution du nombre de Nots total. En revanche, comme pour l'alimémazine, cette augmentation aurait débuté avant le changement de réglementation du zolpidem.

Sur la période d'étude, Le nombre de notifications reçues par le réseau d'addictovigilance en lien avec le lormétazépam, tout comme le nombre de notifications en lien avec l'alimémazine, est nettement inférieur au

³ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁴ Notifications spontanées, Divers autres signaux et Demandes de renseignement

nombre de notifications reçues concernant le zolpidem.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Le nombre de Nots au fil du temps n'est donc pas réellement « synchrone » avec l'évolution des mesures réglementaires concernant le zolpidem. Cette observation conduit le rapporteur à formuler deux hypothèses :

- il existerait un décalage entre l'augmentation des ventes et les notifications ;
- il n'y aurait en réalité pas de liens entre l'évolution de la réglementation du zolpidem et l'augmentation des notifications lormétazépam et alimémazine.

Le rapporteur émet malgré tout deux propositions, à savoir :

- une demande de surveillance de l'alimémazine. Le changement de réglementation intervenu en 2018 (inscription de l'alimémazine sur la liste I des substances vénéneuses, fin des doses d'exonération) impose de réaliser un nouveau point sur l'évolution du nombre de Nots par rapport aux chiffres de ventes dans un an ;
- une demande de surveillance du lormétazépam.

Cette surveillance associerait les données de remboursement et les Nots, ainsi que les données de trajectoires des patients (étude ZORRO⁵).

Discussion du Comité technique

Il serait intéressant d'approfondir le spectre d'observation de ces deux produits (lormétazépam et l'alimémazine), pour mieux apprécier les tendances de ces dernières années.

Il est demandé si l'évolution de la réglementation relative au zolpidem s'est fait ressentir sur les ventes de doxylamine.

Il n'a pas été constaté d'augmentation nette des ventes de doxylamine après 2017 et l'évolution des conditions de prescription du zolpidem. Elles sont restées stables, même si elles continuaient de fluctuer en fonction des mois.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique adopte les propositions du rapporteur de l'étude, à savoir :

- **une demande de surveillance pour l'alimémazine. Le changement de réglementation intervenu en 2018 impose de réaliser un nouveau point sur l'évolution du nombre de Nots/chiffres de ventes dans un an ;**
- **une demande de surveillance pour lormétazépam.**

Cette surveillance associera les données de remboursement et les notifications spontanées, ainsi que les données de trajectoires des patients (ZORRO).

⁵ Zolpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances

3.	Dossiers thématiques
3.1.	Présentation des données de l'enquête nationale OPPIDUM 2018
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Marseille
Horaire de passage de 14h10 à 14h55	

L'enquête 2018 a réuni le plus grand nombre de centres participants (n=259 ; dont 8 centres issus des DOM). 5412 patients ont décrit la consommation de 11329 substances psychoactives (SPA) (1ère enquête en nombre de produits décrits et 2ème enquête en nombre de patients). En 2018, 20 nouveaux produits ont été cités, dont 13 médicaments, 6 nouveaux produits de synthèse : deux cathinones (α -PHP, 5F-4-MMC), deux drogues de synthèse-Tryptamines (ALD-52, 1P-LSD), un opioïde de synthèse (carfentanil) et une drogue de synthèse-Phénéthylamines (2-FMA) et le cannabinoïde (CBN).

Les principaux résultats montrent une augmentation de la proportion de sujets ayant consommé par voie inhalée hors cannabis (12,5% *versus* 11% en 2017 et 10% en 2016). La proportion de sujets ayant consommé par voie nasale se stabilise en 2018 (23% *versus* 22% en 2017 et 20% en 2016). La proportion de sujets ayant consommé par voie intraveineuse est stable (10% sur les 3 années).

39 % des sujets ont consommé du cannabis en 2018 (*versus* 45% en 2017 et 42% en 2016) dont 68% quotidiennement, 56% dans un contexte de dépendance et 32% avec de l'alcool.

La consommation d'héroïne (14 %) est stable par rapport à 2017.

Après une période d'augmentation de la consommation de cocaïne depuis 2015, celle-ci est stable en 2018 (21% en 2018 *versus* 20% en 2017, 16% en 2016 et 11% en 2015). En revanche, la consommation de cocaïne fumée « freebase » (40%) et la prise concomitante d'alcool (48%) augmentent (niveau le plus haut observé), ainsi que la proportion de sujets ayant déclaré la cocaïne/crack comme premier produit ayant entraîné une dépendance (7,1% en 2018 *vs* 5,7% en 2016).

Parmi les 771 fiches de SPA injectées, 39 % sont des médicaments. La première SPA injectée est la cocaïne (n=289), puis l'héroïne (n=119), la morphine (n=115) et la buprénorphine (n=104). A noter une diversification des médicaments injectés (méthylphénidate, méthadone, kétamine, oxycodone, zolpidem, oxazépam, diazépam, etc.).

20 % des usagers sont consommateurs de benzodiazépines (BZD). Le diazépam et l'oxazépam représentent la moitié des BZD en 2018 ; ils affichent plusieurs indicateurs de détournement élevés, à surveiller. A noter une diminution de la consommation de zolpidem et une augmentation de son obtention illégale. Le clonazépam, consommé par 29 sujets, présente les indicateurs de détournement les plus élevés.

Concernant le traitement de substitution aux opioïdes, 72,5 % des sujets sont sous protocole dont 67 % méthadone (dont 55% sous forme gélule), 27 % buprénorphine haut dosage (BHD dont 38 % un générique), 4 % Suboxone, 1,5 % un autre protocole (majoritairement avec le Skénan ; n=45 sujets).

Parmi l'ensemble des consommateurs de méthadone, 3% des sujets consomment la méthadone en dehors d'un cadre de soins (*versus* 2,5% en 2017). En 2018, on observe les taux les plus hauts de consommation associée d'héroïne (26% des sujets sous protocole méthadone sirop et 16% méthadone gélule) et de

cocaïne (24% des sujets sous protocole méthadone sirop et 19% méthadone gélule). L'obtention illégale de la méthadone est en constante augmentation depuis 2008 (12.2 % en 2018 versus 5,9% en 2008 ; tendance observée pour la forme sirop et gélule).

Parmi l'ensemble des consommateurs de BHD, 5% des sujets consomment la BHD en dehors d'un cadre de soins (versus 6% en 2017). L'obtention illégale de la BHD et l'utilisation de la voie IV sont plus élevés avec Subutex (14 % et 12 %) par rapport aux génériques (10 % et 3 %), en revanche la consommation associée de cocaïne/crack est proche (18 % pour subutex et 17 % pour les génériques).

4,7 % des sujets consomment un antalgique opioïde. La morphine reste majoritaire mais la consommation de tramadol (42 citations en 2018, *versus* 33 en 2017 et 27 en 2016) et oxycodone (19 citations en 2018 versus 16 en 2017 et 10 en 2016) continue d'augmenter. Les données OPPIDUM mettent en avant des signaux à surveiller pour le tramadol et l'oxycodone : cité 1 fois chacun comme traitement de substitution aux opiacés ; cité plusieurs fois comme premier produit ayant entraîné une dépendance et présence de plusieurs indicateurs de détournement (obtention illégale, consommation dans un contexte d'abus/dépendance...)

A noter également, d'autres signaux à surveiller comme l'augmentation de la consommation de méthylphénidate (47 en 2018 *versus* 35 en 2017 et 28 en 2016), la consommation de kétamine et la prégabaline (15 en 2018 *versus* 14 en 2017 et 8 en 2016) avec la présence de plusieurs indicateurs de détournement.

Concernant les autres substances non médicamenteuses, une augmentation est également observée pour les cathinones de synthèse, en termes de consommation, d'injection et de premier produit ayant entraîné une dépendance, ainsi qu'une augmentation de la consommation de GHB/GBL (16 en 2018 vs 8 en 2017) et de CBD (11 en 2018 vs 3 en 2017 ; dont 2 dans un contexte d'abus). Le rapporteur soumet une proposition d'évolution de la fiche OPPIDUM aux membres du Comité technique afin d'y ajouter une question sur la naloxone prête à l'emploi :

- avez-vous connaissance d'une mise à disposition d'un kit de naloxone prête à l'emploi auprès des usagers en prévention des surdosages aux opioïdes (Oui/Non) ;
- en avez-vous sur vous actuellement (Oui/Non) ;
- en avez-vous utilisé cette année (Oui/Non).

Discussion et conclusion du Comité technique

Le CEIP-A de Marseille s'engage à faire suivre aux membres de l'instance les analyses de disproportionnalité engagées. Ces travaux peuvent mettre en évidence les signaux émergents, en tenant compte de l'abus et la pharmacodépendance, l'obtention illégale, la voie d'administration et la prise concomitante d'alcool.

Le Comité technique s'inquiète que le mode de consommation de la cocaïne fumé (freebase) soit encore mal connu et sous-estimé, ainsi que le risque d'association avec l'alcool.

S'agissant de l'obtention illicite de la méthadone, le rapporteur rappelle que les comparaisons régionales ont été par le passé réalisées et que ces données pourront être rapportées.

Concernant la proposition d'ajout d'une question sur la naloxone dans la fiche OPPIDUM, il est suggéré de remplacer les termes « naloxone prête à l'emploi » par « naloxone » et « actuellement » par « à disposition », ainsi que d'ajouter cette question également dans le questionnaire « structure » avec une question supplémentaire afin de savoir si les répondants ont été confrontés au cours de l'année à une situation dans laquelle ils auraient eu besoin de disposer d'un kit de naloxone.

4.	Tour de Table : Présentation des signalements marquants (phase pilote 2)
Horaire de passage de 12h15 à 12h40 puis de 14h55 à 16h15	

- **Présentation des signalements marquants : phase test**



Feuille de calcul
Microsoft Excel

Au total, 53 signalements marquants ont été transmis à l'ANSM, dont 19 pour information et 24 pour présentation. À la suite du pré CT, 18 signalements ont été retenus pour présentation. Tous les signalements marquants, y compris pour information, sont bien comptabilisés et peuvent être évoqués en séance.

Six nouvelles substances ont été identifiées : Flualprazolam, Hordénine, Oxybutynine (DITROPAN), 5F-CUMYL-PINACA, Lévodopa+Chlorhydrate de benserazide (MODOPAR), 3-MeO-PCE. Trois signalements de Chimique, quatre signalements de RITALINE (méthylphénidate), et quatre signalements de Méphénésine sont également rapportés.

Les conclusions du comité technique sur la base de ces signalements marquants incluent :

- la relance de la DGS sur le plan d'action sur les opioïdes ainsi que la mise en ligne de l'avis de la commission des stupéfiants et psychotropes de 2018 sur le site de l'ANSM ;
- l'ouverture d'une enquête sur un nouveau mode de consommation en vogue chez les adolescents : le vapotage.

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

Le 26 juillet 2019

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'C. L...' with a large flourish underneath.