

## COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 89<sup>ème</sup> réunion du 24 juin 2010  
Adopté le 21 octobre 2010*

<b>LISTE DES PARTICIPANTS.....</b>	<b>2</b>
<b>1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS .....</b>	<b>3</b>
<b>2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 29 AVRIL 2010 .....</b>	<b>3</b>
<b>3. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DES CIGARETTES ELECTRONIQUES .....</b>	<b>4</b>
<b>4. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE ET DE LA TOXICITE DES POPPERS.....</b>	<b>8</b>
<b>5. RESULTATS 2009 DE L'ENQUETE OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Detournés de leur Utilisation Médicamenteuse) .....</b>	<b>15</b>
<b>6. RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION ET DE GESTION DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, ET EN PARTICULIER DES STUPEFIANTS, AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>22</b>

## **LISTE DES PARTICIPANTS**

### **ÉTAIENT PRÉSENTS**

#### **MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES**

Mme RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

M. HERSZKOWICZ, représentant le Directeur Général de la Santé,

Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des Affaires Criminelles et des Grâces,

M. GÉNY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

Mme PFLETSCHINGER, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. THIRION (Vice-Président),
- M. LAGIER (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. MAGNIN (membre titulaire), M. PROU (membre suppléant),
- En qualité de psychiatre : M. BAILLY (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : Mme COLLIN (membre suppléant),
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire), Mme DUBOIS (membre suppléant),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Médecine : QUENEAU (membre titulaire),
- En qualité de représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques : Mme SIBENALER (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéifiantes ou psychotropes : Mme AVRIL (membre titulaire).

### **PARTICIPAIENT À LA RÉUNION**

#### **Dans le cadre du point 3 :**

Mme DJEZZAR (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Paris)

M. GAZIN (Afsaps)

#### **Dans le cadre du point 4 :**

Mme le Dr. VIGNAL-CLERMONT (Fondation Rothschild)

Mme MICALLEF-ROLL (CEIP de Marseille)

M. VILLA (Centre anti poison et de toxicovigilance de Paris)

#### **Dans le cadre du point 5 :**

Mme MICALLEF-ROLL (CEIP de Marseille)

### ***SECRETARIAT DE LA COMMISSION***

Mme COURNÉ, M. LUCAS, Mme MESSINA, Mme RICHARD.

### **ÉTAIENT EXCUSÉS**

Mme SALOMON, représentant la Directrice générale de l'Offre de Soins

Mme DORLÉAC, représentant le Directeur de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance,

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance,

M. BORDET, Mme DEBRUYNE, M. DELILE, Mme GIBAJA, Mme JOLLIET, M. KARILA, Mme LAPEYRE-MESTRE, M. POLOMENI

## **1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS**

Aucune situation de conflit d'intérêts important, susceptible de faire obstacle à la participation des membres et experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 24 juin 2010.

## **2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 29 AVRIL 2010**

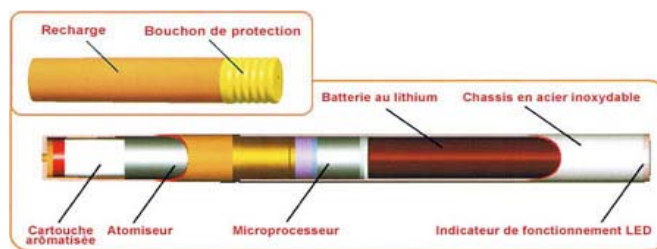
Le compte-rendu de la réunion du 29 avril 2010 est adopté à l'unanimité des membres présents sans modification.

### 3. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DES CIGARETTES ÉLECTRONIQUES

La cigarette électronique ou « e-cigarette » reproduit la forme et les sensations d'une cigarette classique. Elle est un dispositif composé d'une partie électronique et d'une cartouche amovible contenant un liquide. D'après les indications des fabricants, ce liquide contient un solvant (glycérol ou propylène glycol), des arômes et/ou de la nicotine. Lors de l'aspiration, le dispositif électronique chauffe le liquide dégageant une vapeur qui est alors inhalée. Les cartouches peuvent être soit pré-remplies soit rechargées à l'aide d'un flacon de « e-liquide » de 10 à 50 ml.

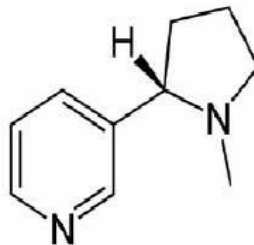
La cigarette électronique ne contient pas de tabac mais peut contenir de la nicotine. Dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires des cigarettes électroniques, l'Afssaps sollicite l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes sur le potentiel de dépendance lié à la présence de nicotine dans ces dispositifs. Une enquête d'addictovigilance a ainsi été confiée au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Paris. Les données sur la toxicité sont évaluées en parallèle par le réseau de toxicovigilance.

**Schéma du dispositif et de la recharge d'une cigarette électronique**



#### ✓ Quantité de nicotine dans les cigarettes classiques et les cigarettes électroniques

La nicotine est un alcaloïde naturel du tabac. Seule la forme lévogyre est active chez l'Homme.



Les cigarettes classiques contiennent 13 à 30 mg de nicotine dans la cigarette selon le type. Un arrêté du 5 mars 2003 stipule que les cigarettes importées d'un pays tiers pour mise en libre pratique ou fabriquées en France et commercialisées sur le territoire national ne peuvent pas engendrer l'inhalation de plus de 1 mg de nicotine par cigarette (dosage dans les condensats de fumée)

Des mesures effectuées sur des échantillons de cartouches électroniques montrent qu'elles contiennent de 5,2 à 8 mg de nicotine pour les cartouches étiquetées « 6 mg » et 24,8 à 33,8 mg de nicotine pour les cartouches « 16 mg » (données des distributeurs). Les mesures effectuées par l'Afssaps sur des flacons de recharge dit « e-liquide » de 7ml et étiquetés « 6mg » ont montré qu'ils contenaient en réalité 16 mg/ml de nicotine soit 112 mg au total.

#### ✓ Statut des cigarettes électroniques

Le statut des cigarettes électroniques dépend de l'objectif poursuivi et des substances contenues dans les cartouches :

- Si le sevrage tabagique est revendiqué, la cartouche contenant ou pas de la nicotine, la cigarette électronique répond à la définition du médicament et doit, à ce titre, obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le système d'inhalation en lui-même répond à la définition du dispositif médical et doit être marqué CE.

- La cigarette électronique est également susceptible de répondre à la définition du médicament si la quantité de nicotine contenue dans la cartouche est supérieure à 10 mg, même si aucune allégation thérapeutique n'est revendiquée.
- Lorsque le sevrage tabagique n'est pas revendiqué et que la cartouche ne contient aucune substance susceptible d'être qualifiée de médicament (y compris la nicotine), la cigarette électronique relève de la réglementation sur la sécurité générale des produits mis à disposition du public.

#### ✓ **Données pharmacologiques**

La nicotine est un agoniste des récepteurs cholinergiques (canaux ioniques). Elle excite puis bloque la transmission nerveuse au niveau ganglionnaire.

Les récepteurs cholinergiques ont une localisation centrale, dans différentes parties du cerveau, y compris dans le circuit de récompense comme le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale et le cortex préfrontal, mais aussi une localisation périphérique.

Présents sur les neurones dopaminergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, gabaergiques ou glutamatergiques, leur stimulation est notamment responsable d'effet psychostimulant, d'une désinhibition, d'une sensation de plaisir, d'une amélioration de l'humeur et de la diminution de l'appétit.

#### ✓ **Données pharmacocinétiques**

Sa diffusion à travers les milieux biologiques est pH-dépendante. La nicotine passe dans le lait maternel, traverse la barrière placentaire et s'accumule dans l'organisme. Métabolisée par voie hépatique, elle se transforme principalement en cotinine, elle-même métabolisée en métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination de la nicotine est de 2 heures, celle de la cotinine de 19 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques de la nicotine contenue dans des cigarettes ou dans différents substituts nicotiques sont rassemblés dans le tableau suivant<sup>1</sup> :

<b>Voie d'administration</b>	<b>Cmax (ng/ml)</b>	<b>Tmax (min)</b>	<b>Biodisponibilité (%)</b>
<b>Cigarettes (2 mg/5mn)</b>	15 – 30 (20-60/artère)	5 – 8 min (3-5/artère)	80-90
<b>Spray nasal 1 mg</b>	5 – 8 (10-50/artère)	11 -18 min (4-6/artère)	60-80
<b>Gommes à mâcher (30 min)</b>			
2 mg	6-9	30 min	78
4 mg	10-17	30 min	55
<b>Inhaleur (4 mg)</b>	8,1	30 min	51-56
<b>Comprimés à sucer (20 à 30 min)</b>			
2 mg	4,4	60 min	50
4 mg	10,8	66 min	79
<b>Tablettes sublinguale 2 mg (20 à 30 min)</b>	3,8	60 min	65
<b>Dispositifs transdermiques</b>			
15 mg/16 h	11-14	6-9 h	75-100
14 mg/24 h	11-16	4-7 h	
21 mg/24 h	12-23	3-12h	68-82

Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de nicotine obtenues avec les dispositifs transdermiques, les gommes à mâcher et les comprimés à sucer dosés à 4 mg atteignent des niveaux comparables à celles retrouvées avec une cigarette fumée 5 minutes et contenant 2 mg de nicotine.

En revanche, le pic plasmatique est atteint plus lentement avec les substituts nicotiques, à l'exception du spray nasal, qu'avec les cigarettes classiques.

Une étude<sup>2</sup> a comparé les propriétés pharmacocinétiques des cigarettes classiques, des cigarettes électroniques contenant 16 mg de nicotine et de l'inhaleur Nicorette contenant 10 mg de nicotine. Les

<sup>1</sup> Berlin I., Pharmacologie clinique du tabagisme, In : « Traité d'addictologie », Flammarion, 2006 :437-41

<sup>2</sup> Bullen C. et Al., Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery : randomised cross-over trial. Tob Control. 2010 Apr ;19(2) :98-103

concentrations maximales sont de 13,4 ng/ml (6,5 à 20,3) avec les cigarettes classiques, 1,3 ng/ml (0,0 à 2,6) avec les cigarettes électroniques et 2,1 ng/ml (1,0 à 3,1) avec l'inhaleur. Le pic plasmatique est atteint en 14,3 minutes (8,8 à 19,9) avec les cigarettes classiques, 19,6 minutes (4,9 à 34,2) avec les cigarettes électroniques et 32 minutes (18,7 à 45,3) avec l'inhaleur.

Les concentrations obtenues avec les cigarettes électroniques sont plus faibles mais le pic plasmatique est atteint presque aussi rapidement qu'avec les cigarettes classiques.

#### ✓ Données toxicologiques

##### - La nicotine

A faible dose, la nicotine entraîne une stimulation respiratoire, digestive (hypersialorrhée, vomissements et diarrhée), cardiovasculaire (tachycardie sinusale et augmentation de la pression artérielle) et neurologique (tremblements des extrémités). Une ingestion de l'ordre de 4 à 8 mg peut être à l'origine de nausées.

A plus fortes doses, ces symptômes sont rapidement suivis d'une perte de conscience avec convulsions, insuffisance respiratoire et collapsus anoxique.

La dose létale minimum estimée pour un adulte est de 40 à 60 mg ou 0,8 à 1 mg/kg.

#### ✓ Potentiel de dépendance

##### - Données chez l'Animal

Le potentiel de dépendance de la nicotine a été démontré par des études d'autoadministration par voie intraveineuse chez les rongeurs et les singes. Cette autoadministration dépend cependant des conditions environnementales, de la vitesse d'infusion de la nicotine et de l'âge des animaux. Chez le Rat, l'autoadministration est provoquée à une dose de 0,03 mg/kg/injection. Les rats adolescents sont plus sensibles que les adultes. De plus, il a été observé une intensification de la réponse lors de l'administration concomitante d'acétaldéhyde ou d'IMAO (inhibiteur de la monoamineoxydase) et au contraire, un blocage de l'effet lors de l'administration de mécamylamine, antagoniste cholinergique central : ces données pharmacologiques confirment le potentiel de dépendance plus important de la fumée de tabac par rapport à celui de la nicotine.

Les études de préférence de place conditionnée donnent des résultats hétérogènes, dépendant notamment de la dose, de l'âge des animaux et de l'environnement. Des doses allant de 0,01 à 1,4 mg/kg par voie sous-cutanée ou de 0,03 à 0,06 mg/kg par voie intraveineuse entraînent une préférence pour la nicotine alors que des doses plus fortes (2 mg/kg par voie sous cutanée) provoquent une aversion.

Par ailleurs, il a été montré que la sensibilisation à la nicotine en cas de prises répétées est conditionnée à un environnement.

Enfin, le sevrage spontané ou provoqué par un antagoniste de la nicotine entraîne un syndrome de sevrage caractéristique qui s'accompagne d'une diminution de la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

La plus grande vulnérabilité des jeunes animaux peut expliquer que les sujets ayant débuté l'usage de tabac dans l'adolescence fument beaucoup plus que ceux ayant débuté leur consommation à l'âge adulte.

##### - Données chez l'Homme

#### Données de la littérature

L'étude<sup>3</sup> comparant les cigarettes électroniques contenant 0 ou 16 mg de nicotine et l'inhaleur Nicorette sur le désir de fumer chez des fumeurs habituels montre que, après 1 heure, le désir de fumer est moins élevé chez les sujets ayant fumé une cigarette électronique à 16 mg que chez ceux ayant fumé une cigarette électronique sans nicotine (placebo). Ce désir de fumer est identique avec la cigarette électronique à 16 mg et l'inhaleur indiqué dans le sevrage tabagique.

Les cigarettes électroniques, qu'elles contiennent ou non de la nicotine, induisent plus d'effets plaisants que l'inhaleur et irritent moins la gorge et la bouche.

L'arrêt de l'utilisation de l'inhaleur ou de la cigarette électronique induit des symptômes de sevrage comparables à ceux observés à l'arrêt du tabac.

<sup>3</sup> Bullen C. et Al., Tob Control. 2010 Apr ;19(2) :98-103

Données recueillies par le Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Paris (CEIP)  
Jusqu'en 2010, le réseau des CEIP et les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont recueilli 15 cas d'abus ou de dépendance aux substituts nicotiques indiqués dans le sevrage tabagique. Ils concernent 8 hommes et 7 femmes âgés de 19 à 63 ans (43,6 ans en moyenne). Le médicament en cause était un comprimé à sucer (n=6) ou une gomme à mâcher (n=9). Les doses consommées allaient de 20 à 100 mg/j et pour des durées variant de 6 mois à 10 ans.

Entre 2006 et 2008, 30 sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou détournés de leur Usage) consomment des substituts nicotiques. La majorité d'entre eux (entre 25 et 30) ont poursuivi de manière concomitante leur consommation de tabac. Trois rapportent une dépendance primaire aux substituts nicotiques sous forme orale à la dose de 12 mg/j et de 16 mg/j.

Par ailleurs, une étude menée par le CEIP de Marseille, en 2005 auprès des pharmacies d'officine, sur les substituts nicotiques, avait montré que sur 765 patients, 50% auraient développé une dépendance en particulier avec les gommes.

Les consultations « sevrage tabagique » du Groupe hospitalier Saint-Louis-Lariboisière- Fernand Widal à Paris rapportent 2 à 3% de demandes de sevrages par an aux substituts nicotiques.

### ✓ Données réglementaires

Selon la réglementation des médicaments, la nicotine est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses (arrêté du 25 janvier 2010) mais les préparations en contenant sont exonérées de la réglementation des substances vénéneuses si :

- La quantité de nicotine est inférieure ou égale à 4 mg pour les gommes à mâcher et les comprimés sublinguaux, 10 mg pour les cartouches d'inhalation, 25 mg/16 h ou 21 mg/24 h pour des dispositifs transdermiques
- Et si la quantité totale remise au public est inférieure ou égale à 420 mg pour les gommes à mâcher, les comprimés sublinguaux et les cartouches d'inhalation, ou 28 dispositifs transdermiques.

Par ailleurs, la nicotine est inscrite sur la liste des substances dangereuses du règlement européen (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008.

### Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

**Les études comportementales chez l'Animal montrent l'existence d'un potentiel de dépendance de la nicotine. En plus de la dose, plusieurs facteurs comme les caractéristiques individuelles (y compris psychologiques et comportementales) et environnementales, interviennent dans la dépendance.**

**Le délai d'atteinte du pic plasmatique est également un élément majeur dans l'évaluation du potentiel de dépendance : un pic précoce est prédictif d'un potentiel de dépendance plus élevé. Il est observé dans une étude que le pic plasmatique apparaissait plus précocement avec la cigarette électronique.**

**En conséquence, la Commission estime que la consommation des cigarettes électroniques expose à un risque de dépendance quelle que soit la quantité de nicotine contenue dans les cartouches. De plus, leur consommation expose potentiellement des sujets auparavant ni dépendants aux cigarettes, ni à la nicotine, à un risque de dépendance primaire à la nicotine.**

**Il est donc nécessaire d'assurer une surveillance attentive de la survenue d'une dépendance, notamment primaire, à ces produits, ainsi que de leur toxicité.**

#### 4. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE ET DE LA TOXICITE DES « POPPERS »

Le premier cas d'intoxication aiguë par les « poppers » a été recueilli en 1980 par le centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Marseille. En 1990, un décret a interdit la « vente ou la distribution gratuite au public des produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle ou de pentyle ou leurs isomères »<sup>4</sup>. Suite à l'apparition sur le marché d'autres nitrites, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) avait réalisé, en 1999, un point sur la dangerosité des « poppers ». Le réseau des CAPTV avait alors rapporté 310 cas d'intoxication par les « poppers » dont 252 intoxications volontaires et 18 intoxications accidentelles. Ces données avaient conduit la CNSP à proposer une modification du décret du 26 mars 1990 en étendant l'interdiction des produits dit « poppers » aux « nitrites aliphatiques et cycliques ou leurs isomères ». Cette décision est intervenue par décret du 20 novembre 2007<sup>5</sup>.

Le 15 mai 2009, le Conseil d'Etat a annulé ce décret<sup>6</sup> du 20 novembre 2007 à la suite des requêtes présentées par plusieurs associations ou sociétés commerciales, au motif que cette mesure était excessive et disproportionnée au regard des risques que présente la commercialisation de ces produits pour la santé et la sécurité des consommateurs.

Cette annulation rend à nouveau applicable le décret du 26 mars 1990 interdisant les nitrites de butyle et de pentyle. Les autres nitrites ne sont plus interdits.

Dans ce contexte, l'Afssaps et la Direction générale de la Santé (DGS) ont souhaité disposer de données actualisées sur les effets nocifs des « poppers » afin de pouvoir juger de la faisabilité d'une nouvelle initiative régulatrice qui prendrait en compte l'exigence de proportionnalité des mesures face aux risques présentés par ces produits.

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille a ainsi présenté les données sur l'abus et la dépendance aux « poppers » ainsi que les informations recueillies par l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). Le CAPTV de Paris a rapporté les données issues des cas d'intoxication collectés par le réseau de toxicovigilance. La description des risques oculaires a été complétée par un exposé du Dr. Vignal-Clermont, ophtalmologue, qui a été amené à prendre en charge des patients atteints de troubles visuels lors de la consommation de ces produits.

##### 1. Présentation des « poppers » et effets attendus :

Les poppers sont des préparations contenant des nitrites d'alkyles aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères en solution dans des solvants.

Les nitrites représentent ainsi 90 % de ces préparations, les plus fréquemment retrouvés étant les nitrites d'amyloxy (ou pentyle), de butyle et d'isobutyle, de propyle et d'isopropyle ou encore de cyclohexyle. Le reste (10 %) est constitué d'éthanol, d'huiles essentielles et de solvants.

Les « poppers » se présentent sous la forme d'un liquide jaunâtre, conditionné dans des petits flacons en verre coloré.

Le nitrite d'amyloxy a été utilisé en cardiologie pour son effet vasodilatateur jusqu'à l'utilisation de la trinitrine. Les nitrites sont parfois vendus comme « désodorisants d'atmosphère » (flacon ouvert).

Une déviation d'usage du nitrite d'amyloxy est apparue au cours des années 70 aux Etats-Unis dans le milieu homosexuel. A partir des années 80, l'utilisation des autres dérivés s'est étendue en France à une population plus jeune dans un contexte collectif et à des fins récréatives. Au début, principalement vendus dans des sex-shops, les poppers sont devenus disponibles sous de nombreux noms dans des boîtes de nuit, dans la rue ou encore sur Internet.

<sup>4</sup> Décret 90-274 du 26/03/1990 (JO du 28/03/90)

<sup>5</sup> Décret 2007-1636 du 20/11/2007 (JO 22/11/2007) : « la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché est interdite

<sup>6</sup> Décision du Conseil d'Etat n°312449 du 15/05/2009



L'action des « poppers » est due à la libération de monoxyde d'azote dans l'organisme qui entraîne la relaxation des muscles lisses et une vasodilatation importante. On observe également un effet euphorisant. Ces effets sont rapides (15 secondes) et brefs (5 à 10 minutes).

Les effets recherchés sont donc en lien avec les propriétés pharmacologiques de ces produits : effets sexuels périphériques et performances sexuelles, mais aussi effets euphorisants, désinhibants, sensations ébrieuses ou vertiges. Le nitrite d'amyle entraîne une excitation motrice plus forte que l'éther.

La consommation de nitrites peut toutefois également être à l'origine de céphalées, de nausées et de vomissements, d'un flush transitoire, de troubles visuels, d'une tachycardie, d'une hypotension artérielle voire d'un malaise, et, dans les cas graves, d'un collapsus cardiovasculaire. La vasodilatation des vaisseaux cérébraux peut entraîner une hypertension intracrânienne. La consommation de nitrites peut également être à l'origine de la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine qui n'assure alors plus le transport de l'oxygène dans le sang. Sa présence est responsable de l'apparition d'une cyanose et, à partir de taux plus élevés, de signes d'hypoxie tissulaire, en particulier du système nerveux central (coma, convulsions et parésie transitoire) et du myocarde (dyspnée, douleur angineuse, tachycardie allant jusqu'à des troubles du rythme). Ces effets liés à la méthémoglobinémie s'ajoutent à ceux de la vasodilatation.

Enfin, les nitrites peuvent induire une hémolyse aiguë (destruction de la paroi des globules rouges) provoquant une insuffisance rénale aiguë et une acidose métabolique. Une hémolyse chronique est rapportée lors de l'utilisation continue.

## **2. Données générales d'exposition en France**

### **a) *Données des CEIP***

#### ▪ Enquête 1999-2009

Entre 1999 et juin 2009, le réseau des CEIP a recueilli **271 observations** dont 238 auprès des CAP-TV. La recherche des doublons de cas entre les 2 réseaux a permis d'identifier 32 cas collectés par les CEIP dont 24 entre 1999 et 2007 et 8 en 2008 et 2009.

Ces cas concernent 1 enfant et 31 adultes parmi lesquels étaient retrouvés 75 % d'hommes et un âge moyen de 36,8 ans. L'ensemble des cas de consommation par un adulte (n=31) était lié à une prise volontaire du produit à des fins récréatives. Le cas d'intoxication chez l'enfant de 5 ans avait eu lieu dans un contexte d'abus sexuel. Le nitrite en cause était renseigné dans un peu moins du tiers des cas (n=9 avec 5 cas impliquant le nitrite de propyle et 4 cas le nitrite d'amyle). La voie d'administration, connue dans 20 cas, était le plus souvent la voie nasale (« sniff », n=17 cas) suivie par la voie orale (n=3 cas). Aucune utilisation par voie oculaire ou cutanée n'a été signalée.

Parmi ces 32 cas d'intoxication, 9 sont jugés graves<sup>7</sup> selon les critères de gravité retenue par le réseau des CAP-TV (méthémoglobine > 30 % et/ou présence d'une symptomatologie neurologique, cardio-vasculaire, respiratoire ou encore oculaire). Un décès a également été rapporté (homme de 41 ans retrouvé décédé avec un flacon de nitrite de propyle vide à ses côtés).

#### ▪ Enquête 2010

Neuf cas (9) ont été collectés entre janvier et avril (5 hommes et 4 femmes d'âge moyen de 32,5 ans) par les centres de Marseille et de Paris auprès des CAP-TV. Il s'agissait d'intoxications volontaires dans tous les cas, par voie nasale le plus souvent (5 cas). L'intoxication était grave dans 5 cas dont un décès d'une personne qui avait également consommé du GBL (gammabutyrolactone) et de l'alcool. La nature du nitrite n'avait pu être renseignée que dans un cas (propyle).

### **b) *Données de l'OFDT***

#### ▪ Données d'utilisation en population générale

Les données Escapad (Enquête sur la santé et la consommation lors de la journée d'appel de préparation à la défense) renseignent les consommations de produits chez les jeunes de 17 ans vus lors de la journée d'appel à la défense. Dans la dernière édition menée en 2008, 13,7 % des jeunes de 17 ans interrogés ont déclaré être expérimentateurs de « poppers » (utilisation une fois au cours de la vie) et sont majoritairement de sexe

<sup>7</sup> Dont 1 cas en association avec du GHB

masculin. Parmi ces expérimentateurs, seul 6,7 % en sont des consommateurs réguliers (recours aux « poppers » au moins 10 fois au cours de l'année).

La fréquence d'expérimentation des « poppers » chez les jeunes de 17 ans est toutefois en nette augmentation depuis 8 ans (de 2,4 % en 2000 à 5,5 % en 2005 et 13,7 % en 2008) et elle a progressé en particulier chez les filles (de 1,3 % en 2000 à 12,2 % en 2008).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette augmentation de la fréquence d'expérimentation chez les jeunes comme la médiatisation des « poppers », la perception de ces produits par les jeunes comme peu toxiques, leur prix modéré et leur facilité d'usage et de partage. La liquidation de certains stocks (dans les sex-shops) fin 2007 en raison de la publication de décret d'interdiction des « poppers » et la facilité d'obtention de ces produits par internet expliquent également cette plus grande disponibilité.

- Données d'utilisation en milieu festif

Une enquête récente (2007) a montré que sur 1 496 sujets vus au travers du milieu festif, la moitié précisait avoir expérimenté les « poppers » et 9 % en avoir eu un usage récent (au cours du dernier mois). La consommation qui se fait en milieu festif a lieu le plus souvent en groupe, particulièrement dans un milieu homosexuel masculin et dans une moindre mesure en milieu scolaire (collèges et lycées).

- Données TREND 2008 (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues)

La disponibilité des « poppers » est persistante mais il est noté une accessibilité plus complexe depuis l'application du décret de 2007 avec la multiplication des intermédiaires et l'augmentation des prix.

Il n'est toutefois pas rapporté de diminution significative des usages en contexte festif public du fait d'une possible importation personnelle à partir de commandes sur Internet ou d'achats à l'étranger mais aussi d'une vente discrète dans les sex-shops, clubs et saunas.

### **c) Données du Baromètre Gay<sup>8</sup> 2005-2006**

Les enquêtes réalisées en 2005 et 2006 auprès des hommes fréquentant les lieux de rencontre gay franciliens révèlent que 47 % des personnes interrogées ont consommé ce type de produits au cours des 12 derniers mois pour la réalisation d'actes sexuels (une dépendance à ces produits a même été notée dans ce cadre) et pour la pratique « d'actes à risques » en association avec le Viagra®.

### **d) Données de l'Institut National de Police Scientifique (INPS)**

Au total, 30 échantillons de poppers ont été analysés par les laboratoires de 1999 à 2009. Une recrudescence du nombre de poppers analysés a été notée en 2000 et 2005.

L'analyse de ces produits a retrouvé principalement du nitrite d'isopropyle et d'isobutyle mais encore du nitrite d'isoamyle et d'isopropyle.

### **e) Données du réseau de toxicovigilance**

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 1999 et le 29 novembre 2009, **794 cas d'exposition** aux « poppers » sont retrouvés dans le système d'information des dix centres antipoison et de toxicovigilance. Parmi ces 794 expositions rapportées, 683 cas étaient symptomatiques (86 %), 119 considérés comme graves (15 %) et 4 concernaient un décès.

Un plus grand nombre d'hommes a été exposé aux « poppers » puisqu'ils représentent 72,5 % des 791 cas documentés. Les classes d'âge les plus représentées sont celles des 20-29 ans et des 30-39 ans, totalisant les deux tiers des cas (67,6 %).

La voie d'exposition principale est la voie respiratoire (57,3 %) suivie de la voie orale dans 35,3 % des cas.

Les circonstances d'exposition sont le plus souvent volontaires (hors tentatives de suicides et crimes) dans près des deux tiers des cas (67,3 % des 753 cas documentés), accidentelles dans un quart des cas (n=191). Les tentatives de suicide concernent 5% des cas (37 cas) et les crimes 2 % (n=18). L'information n'a pas été spécifiée dans 5 % des cas (n=41).

Les 119 cas graves totalisent 171 signes cliniques graves (certains intoxiqués pouvant présenter plusieurs signes). Une méthémoglobinémie > à 30 % est le signe le plus souvent retrouvé (34 % des cas, n=50), une cyanose dans 28 % des cas (n=42) et un coma (Glasgow <8) dans 17 % des cas (n=29). D'autres signes ont également été rapportés : une dyspnée (13 cas), une hypotension importante (10 cas), des convulsions (9

---

<sup>8</sup> Enquête de l'Institut de Veille Sanitaire

cas), des troubles du rythme cardiaque (7 cas), un arrêt cardiaque (5 cas), un syndrome de détresse respiratoire aiguë (3 cas) et une cécité ou une baisse de l'acuité visuelle (3 cas).

Les quatre cas d'exposition avec décès sont tous d'imputabilité douteuse (absence de preuve tangible de l'intoxication en particulier de dosage analytique ou de mesure de la méthémoglobinémie). La symptomatologie observée était toutefois compatible dans tous les cas, le rôle direct du « poppers » ou sa participation dans le décès ayant été exclu dans un seul cas. Rapportés au nombre de cas d'exposition, les décès par « poppers » sont 3 fois plus fréquents que ceux en lien avec un médicament ou tous toxiques confondus.

Au total, en près de 11 ans, les CAPTV ont recueilli 794 cas d'exposition dont 86 % étaient symptomatiques et 15 % graves. L'analyse différentielle suivant les nitrites n'a toutefois pas pu être effectuée.

Le réseau de toxicovigilance préconise des mesures d'éducation et de prévention des consommateurs sur les risques liés aux « poppers ».

### **3. Troubles visuels en lien avec une consommation de « poppers » :**

#### ***a) Présentation des données du réseau de toxicovigilance***

La notification de plusieurs cas de troubles visuels inhabituels suspects d'être en relation avec l'inhalation de « poppers » a conduit à une analyse spécifique de ces cas. Dans cette étude, les cas suspects ont été définis comme l'exposition d'un sujet à une spécialité contenant un nitrite d'alkyle ou de cycloalkyle présentant au moins un symptôme en relation avec une atteinte oculaire à la suite d'une inhalation de « poppers » et s'étant adressé à un CAPTV. Les cas de projection oculaire de « poppers » survenus à la suite de l'inhalation de ces produits ont été exclus de ce travail.

La recherche des cas s'est effectuée pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 20 mai 2010 et a inclus l'ensemble des 10 CAPTV existants en France.

#### ***Résultats de l'étude :***

Parmi les 829 cas d'exposition à des « poppers » (toutes voies confondues) retrouvés, 30 sujets ont présenté des signes oculaires (projections exclues)<sup>9</sup>. Près de la moitié de ces derniers cas (n=14) ont été signalés à Paris. Les sujets étaient le plus souvent masculins (n=21 soit 70 %), d'âge médian 30,5 ans (IC<sup>10</sup> [19;56]).

Les produits en cause rapportés étaient : un « poppers » sans autre précision (18 cas), le nitrite d'isopropyle (n=6, dont 2 avec de l'isopropanol), le nitrite de propyle (n=4) et le nitrite d'isobutyle (n=2). Le délai d'apparition des symptômes était immédiat dans 5 cas, de 4 heures dans 1 cas, de 24 heures dans 11 cas et de 2 à 3 jours dans 4 cas. L'information n'était pas disponible pour 30 % des sujets (n=9).

L'exposition était occasionnelle dans 8 cas, chronique dans 6 cas. Parmi ces derniers cas, 2 d'entre eux rapportaient une consommation importante du produit la veille ; 1 sujet indiquait une consommation progressive du produit depuis 3 mois et 1 autre avoir changé récemment de marque de « poppers ». Huit sujets avaient pris les « poppers » en association avec de l'alcool, 2 avec de la cocaïne, et un sujet avec à la fois de l'alcool et de la cocaïne.

Les sujets se plaignaient d'une baisse d'acuité visuelle dans 26 cas, d'une vision colorée avec perception de points lumineux pour 17 d'entre eux et d'une photophobie dans 7 cas.

Une exploration ophtalmique avait été réalisée dans la moitié des cas (n=15) et avait montré une diminution systématique de l'acuité visuelle, des taches jaunes fovéales dans 10 cas (sur les 11 fonds d'oeil réalisés). La Tomographie en Cohérence Optique (TCO) à haute résolution montrait de plus une désorganisation des cônes des segments externes de la fovéa dans 9 cas (sur les 9 tests réalisés). Aucune information relative à une exploration ophtalmologique plus poussée n'était disponible dans ces 15 cas.

L'évolution était connue chez 25 patients parmi lesquels 10 ont guéri dans un délai médian de 21 jours (IC [1,25 jours ; 120 jours]) alors que les 15 autres présentaient une persistance des lésions au cours de la dernière consultation téléphonique ou au cabinet au bout de 15 jours en moyenne (IC [2 jours ; 12 mois]).

Au total, il a ainsi été noté 30 cas de troubles visuels après inhalation de « poppers » (soit 3,6 % de la totalité des cas d'exposition aux « poppers » rapportés aux CAPTV) avec une surreprésentation des cas parisiens du

<sup>9</sup> 104 autres sujets ont présenté des signes oculaires (projections comprises) et n'ont pas été étudiés ici

<sup>10</sup> IC = Intervalle de Confiance

fait d'un marché plus important lié à un grand nombre de consommateurs, et un accroissement du nombre de cas ces derniers mois (13 cas en 2009 et début 2010, soit en moins de 17 mois). Ce phénomène est probablement sous-notifié mais il n'est pas nouveau puisque 3 cas avaient été signalés en 2000 puis 5 en 2003.

Soit les utilisateurs ne consultent pas de médecins si les symptômes visuels sont modérés, soit ils vont consulter sans toutefois rapporter leur consommation de « poppers ». Les signes ophtalmologiques sont d'ailleurs discrets au fond d'œil et parfois même à l'exploration ophtalmologique complémentaire et ils surviennent chez des patients dont la compliance au suivi médical n'est pas optimale (certains refusent d'être identifiés et d'autres sont perdus de vue).

L'évolution de ce type de lésion est pour l'instant mal connue puisque certains patients ont guéri et qu'il pourrait y avoir une amélioration sur plusieurs semaines après l'arrêt de l'inhalation de « poppers ». Cependant, un certain nombre d'individus présentait toujours des troubles visuels plusieurs semaines après le début des signes.

Certaines recommandations pourraient être émises :

- L'information des consommateurs de « poppers » et des ophtalmologistes sur la toxicité potentielle des « poppers » pour la rétine
- L'évocation d'une atteinte oculaire en lien avec les « poppers » devant un tableau de diminution aiguë et bilatérale de la vision avec photopsie et particulièrement en présence de points jaunes fovéaux.

Une étude prospective pourrait être envisagée puisque les données disponibles sont hétérogènes et peu nombreuses afin de standardiser la prise en charge diagnostique. Le diagnostic peut en effet être établi à l'aide d'un questionnaire orienté, d'un examen ophtalmologique (acuité visuelle, fond d'œil, ...) et de la recherche minutieuse d'une atteinte fovéale par TCO. Une collaboration étroite entre les organismes de toxicovigilance et les services d'ophtalmologie dans le cadre de ce protocole permettrait d'améliorer la connaissance de l'épidémiologie de cette intoxication, de ses facteurs de risque et éventuellement de mieux comprendre le mécanisme d'action toxique fovéal des « poppers ».

***b) Présentation de l'étude du centre ophtalmologique des Quinze-Vingts (Paris) à propos de la baisse d'acuité visuelle (BAV) bilatérale associée à l'inhalation de « poppers » à travers 5 observations de patients ayant présenté une baisse visuelle bilatérale***

Il s'agit de l'observation de 5 patients (4 hommes et 1 femme) ayant consulté au centre ophtalmologique des Quinze-Vingts et à la Fondation Rothschild pour une baisse de l'acuité visuelle (BAV) bilatérale survenue immédiatement après inhalation de « poppers ».

Résultats des observations de patients :

Dans tous les cas, l'examen du fond d'œil a montré, de la même manière que dans l'étude précédente un point jaune au niveau rétinien au niveau de la zone de vision centrale (fovéa) uni ou bilatéral et la TCO à haute résolution a retrouvé là encore une désorganisation bilatérale de la réflectivité des articles externes des cônes centraux. Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le tableau suivant :

Cas	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4	Patient n°5
Age/sexe	27/F	29/H	27/H	40/H	37/H
Marque (nature du nitrite)	Jungle Juice (nitrite de propyle)	Jungle Juice (nitrite de propyle)	Jungle Juice (nitrite de propyle)	Sex line (nitrite de propyle)	Plusieurs marques
Drogues ou médicaments associés	Alcool	Alcool	Alcool Cocaïne	Cocaïne	Alcool
Délai entre la BAV et la première visite	8 jours	8 jours	10 jours	4 jours	8 jours

<b>AV initiale (OD-OG)</b>	20/25 ODG	20/50 ODG	20/25-20/20	20/30 ODG	20/50 ODG
<b>TCO initiale</b>	Anomal. S Ext ODG	Anomal S Ext ODG	Anomal S Ext ODG	Anomal S Ext ODG	Anomal. S Ext ODG
<b>TCO finale</b>	Inchangé	Récupération partielle	Récupération quasi complète	Récupération partielle	NA

TCO: tomographie par cohérence optique ; AV : acuité visuelle ; anomal S Ext : Anomalies des articles externes des photorécepteurs ; NA : non applicable ; OD OG : Œil Droit. Œil Gauche ; BAV : Baisse de l'acuité visuelle

Seuls 3 patients ont récupéré une acuité visuelle normale et la TCO a montré une amélioration de l'organisation des cônes maculaires dans 3 cas sur 5 (1 perdu de vue).

Un seul cas de BAV aiguë bilatérale par atteinte rétinienne après inhalation de « poppers » (nitrite de propyle) a été décrit jusqu'à présent dans la littérature<sup>11</sup>. Le fond d'œil retrouvait alors une tache jaune centrale bilatérale mais la TCO était normale, ce qui n'élimine pas une atteinte minime de la fovéa. L'évolution visuelle a été favorable.

Chez ces patients sans antécédents médicaux, la responsabilité des « poppers » dans la survenue de la baisse visuelle est très probable étant donné l'enchaînement des événements, le seul élément retrouvé lors de l'analyse toxicologique des flacons étant d'autre part le nitrite de propyle. Le mode d'action est incertain mais le nitrite de propyle est un donneur d'oxyde nitrique (NO) et la libération massive de NO est probablement en cause<sup>12</sup>. L'effet potentialisant de l'alcool et de la cocaïne n'est quant à lui pas prouvé.

#### Conclusion de ces observations

Les complications liées à l'inhalation de « poppers » sont peu fréquentes si l'on tient compte de leur très large utilisation, mais cette fréquence est probablement sous estimée. En effet, les anomalies rétinienne sont discrètes et peuvent être méconnues par un ophtalmologiste non averti et les patients ne consultent qu'en cas de gêne importante et ne signalent pas spontanément la prise de ces produits. De nouveaux cas ont été observés depuis la fin de cette étude, allant dans le sens d'une fréquence possiblement plus importante de cette complication visuelle. La survenue d'une baisse visuelle bilatérale inexpliquée chez un adulte jeune doit donc faire rechercher la prise de « poppers » à l'interrogatoire, en particulier si l'on constate la présence d'une tache maculaire jaune. L'évolution spontanée est le plus souvent partiellement ou totalement régressive.

#### **4. Réglementation des « poppers »**

Le nitrite d'amyle est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses.

La directive 67/548/CEE<sup>13</sup> présente dans son Annexe 1 une liste de substances chimiques dangereuses et réglemente leur utilisation et leur étiquetage :

- a) Les nitrites de propyle et de cyclohexyle ne sont pas classés. Il se peut donc qu'aucune évaluation n'ait été conduite.
- b) Le nitrite de butyle et ses isomères ainsi que le nitrite d'amyle sont tous classés comme étant inflammables et l'étiquetage des préparations en contenant doivent présenter la phrase de risque (Facilement inflammable).
- c) Le nitrite d'isobutyle est classé mutagène de catégorie 2 (correspondant à un signal à considérer chez l'Homme).
- d) Le nitrite d'isobutyle est classé comme cancérigène de catégorie 1B et doit à ce titre être considéré comme cancérigène pour l'homme ce qui induit l'interdiction de vente et de distribution gratuite au public.

Dans plusieurs pays de l'Union européenne, les « poppers » contenant notamment des nitrites de butyle et de pentyle sont réglementés. Les réglementations mises en place prévoient dans la majorité des cas l'interdiction de la vente de ces produits au public (ex : Danemark, Espagne, Pays-Bas, Royaume-Uni) sauf dans le cadre d'une utilisation à des fins médicales ou scientifiques.

<sup>11</sup> Pece A, Patelli F, Milani P, Pierro L. Transient visual loss after amyl Isobutyl nitrite abuse. Semin Ophthalmol. 2004;19:105-6.

<sup>12</sup> A doses physiologiques, le NO est un modulateur du métabolisme et de la fonction des photorécepteurs, mais son administration aiguë est toxique pour la rétine et en particulier pour les photorécepteurs peut-être par le biais d'une majoration de la phototoxicité, ce d'autant que la consommation des « poppers » a souvent lieu dans des ambiances festives avec des éclairages importants.

<sup>13</sup> remplacée par le règlement (CE) n° 1278/2008 depuis le 20 janvier 2009

Afssaps - Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 24 juin 2010  
Adopté le 21 octobre 2010

A l'extérieur de l'Union européenne, les nitrites de butyle et de pentyle sont considérés comme des médicaments uniquement délivrés sur prescription médicale ou autorisation spéciale en Suisse, en Australie et Nouvelle-Zélande. Aux Etats-Unis, bien qu'il n'existe pas de réglementation spécifique applicable aux « poppers » au niveau fédéral, de nombreuses législations provinciales ou d'Etat ont pris en compte les cas d'abus de substances inhalées par une population jeune à des fins récréatives, en adoptant des lois interdisant l'utilisation, la vente et la distribution aux mineurs de substances inhalables sous peine d'amende, d'incarcération ou de prise en charge médicale obligatoire.

### **Conclusion**

Entre 1999 et 2009, sur l'ensemble du territoire national, les réseaux des CEIP et des CAPTV ont collecté 715 cas d'expositions symptomatiques aux « poppers », dont 128 cas graves (méthémoglobinémie, cyanose, coma, troubles respiratoires et cardiaques) et 5 décès. Dans ces 5 cas (1 en 2004, 1 en 2005, 1 en 2007 et 2 en 2009), la symptomatologie est compatible avec la prise de « poppers ».

Les effets n'ont pu être reliés aux doses d'exposition. En effet, les « poppers » étant volatils et diffusant largement dans l'air ambiant, les quantités réelles de nitrites inhalées ne sont pas connues. La contenance du flacon est une estimation très grossière ; de plus, un même flacon peut être « partagé » par plusieurs personnes.

La nature du nitrite en cause dans les cas collectés n'a été identifiée que dans 59 cas. Il s'agit le plus souvent du nitrite de propyle et moins souvent du nitrite d'amyle. Les analyses effectuées par les laboratoires des douanes et de la police scientifique sur les produits saisis ont majoritairement identifié les nitrites de propyle, d'isopropyle et d'isobutyle.

Par ailleurs, l'analyse des données des CAPTV et l'étude du centre ophtalmologique des Quinze-Vingts à Paris font état de la survenue de troubles visuels en lien avec une consommation de « poppers » chez des utilisateurs chroniques ou naïfs présentant une diminution de l'acuité visuelle, le plus souvent partiellement ou totalement régressive. Le nombre de signalements a fortement augmenté ces derniers mois avec 13 cas rapportés en 2009 et début 2010 sur un total de 30 cas rapportés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1999.

Enfin, les derniers résultats de l'enquête ESCAPAD (Enquête sur la santé et la consommation lors de la journée d'appel de préparation à la défense) en 2008 mettent en évidence une augmentation significative de la consommation de ces produits par les jeunes. Cette tendance est à rapprocher des résultats de l'enquête ESPAD 2007 (The European School Project on Alcohol and Other Drugs) qui rapporte une expérimentation de substances volatiles de 9% chez les étudiants européens âgés de 15 à 16 ans.

### **Avis de la Commission**

**Les « poppers » sont responsables d'effets circulatoires, cardiaques, respiratoires ou visuels pouvant être graves. Leur consommation est souvent associée à d'autres substances psychoactives dans un contexte festif ce qui peut potentialiser les risques.**

**D'après les données issues des dispositifs d'observation de la consommation de substances psychoactives, les « poppers » sont également l'objet d'un abus individuel ponctuel ou chronique mais aussi un phénomène nouveau de société, notamment chez les jeunes. L'évaluation du risque de dépendance devra être complétée.**

**Par ailleurs, un effet cancérogène est également rapporté pour le nitrite d'isobutyle ce qui implique que les préparations en contenant ne peuvent être vendues ou distribuées gratuitement au public. L'existence d'un effet cancérogène des autres nitrites devrait être recherchée.**

**Au regard de l'ensemble de ces données présentées, la Commission propose, à l'unanimité des membres présents moins une abstention, qu'une information sur la dangerosité des « poppers » soit effectuée. Cette information passerait par :**

- **un étiquetage systématique des flacons des produits dit « poppers » rappelant leur dangerosité.**
- **la mise en place d'une campagne de communication élargie, adaptée aux différents publics visés. L'interdiction relative aux nitrites de butyle et de pentyle devra être rappelée et les risques relatifs aux « poppers » précisés (effets toxiques précités, risque de soumission chimique, risque cancérogène).**

## 5. RESULTATS 2009 DE L'ENQUETE OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

OPPIDUM est une étude pharmacoépidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), responsables dans leur zone de compétence géographique respective du recrutement des structures spécialisées en addictologie prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés.

Pour chaque patient répondant à ces critères, une fiche anonyme est remplie, comportant ses caractéristiques sociodémographiques et addictives ainsi qu'une description des modalités de consommation des produits psychoactifs pris la semaine précédant l'enquête.

Cette enquête se déroule depuis 1990 en région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) et depuis 1995 au niveau national, et a lieu chaque année durant le mois d'octobre.

L'objectif de cette étude est d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits psychoactifs. Elle permet également de suivre l'évolution des consommations des substances psychoactives et de leurs modalités.

### 1. Présentation du programme OPPIDUM

#### - **Coordination et participation**

Le Centre associé du CEIP de Marseille assure la coordination principale de cette enquête dont le recueil de données a été opéré entre le 5 octobre et le 1er novembre 2009 par les CEIP. A noter, cette année, la participation du nouveau CEIP de Poitiers dans la région Poitou-Charentes.

#### - **Participation à l'enquête**

Après les records successifs des éditions 2007 et 2008, les chiffres de participation sont en baisse mais se maintiennent très au dessus de ceux de 2006 (+27% de sujets inclus en 2009 (N=4774) par rapport à 2006 (N=3743)). En termes de couverture géographique, si le nombre de centres d'enquête a baissé de 142 en 2008 à 126 centres en 2009, le nombre de départements « couverts » est quasiment stable (50 en 2009 versus 51 en 2008) ; voir ci-dessous l'évolution des fiches reçues par année et la distribution géographique des centres d'enquête.

Depuis le démarrage des observations en 1990, 45 609 sujets ont été inclus dans le programme OPPIDUM et la consommation de 92 287 produits décrite.

### 2. Résultats pour l'année 2009 et principales tendances

#### - **Données socio-démographiques**

L'**âge moyen** des sujets inclus est stable 33,0 ± 8,9 ans (versus 32,7 ans en 2008), de même que la **proportion de femmes** parmi les sujets inclus (22%) et la proportion de sujets vivant **en couple** (35%).

Les proportions de sujets inclus en situation d'**activité professionnelle** et disposant de **revenus réguliers** sont en baisse (respectivement, 55% vs. 58% en 2008 et 46% vs. 42% en 2008).

#### - **Données de consommation**

##### **a. Premier produit consommé et premier produit ayant entraîné une dépendance**

Le **cannabis** reste la première substance psychoactive la plus consommée (pour 79% des sujets inclus) hors tabac et alcool. Il est en outre le premier produit ayant entraîné une dépendance pour 22% des sujets inclus (vs 66% pour l'**héroïne**).

Le nombre de signalements de primo consommation de buprénorphine haut dosage (**BHD**) et l'implication de la BHD comme premier produit ayant entraîné une dépendance restent faibles (respectivement 27 et 69 cas). Ceux concernant la **méthadone** sont en revanche en hausse par rapport à 2008 (premier produit expérimenté pour 2 sujets vs. 0 en 2008, premier produit ayant entraîné une dépendance pour 11 sujets vs. 4 en 2008).

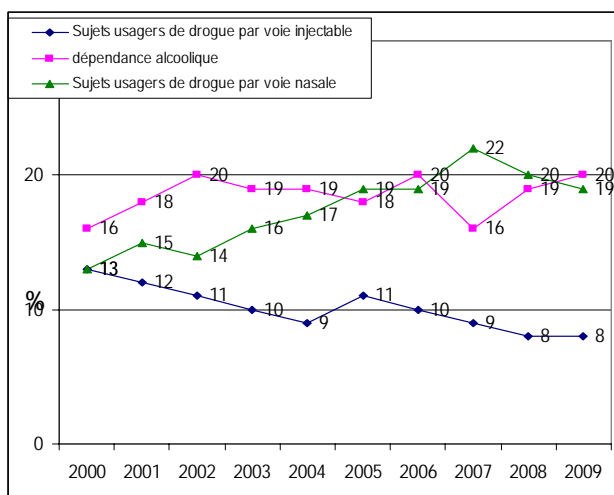
##### **b. Comportements de consommation**

Quels que soient les produits consommés, la légère augmentation de la pratique de l'**injection** constatée entre 2004 et 2005 n'est pas confirmée (8% des sujets inclus, même résultat qu'en 2008).

La pratique de la **voie nasale** est retrouvée chez 19% des sujets.

La **dépendance alcoolique** est retrouvée chez 20% des sujets.

Figure 3 : Utilisation des Voies nasale et intra veineuse (IV) et dépendance alcoolique des sujets inclus



### 3. Traitements de substitution

#### - Les protocoles de substitution de la dépendance aux opiacés

La proportion de sujets inclus sous protocole de substitution de la dépendance aux opiacés est stable, autour de 75% (76% en 2009, N= 3615). Ces sujets se répartissent entre :

- protocole médical avec **buprénorphine haut-dosage** (N=1315, 36%)
- protocole médical avec **méthadone** (N=2282, 63%)
- protocole médical avec d'autres médicaments (N=18)<sup>14</sup>

#### - La buprénorphine haut-dosage (BHD : Subutex® et génériques)

Mille quatre cents sujets inclus consomment de la BHD (soit 29% des sujets inclus, vs. 31% en 2008), dans le cadre (94% des sujets consommateurs de BHD) ou en dehors (6% des sujets consommateurs de BHD) d'un protocole médical.

La part des spécialités génériques est en augmentation (38% de la BHD consommée en 2009, vs 31% 2008), mais le Subutex® reste cependant la spécialité la plus consommée (par 61% des consommateurs de BHD).

Figure 4 : Evolution 2007-2009 des modalités de consommation de la BHD sous protocole

MODE DE CONSOMMATION	SOUS PROTOCOLE DE SUBSTITUTION BHD**		
	2007	2008	2009
Dose en mg/j (m +/- ds)	<b>7,9 ± 5,7</b>	<b>8,2 ± 5,2</b>	<b>8,3 ± 5,6</b>
Doses (min-max)	(0,2-94)	(0,1-36)	(0,1-50)
Dose > 32mg/j	0,2% (n=3)	0,1% (n=1)	0,2% (n=3)
Voie orale*	92%	94%	94%
Voie nasale*	9%	8%	8%
Voie inhalée*	0,4% (n=7)	0,4% (n=7)	0,5% (n=6)
Voie I.V.	8%	7%	7%
Obtention illégale	9%	9%	9%
<b>CONSOMMATIONS ASSOCIEES</b>			
Benzodiazépines et apparentés	25%	23%	22%
Cocaïne	9%	11%	8%
Héroïne	16%	14%	15%
Sulfate de morphine	0,4% (n=7)	0,6% (n=10)	0,4% (n=5)

\* Les sujets inclus peuvent signaler plusieurs voies d'administration.

<sup>14</sup> Détail : Skénan® (n=7), Dicodin®(n=4), Moscontin® (n=3), Durogésic® (n=2), Morphine (n=1) et Actiskenan® (n=1).



Figure 5 : Modalités d'usage de la BHD en 2009, par spécialités

	SOUS PROTOCOLE		HORS PROTOCOLE**
	SUBUTEX®	GÉNÉRIQUES*	
Age moyen (m +/- ds)	34,7 ±8,6	32,1 ±8,2	31,0 ±8,5
% d'homme	78%	78%	88%
Activité professionnelle	39%	47%	26%
Logement stable	82%	84%	61%
Dose en mg (m +/- ds)	9,0 ±5,9	7,3 ±5,0	9,7 ±5,9
Voie orale***	92%	98%	49%
Voie nasale***	10%	4%	46%
Voie inhalée***	0% (n=3)	0% (n=1)	0%
Voie I.V.***	9%	4%	16%
Obtention illégale	10%	6%	90%
Consommation associée Héroïne	15%	14%	56%

\* : Arrow® +Mylan®+ GNR SAI

\*\* : Toutes spécialités confondues.

\*\*\* : Les sujets inclus peuvent signaler plusieurs voies d'administration.

#### - La méthadone (gélule ou sirop)

Deux mille trois cent cinquante et un sujets inclus consomment de la méthadone. La forme **sirop** est la plus couramment consommée (78% des fiches méthadone), même si la forme **gélule** progresse sensiblement (de 10,5% des consommateurs de méthadone en 2008 à 19,6% en 2009) pour la deuxième enquête OPPIDUM suivant sa mise sur le marché.

La proportion de méthadone consommée en dehors d'un protocole de substitution reste basse (3,3% en 2008, 2,9% en 2009), et extrêmement rare pour la forme gélule (N=2 en 2009, N=3 en 2008).

Figure 6 : Evolution 2007-2009 des modalités de consommation de méthadone sous protocole

	SOUS PROTOCOLE DE SUBSTITUTION		
	METHADONE		
	2007	2008	2009
<b>MODE DE CONSOMMATION</b>			
Dose en mg (m +/- ds)	62,0 ±32,8	62,2 ±33,5	62,1 ±33,5
Voie orale	100%**	100%**	100%**
Obtention illégale	3%	3%	3%
<b>CONSOMMATIONS ASSOCIEES</b>			
Benzodiazépines et apparentés	22%	21%	23%
Héroïne	18%	19%	18%

\*\* 2-4 IV, inhalé ou sniffé

La dose moyenne est stable, autour de 62mg/j, de même que les consommations associées.

Figure 7 : Modalités d'usage de la méthadone en 2009, par forme galénique

	SOUS PROTOCOLE		HORS PROTOCOLE***
	SIROP	GELULE	
Premier contact	10%	6%	53%
Age moyen	33,4 ±7,9	36,5 ±8,6	29,2 ±6,6
% d'hommes	76%	74%	84%
Activité professionnelle	41%	48%	39%
Logement stable	86%	93%	80%
Dose en mg (m +/- ds)	63,5±33,0	56,5 ±34,8	58,7 ±33,6
Dose (min-max)	(2,5-300)	(1-195)	(15-160)
Voie orale	100%*	100%	100%**
Obtention illégale	4%	1% (n=4)	99%
Héroïne	20%	11%	72%

\*1 inhalé pour méthadone sirop

\*\* 1 IV pour méthadone sirop hors protocole

\*\*\* Formes sirop, gélule et non précisée confondues.

Les sujets consommant la forme « gélule » consomment des doses de méthadone moins élevées que ceux sous « sirop ». Leur situation socio-économique est plus stable, leur consommations associées plus réduites : la forme gélule est *a priori* destinée aux sujets les mieux « stabilisés » par méthadone sirop.

#### 4. Les benzodiazépines et apparentés

Les 3 molécules les plus signalées sont identiques de 2008 à 2009, mais elles se classent différemment. Le tableau ci-dessous reprend l'ensemble des indicateurs de détournement pour les principales benzodiazépines et apparentés pour l'année 2009 :

Figure 8 : Usage en 2008 et 2009 des benzodiazépines et apparentés [BZD+App]

RANG	2008		2009			
	MOLECULES	N	MOLECULES	N		
		7039		6178		
		1393		1207		
		PART/ BZD (%)		PART/ BZD (%)		
1	Diazépam	200	14,4%	Oxazépam	178	14,7%
2	Oxazépam	199	14,3%	Diazépam	171	14,1%
3	Bromazépam	195	14,0%	Bromazépam	163	13,5%
4	Zopiclone	143	10,3%	Alprazolam	120	9,9%
5	Clonazépam	135	9,7%	Clonazépam	116	9,6%
6	Alprazolam	114	8,2%	Zopiclone	111	9,2%
7	Zolpidem	93	6,7%	Clorazépate dipotassique	96	8,0%
8	Clorazépate dipotassique	85	6,1%	Zolpidem	75	6,2%
9	Flunitrazépam	60	4,3%	Flunitrazépam	47	3,9%
10	Prazépam	46	3,3%	Prazépam	37	3,1%

**Légende :** Par indicateur, médicament ayant le % en position

1	2	3	dernière
---	---	---	----------

#### Indicateurs de détournement pour les principales benzodiazépines et apparentés

Les indicateurs de pharmacodépendance et de détournement retenus pour les benzodiazépines sont :

- l'augmentation des doses depuis 6 mois ;
- une dose supérieure à celle recommandée dans l'AMM ;
- une dose supérieure à 2 fois celle recommandée dans l'AMM ;
- la souffrance à l'arrêt ;
- les cas d'abus/dépendance ;
- l'obtention illégale ;
- la prise concomitante d'alcool.

Comme les précédentes années, le **flunitrazépam** reste assez peu signalé (autour de 4% des benzodiazépines consommées, en 2008 comme en 2009), mais ses indicateurs de détournement sont très élevés. Dans une moindre mesure, cette appréciation est également valable pour le **clonazépam**.

L'**oxazépam** est la benzodiazépine la plus couramment signalée dans les centres d'enquête en 2009, son rang n'a cessé de progresser depuis 2004. Cette molécule continue de présenter des indicateurs de détournement assez élevés.

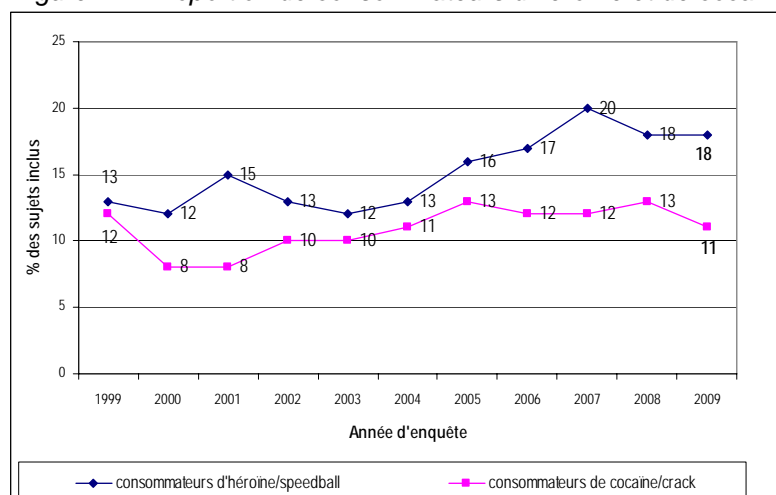
## 5. Autres médicaments

Figure 10 : Indicateurs de détournements des autres médicaments les plus signalés

	N fiches	Dose > 2 AMM	Souffran ce à l'arrêt	Abus ou dépendanc e	Obtention illégale	Prise concomitant e d'alcool
Cyamemazine	135	0%	22%	18%	7%	13%
Hydroxyzine	86	0%	8%	13%	0%	8%
Olanzapine	79	0%	21%	11%	0%	17%
Escitalopram	65	0%	15%	5%	2% (n=1)	13%
Morphine	63	NA	57%	75%	64%	28%
Venlafaxine	61	0%	32%	22%	0%	16%
Paroxétine	46	0%	16%	4%	0%	13%
Meprobamate assos	45	5%	29%	37%	4% (n=2)	21%

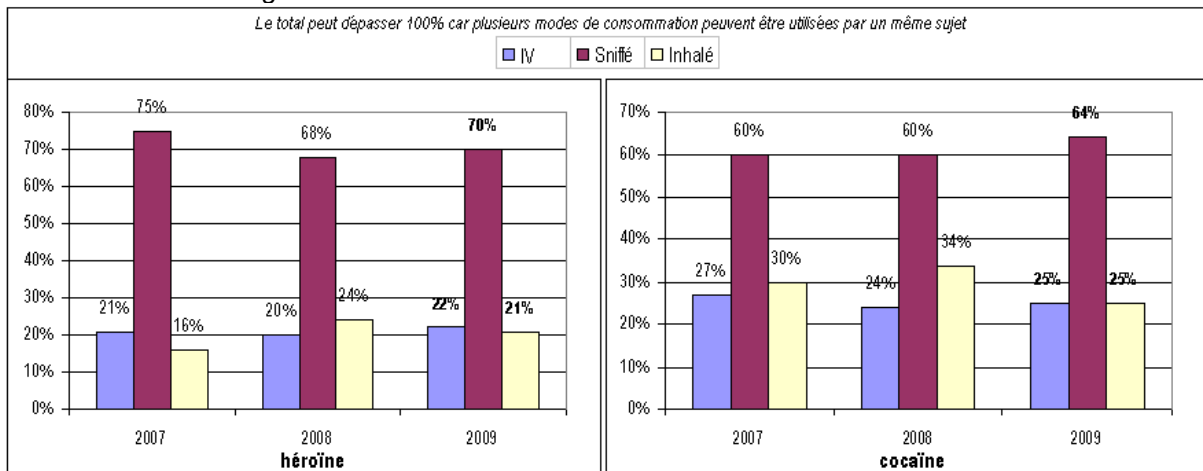
## 6. Produits illicites

Figure 11 : Proportion de consommateurs d'héroïne et de cocaïne, 1999-2009



La proportion de consommateurs d'héroïne parmi les sujets inclus se stabilise en 2009 (18%), cette proportion étant en baisse pour la cocaïne (11%).

Figure 12 : Voies d'administration de la cocaïne et de l'héroïne



Le « sniff » reste la voie d'administration la plus fréquente pour ces produits.

La tendance de baisse des pratiques d'injection de ces produits illicites ne se prolonge pas en 2009.

La cocaïne est de moins en moins fumée, à la différence de l'héroïne.

## 7. Approche qualitative

### - Mode d'obtention des médicaments

Quatorze pour cent (14%) des sujets inclus ont obtenu un médicament **illégalement**. L'obtention par **fausse ordonnance** est rapportée 28 fois (19 fois comme mode d'obtention principal, 9 fois comme mode d'obtention secondaire).

Aucun médicament n'a été obtenu par **Internet** à la différence de plusieurs autres substances non médicamenteuses (N cannabis=2, N héroïne=2, N LSA=1, N LSD=1).

### - Voies d'administration des médicaments

Certains médicaments sont signalés comme étant consommés par une voie autre que la voie orale :

#### - Par voie nasale :

Libellé	Effectif
Bromazépam	1
Buprénorphine HD	141
Clonazépam	1
Diazépam	2
Flunitrazépam	2
Kétamine	15
Lorazépam	1
Morphine	2
Nordazépam	1
Oxymetazoline	1
prednisolone en association	1
Tramadol	1
Zolpidem	1

#### - Voie intraveineuse (IV) :

		Effectif
Libellé	Buprénorphine HD	105
ATC	Clonazépam	3
	Clorzébate dipotassique	1
	Diazépam	2
	Kétamine	2
	Méthadone	2
	Méthylphénidate	2
	Morphine	39
	Oxycodone	1
	Zolpidem	1
	Zopiclone	1

- Evolution du signalement de la **kétamine** :

Consommée par voie nasale (n=15) et IV (n=2), la kétamine a fait l'objet de 18 signalements en 2009, 9 en 2006, 12 en 2007 et 18 en 2008.

### **Conclusion pour l'année 2009**

Cette 21<sup>ème</sup> enquête se caractérise par un **bon niveau de participation**. L'analyse des données des centres ayant participé les 3 précédentes années offre des **tendances similaires**. La consommation d'**héroïne** est toujours importante. Concernant les **médicaments de substitution aux opiacés** : les spécialités génériques du Subutex® (38% de la BHD consommée) et la forme gélule de la méthadone (20% de la méthadone consommée) sont en importante progression et se caractérisent par des modalités de consommations différenciées. Certains produits « au cœur de l'**actualité** » ont été signalés : oxycodone, gammabutyrolactone (GBL), benzylopipezazine (BZP), acide lysergique amide (LSA), etc.

Certains produits comme la **kétamine** devront faire l'objet d'une surveillance resserrée.

### **Commentaires de la Commission**

**La Commission considère le dispositif OPPIDUM comme un outil de veille sanitaire essentiel pour identifier et suivre l'évolution de la consommation des produits par les usagers de drogues suivis dans des centres spécialisés.**

**La part des patients traités par un générique de buprénorphine haut dosage a augmenté si on compare associe les données d'OPPIDUM avec celles du régime général de l'Assurance maladie.**

**La mise en place d'OPEMA (Observatoire des Pharmacodépendance en Ambulatoire) et son déploiement par le centre associé du CEIP de Marseille est également essentiel et complémentaire pour obtenir des données sur des populations diverses suivies en médecine ambulatoire.**

## **6. RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION ET DE GESTION DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, ET EN PARTICULIER DES STUPEFIANTS, AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES**

Depuis 2008, lors de l'évaluation des demandes d'autorisation d'essai clinique, le département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier (ESPEC) adresse systématiquement les dossiers concernant les substances psychoactives au département Stupéfiants et Psychotropes (DSP) pour avis sur l'utilisation et la gestion de ces produits.

Cette expérience a conduit l'Afssaps à élaborer des recommandations générales dans le but d'assurer au mieux la sécurité des personnes dans les essais cliniques. Un projet de recommandations a été présenté à la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes du 19 février 2009 avant d'être mis en consultation publique sur le site Internet de l'Afssaps en novembre 2009.

Parallèlement, ce document a été adressé au Comité de Pilotage des Essais cliniques des médicaments composé de promoteurs industriels et académiques, et de CRO (Contact Research Organization).

Après analyse des commentaires reçus dans le cadre de la consultation publique, les précisions et les modifications suivantes ont été apportées.

### **Champ d'application**

Pour plus de visibilité, le champ d'application et le but des recommandations ont été redéfinis.

Ces recommandations définissent les conditions d'utilisation et de gestion, au cours des essais cliniques, des substances psychoactives qui peuvent être :

- soit des substances actives classées stupéfiants,
- soit des médicaments soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants,
- soit des nouvelles formes galéniques de principes actifs classés stupéfiants et,
- soit des substances actives ayant un risque d'abus potentiel mais non (encore) classées comme stupéfiants

dans le but de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, les intoxications accidentelles et le mésusage de ces produits.

### **Prescription**

Les recommandations ne font plus référence à l'utilisation d'ordonnance sécurisée pour la prescription de stupéfiants au cours des essais cliniques en ambulatoire.

### **Information du patient**

Des modifications ont été apportées afin de préciser les modalités d'information de l'entourage de la personne se prêtant à une recherche biomédicale. Les recommandations prévoient de sensibiliser la personne se prêtant à une recherche biomédicale à l'intérêt d'informer son entourage sur les risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs. L'information de l'entourage ne pourra se faire que par l'intermédiaire du patient et non directement par l'investigateur.

### **Conclusion**

Des modifications mineures ont été apportées à ces recommandations dans le but qu'elles puissent s'appliquer aux différents types d'essais cliniques.

Les points importants de ces recommandations à savoir la traçabilité des médicaments, la limitation des quantités délivrées et détenues au domicile du patient, l'adaptation du conditionnement afin de limiter les risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs, l'arrêt progressif du traitement, la mise en place d'un environnement médical compétent dans le domaine et prêt à réagir devant un cas d'abus, d'usage détourné, de pharmacodépendance, d'intoxication accidentelle, de mésusage, de surdosage, voire d'un syndrome de sevrage et enfin le renforcement de l'information du patient et de l'investigateur sur les risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs n'ont pas été modifiés.

### **Commentaires de la Commission**

**Concernant la mise en place d'un environnement médical adapté pour les essais cliniques en phase précoce de développement, la représentante du LEEM (Les Entreprises du médicament) regrette qu'il soit précisé « en milieu hospitalier » puisqu'il est également possible de mettre en place ces essais en milieu extra hospitalier agréé. Cette modification sera intégrée dans le document définitif.**

### **Avis de la Commission**

**La Commission approuve ces recommandations générales sur les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, en particulier des stupéfiants, au cours des essais cliniques.**

*Note post-réunion : le texte définitif des recommandations (cf. annexe) est disponible sur le site de l'Afssaps dans les rubriques Essais cliniques et Stupéfiants et Psychotropes*

# **ANNEXE**

## **RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION ET DE GESTION DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, ET EN PARTICULIER DES STUPEFIANTS, AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES DES MEDICAMENTS**

L'Afssaps propose des recommandations générales définissant les conditions d'utilisation et de gestion au cours des essais cliniques des substances psychoactives, c'est-à-dire :

- les principes actifs classés stupéfiants,
- les médicaments soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants,
- les nouvelles formes galéniques de principes actifs classés stupéfiants,
- et des principes actifs ayant un risque d'abus potentiel mais non (encore) classés comme stupéfiants.

Ces recommandations ont pour but de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, les intoxications accidentelles et le mésusage de ces médicaments et sont à mettre en place dans les protocoles d'essais cliniques.

Lors de la réalisation d'une recherche biomédicale, il convient d'assurer l'adéquation entre les conditions d'utilisation des médicaments utilisés dans l'essai et leur éventuelle autorisation de mise sur le marché délivrée par la France, la Commission européenne, un autre Etat Membre de la Communauté européenne, ou par les pays ICH (Etats-Unis ou Japon).

Les règles édictées par l'AMM prévalent sur les suivantes.

Toutefois, des conditions d'utilisation différentes de celles prévues par l'AMM, peuvent être appliquées dans le cadre d'essai clinique lorsque celles-ci sont soit demandées par le promoteur et ce, de façon justifiée, soit demandées par l'Afssaps.

### **1. Prescription**

Au cours des essais cliniques, l'application des règles de prescription suivantes est recommandée :

- la durée maximale de prescription est de 28 jours sauf exception justifiée dans la demande d'autorisation d'essai clinique,
- la première prise devrait être administrée sous contrôle médical et suivie d'une période d'observation pour les nouvelles formulations galéniques ou pour des posologies non encore testées chez le sujet.
- une période de « titration » devrait être mise en place en commençant par la dose la plus faible et sous surveillance des fonctions vitales lors de l'augmentation des doses.
- la dose efficace devrait être régulièrement réévaluée.

### **2. Co-prescription**

Lors du dépôt de la demande d'autorisation d'essai clinique, le promoteur est invité à fournir dans le protocole ou la brochure investigateur la liste précise des classes pharmacologiques ou des médicaments ou substances (ex : alcool) pouvant majorer les effets indésirables du médicament évalué.

### **3. Conditionnement**

Il est recommandé d'être vigilant vis-à-vis du conditionnement utilisé afin de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, le mésusage et le risque d'intoxications accidentelles avec les médicaments utilisés. Pour cela, il est conseillé :

- de limiter le nombre d'unités de prises par conditionnement
- de limiter les quantités résiduelles inhérentes aux dispositifs d'administration des médicaments (ex : spray)
- d'adapter le conditionnement du médicament à la quantité nécessaire (notamment pour les formes liquides)
- de mettre en place des compteurs de doses (ex : spray)



- de mettre en place des dispositifs d'administration sécurisés avec délivrance différée de deux doses successives afin d'empêcher l'extraction du produit ou une administration trop fréquente.

Dans le but de protéger les enfants contre les intoxications accidentelles, il est fortement recommandé de prévoir des conditionnements « child-proof » pour les études réalisées en ambulatoire.

#### **4. Etiquetage**

L'étiquetage des médicaments doit être conforme aux conditions de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.

#### **5. Traçabilité et sécurité**

En ce qui concerne les exigences relatives à la distribution et à la comptabilité des médicaments psychoactifs, il est recommandé d'assurer la traçabilité des médicaments utilisés grâce à une dispensation sur demande écrite de l'investigateur (s'il n'est pas le dispensateur), l'émission d'un accusé de réception du médicament par l'investigateur ou le pharmacien et la tenue d'un registre de dispensation.

Les exigences spécifiques liées à la réglementation des stupéfiants doivent être respectées :

- détention du médicament classé comme stupéfiant, par les distributeurs, lieux de recherches, pharmaciens etc., dans des armoires ou des locaux fermant à clef et ne contenant rien d'autre que des médicaments classés stupéfiants (R.5132-80 du CSP),
- déclaration de tout vol ou usage détourné de médicaments stupéfiants aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'Afssaps\* (R.5132-80 du code de la santé publique).

#### **6. Délivrance et détention à domicile**

Il est recommandé de limiter les quantités de médicaments psychoactifs détenues au domicile du sujet notamment en fractionnant la dispensation.

Lorsqu'il existe un arrêté de fractionnement celui-ci doit être appliqué. Toutefois les conditions de délivrance peuvent être modifiées lorsqu'il s'agit de l'objet même de la demande, ou au cas par cas après évaluation du dossier par l'Afssaps.

#### **7. Information scientifique des investigateurs**

Le protocole ou la brochure pour l'investigateur devraient contenir des informations utiles pour la prévention de l'abus, de l'usage détourné, de la pharmacodépendance, des intoxications accidentelles, du mésusage, du surdosage, voire du syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement et les conduites à tenir.

#### **8. Mise en place d'un environnement médical**

Il est recommandé d'initier le traitement, notamment en phase précoce de développement, en structure agréée hospitalière ou non, disposant d'un équipement de réanimation.

Dans les autres cas, il est fortement recommandé de prendre les précautions particulières suivantes :

- Si l'essai est mené en hospitalisation de jour, il est recommandé de s'assurer de l'état de vigilance du sujet à son départ et si besoin de son accompagnement pour le retour au domicile.
- Pour les essais conduits en mode ambulatoire, le sujet devra bénéficier d'un encadrement médical complet. Il est important de prévoir un nombre suffisant de visites intermédiaires et la possibilité de contacts téléphoniques avec une équipe médicale en cas de problème. Il est recommandé d'informer le médecin référent du sujet de son inclusion dans l'essai.
- Afin d'éviter tout risque de sevrage, le promoteur est invité à veiller à ce qu'il n'y ait pas de rupture brutale de traitement et à prévoir des modalités de relai en fin d'essai.

#### **9. Information du participant de l'essai**

Dans le document écrit d'information, la personne se prêtant à une recherche biomédicales devrait recevoir les informations suivantes sur les risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs administrés pendant l'essai :

- liste des effets indésirables du médicament, qui peuvent survenir en cas d'abus, d'usage détourné, de mésusage ou d'intoxication accidentelle :
- une liste des signes cliniques évoquant un surdosage,
- la conduite à tenir en cas de surdosage,
- risque de pharmacodépendance,

---

\* Département Stupéfiants et Psychotropes  
143/147, bd Anatole France- F-93285 Saint-Denis Cedex

- risque de baisse de la vigilance après la prise du médicament ainsi que la durée de cet effet,
- risque à l'arrêt brutal du traitement,

Le sujet pourrait être sensibilisé à l'intérêt qu'il y a à informer son entourage de ces éléments.

#### **10. Surveillance et limitation de l'abus**

La gestion des médicaments expérimentaux est réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Le promoteur (avec l'investigateur) tiendra une comptabilité des quantités de médicaments adressés pour l'essai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé où est réalisée la recherche, ou au lieu de recherche et s'assurera du devenir de ces médicaments [vérification du nombre d'unités de prises utilisées, récupération des conditionnements non utilisés, utilisés (en particulier ceux pour lesquels il reste une quantité résiduelle inhérente au dispositif d'administration du médicament) ou partiellement utilisés].

Dans le cadre d'une recherche portant sur des médicaments psychoactifs, le promoteur doit notifier au titre de fait nouveau pouvant avoir un impact sur la sécurité des personnes, les cas d'abus, d'usage détourné, de pharmacodépendance, d'intoxications accidentelles et de mésusage à l'unité des Essais Cliniques médicaments et hors produits de santé de l'Afssaps<sup>15</sup> et ce, dès qu'il en a connaissance.

Selon les champs d'investigation des essais, la pharmacodépendance des personnes incluses dans l'essai peut être considérée comme un critère d'inclusion ou d'exclusion.

#### **11. Surveillance des effets indésirables**

Il peut être utile de :

- prévoir un recueil par le sujet des effets indésirables pour les rapporter à l'investigateur,
- proposer la détention à domicile d'un antagoniste du produit utilisé, si le risque est avéré et sous réserve que le produit antagoniste présente l'efficacité escomptée.

---

<sup>15</sup>Unité des Essais Cliniques médicaments et hors produits de santé:  
DEMEB  
143/147, bd Anatole France- F-93285 Saint-Denis Cedex  
Aec-essaiscliniques@afssaps.sante.fr

Glossaire:

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.

Mésusage : Utilisation non conforme aux conditions d'utilisation recommandées du produit de santé.

Pharmacodépendance : Au sens du code de la Santé Publique, la pharmacodépendance est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Usage détourné d'un médicament (détournement): Utilisation volontaire d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique).