

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Département de la Surveillance des risques, du Bon usage
et de l'Information sur les médicaments
Unité Stupéfiants et Psychotropes

Saint-Denis, le

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 77^{ième} réunion du 11 décembre 2007
Adopté le 21 février 2008*

1. LISTE DES PARTICIPANTS	2
2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 18 OCTOBRE 2007.....	3
3. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DU PRAXINOR® (THEODRENALINE, CAFEDRINE)	4
4. ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIÉS À L'UTILISATION DE LA PHÉNACÉTINE COMME PRODUIT DE COUPAGE DE LA COCAÏNE.....	8
5. POINT D'INFORMATION SUR L'AUTO-CULTURE DE CANNABIS EN FRANCE ET PROBLEMATIQUES SUIVIES	14
6. QUESTIONS DIVERSES	16

1. LISTE DES PARTICIPANTS

ETAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

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

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

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

M. JULIEN, représentant la Directrice des Sports,

Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces

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

Mme GATIGNOL, 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,

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

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

M. GROSSENBACHER, représentant le réseau de Toxicovigilance.

M. MALLARET, Président,

M. LAGIER, Vice-président,

M. BEAUGRAND, M. BEAUVÉRIE, M. BINDER, M. BOULU, Mme COLIN (représentant M. KRAKOWSKI), Mme DEBRUYNE, M. DELILE, Mme GERBAUD, Mme DJEZZAR (représentant M. THIRION), Mme LAPEYRE-MESTRE, M. POLOMENI, M. QUESTEL, Mme SIBENALER, M. TURCANT.

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 2 :

Mme GRILLET (Laboratoire Merck Santé Liphà)

M. LE BOISSELIER (CEIP de Caen)

Mme LE HAYE (Afssaps)

Mme OUARET (Afssaps)

Mme ROUSSEAU (Afssaps)

Dans le cadre du point 3 :

M AGNARD (Afssaps)

Mme BOUTRON (Afssaps)

M. LAHAIE (OFDT)

Mme TUFFERY (Direction Nationale du Renseignement et des Enquêtes Douanières)

Dans le cadre du point 4 :

M. JIMENEZ (MILDT)

SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION

Mme BOULOS, Mme COURNÉ, M. LUCAS, Mme MESSINA.

ÉTAIENT EXCUSÉS

Mme JEANFRANCOIS, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,

Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action sociale

Mme DORLÉAC, représentant le Directeur Général des Entreprises,

Mme GUILLEMER, représentant Madame la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

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

Mme BUREL, Mme JOLLIET, M. BOUDÈNE, M. DREUX, M. LAQUEILLE, M. PEPIN, M. PORTAL, M. ROBERT, Mme THÉVENOT,

2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 18 OCTOBRE 2007

Le compte-rendu de la réunion du 18 octobre 2007 est adopté à l'unanimité des membres présents sous réserve des modifications suivantes :

- page 16 : dans la liste des stupéfiants illicites retrouvés en association, préciser que la substance indiquée en premier est la substance majoritaire.

3. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DU PRAXINOR® (théodrénaline, cafédrine)

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Caen présente les données de l'enquête officielle évaluant le potentiel d'abus et de dépendance du Praxinor® (théodrénaline, cafédrine).

- Présentation du rapporteur

La spécialité Praxinor® qui dispose d'une AMM depuis 1974, est commercialisée par les laboratoires Merck Liplha Santé. Le conditionnement destiné à une délivrance en ville est de 20 comprimés par boîte et le conditionnement hospitalier de 100 comprimés par boîte.

Ce médicament est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses. Le taux de son remboursement est passé de 35% à 15% en janvier 2007. Il ne sera plus remboursé à partir de janvier 2008.

Praxinor® est actuellement le seul médicament inscrit sur la liste des substances vénéneuses et encore remboursé dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

Praxinor® est indiqué dans le traitement symptomatique des hypotensions orthostatiques avec une posologie journalière de 2 comprimés le matin et de 1 à 2 comprimés à midi.

Sur le plan pharmacologique, ce médicament est une association de 2 principes actifs : la théodrénaline (5 mg) et la cafédrine (100 mg). De ce fait, il entraîne des effets sympathomimétiques bêta prédominants (chronotrope +, inotrope +).

Sur le plan pharmacocinétique, Praxinor® est éliminé principalement par voie urinaire sous la forme de noréphédrine.

Son métabolisme reste encore inconnu à ce jour. Cependant, plusieurs hypothèses suggèrent d'une part, la métabolisation de la cafédrine en norépinéphrine (noradrénaline) et en plusieurs analogues de la caféine et d'autre part, la métabolisation de la théodrénaline en noradrénaline ou norépinéphrine et également en plusieurs analogues de la caféine.

▪ Cas d'abus et de pharmacodépendance

Données des CEIP et des CRPV (Centres régionaux de pharmacovigilance)

Les données des CEIP rapportent 9 cas d'abus ou de dépendance entre 2003 et 2006 avec des consommations allant de 6 à 200 comprimés par jour, le plus souvent en association avec d'autres médicaments psychoactifs.

Une requête auprès de la base nationale de pharmacovigilance a été réalisée avec les mots clés suivants : pharmacodépendance, toxicomanie, abus de médicament, dépendance physique envers une drogue, dépendance psychique envers une drogue, mauvais usage d'une drogue, syndrome de sevrage, accoutumance et décès.

Après extraction et suppression des doublons, 8 cas (2 hommes, 5 femmes et un cas dont le sexe n'est pas précisé) ont été recueillis de 1992 à ce jour :

- 1 syndrome de sevrage chez un nouveau-né,
- 7 cas d'abus avec une surconsommation comprise entre 15 à 140 comprimés par jour, en association avec d'autres médicaments psychoactifs.

Données du laboratoire

Les données du laboratoire rapportent 15 cas d'abus et de pharmacodépendance (2 hommes et 13 femmes) entre 1993 et 2006 dont :

- 1 nomadisme médical et pharmaceutique pour une consommation de 100 à 120 comprimés par mois
- 14 cas d'abus de 8 à au moins 100 comprimés par jour

▪ **Effets indésirables cardiovasculaires**

Données des CRPV et du laboratoire

Un total de 51 cas d'effets indésirables cardiovasculaires (37 issus des CRPV et 14 issus du Laboratoire) ont été rapportés, dont :

- 15 cas d'hypertension artérielle dont un décès chez une femme de 85 ans, ayant des antécédents de troubles du rythme et d'insuffisance cardiaque,
- 5 cas d'accident vasculaire cérébral dont 2 observés en post-partum et 2 ont conduit au décès par accident vasculaire hémorragique,
- 1 cas d'hémorragie méningée sur poussée hypertensive chez une femme de 40 ans dont l'évolution a été favorable et sans séquelles,
- 2 cas de vasoconstriction périphérique.

Des troubles du rythme sont également mentionnés : tachycardie (4 cas), palpitations (3 cas), bradycardie (5 cas), arythmie (1 cas), extrasystole (1 cas), bigéminisme (2 cas dans un contexte de surdosage) et 1 cas d'allongement du QT chez une patiente consommant d'autres psychotropes.

Les autres effets indésirables ne sont pas très évocateurs (hypotension observée chez des patients traités par des psychotropes, vertiges, épistaxis, pétéchies, etc).

A noter cependant un cas de malaise observé chez un nouveau-né allaité dont la mère était traitée par Praxinor®. Les troubles (pâleur, malaise) ont été rapportés comme évocateurs de ceux observés avec les vasoconstricteurs locaux.

▪ **Dopage**

L'utilisation du Praxinor® à des fins de dopage n'est pas confirmée. La Direction des sports déclare ne pas avoir de cas signalés pour ce médicament mais souligne que la détection des métabolites n'exclut pas la possibilité que les principes actifs du Praxinor® soient concernés. Aucun cas de dopage au Praxinor® n'a été rapporté par le réseau des CEIP.

Le Laboratoire rapporte un cas de dopage chez un homme de 25 ans présentant des antécédents de dopage.

▪ **Chiffres de vente**

Une tendance à la baisse des chiffres de vente du PRAXINOR ® est observée jusqu'en mars 2006, date du déremboursement total d'autres spécialités ayant les mêmes indications.

Le report des ventes, au moins partiel, de ces médicaments sur le Praxinor® semble probable étant donné la hausse des chiffres de vente observée après mars 2006.

Les données Dorema montrent que la quantité moyenne prescrite augmente progressivement depuis 2000 alors qu'à l'inverse, le nombre de prescriptions diminue.

▪ **Revue de la littérature**

La revue de la bibliographie fait état d'une publication¹ rapportant un cas d'infarctus cérébral suite à un surdosage de Praxinor® associé à la paroxétine chez une adolescente.

En 2004, au congrès organisé par la société de toxicologie clinique à Strasbourg, 2 cas d'intoxications volontaires avec le Praxinor® ont été rapportés. Le premier cas est un homme de 39 ans qui, après avoir consommé 37 comprimés de Praxinor®, a présenté 2 heures après la prise, des céphalées, des nausées et des vomissements, 4 heures après, une poussée hypertensive et une bradycardie sinusale ainsi que des troubles de la conscience évoluant vers un coma rapide puis au décès. Le deuxième cas est un homme de 19 ans, qui après avoir pris 15 comprimés de Praxinor®, a présenté après 1 heure, des céphalées et après 4 heures, plusieurs poussées hypertensives et une bradycardie sinusale. L'évolution a été favorable.

¹ Conde Lopez VJ et al. Cerebral infarction in an adolescent girl following an overdose of paroxetine and caffeine combined with theodrenaline, 1998

▪ Conclusion

L'usage abusif du Praxinor® serait très probablement lié à son action adrénergique stimulante.

Son principal métabolite est la noréphédrine ou phénylpropanolamine. Or, à la suite d'observations de cas d'accidents vasculaires cérébraux conduisant à une réévaluation défavorable du rapport bénéfice/risque de cette substance dans l'indication décongestionnant nasal, l'Afssaps a décidé en juillet 2001, que la délivrance des spécialités à base de phénylpropanolamine soit soumise à prescription médicale obligatoire et non renouvelable (liste I des substances vénéneuses).

L'hypertension est le principal effet secondaire cardiovasculaire observé. Des accidents vasculaires cérébraux sont également rapportés.

Le report des ventes, au moins partiel, des spécialités ayant les mêmes indications, sur le Praxinor® semble probable.

Compte tenu des données de pharmacovigilance et d'un nombre non négligeable de cas de pharmacodépendance et des caractéristiques pharmacologiques du Praxinor, le rapporteur propose que cette spécialité soit inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

- Commentaires de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier évalue actuellement une Demande de Modification de l'Information (DMI) concernant Praxinor®. Cette dernière porte sur l'introduction, dans les termes de l'AMM, de la notion d'antécédent d'hypersensibilité à la rubrique 4.3 « contre indications », de cas de convulsions et d'abus ou de pharmacodépendance dans la rubrique 4.8 « effets indésirables » et de cas de convulsions et de troubles du rythme dans la rubrique 4.9 « surdosage ».

La représentante du Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens précise qu'il est probable qu'il existe une interaction médicamenteuse entre Praxinor® et les médicaments à base de dérivés de l'éphédrine. Cette interaction ne figure ni dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ni dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses publié par l'Afssaps. La CNSP propose que cette interaction médicamenteuse soit évaluée et, le cas échéant, prise en compte dans le cadre de la DMI.

La durée de traitement par Praxinor® étant très variable d'un patient à l'autre, le laboratoire précise qu'il est très difficile d'estimer le nombre de patients traités en France. Par ailleurs, le laboratoire indique que Praxinor® est également prescrit dans le traitement symptomatique de l'hypotension orthostatique consécutive à la consommation de psychotropes.

L'Administration rappelle la réglementation encadrant la prescription et la délivrance des médicaments inscrits sur la liste II des substances vénéneuses : en vertu de l'article R.5132-21 et suivants du code de la santé publique, la prescription des médicaments relevant des listes I et II ne peut être faite pour une durée de traitement supérieure à 12 mois. Les pharmaciens ne sont autorisés à effectuer la première délivrance que sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois. La délivrance d'un médicament relevant de la liste I ne peut être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur alors que la délivrance d'un médicament relevant de la liste II peut être renouvelée lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit.

La CNSP souligne le fait que le diagnostic de l'hypotension orthostatique est difficile à poser et qu'il existe un réel danger de traiter cette pathologie sans suivi médical.

Les médicaments commercialisés dans cette indication possèdent des profils pharmacologiques très différents et sont tous des médicaments pouvant être obtenus sans prescription médicale, à l'exception de Praxinor®.

La Commission propose l'élaboration de recommandations de la prise en charge du traitement de l'hypotension orthostatique en considérant les règles hygiéno-diététiques et le cas des patients sous psychotropes.

Le Laboratoire approuve les conclusions du rapporteur et est ainsi favorable à l'inscription du Praxinor® sur la liste I des substances vénéneuses.

Il précise que les effets cardio-vasculaires ne sont pas systématiquement liés à une consommation abusive de Praxinor®. Ils peuvent survenir à la posologie recommandée.

- Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Après avoir procédé au vote, la CNSP est favorable, à l'unanimité des membres présents, à :

- **L'inscription du Praxinor® sur la liste I des substances vénéneuses,**
- **L'évaluation de l'interaction médicamenteuse entre Praxinor® et les dérivés de l'éphédrine et son ajout dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Afssaps et dans le RCP du Praxinor®, le cas échéant,**
- **La proposition de l'élaboration de recommandations de la prise en charge du traitement de l'hypotension orthostatique.**

Enfin, la CNSP souligne le fait que les autres médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de l'hypotension orthostatique ne sont pas listés et possèdent des profils pharmacologiques très différents.

La CNSP propose de saisir la Commission nationale de pharmacovigilance afin d'évaluer le profil de tolérance de ces médicaments.

4. ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIÉS À L'UTILISATION DE LA PHÉNACÉTINE COMME PRODUIT DE COUPAGE DE LA COCAÏNE

Face à l'utilisation croissante de la phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne en France, l'Afssaps a diligenté une enquête auprès du réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) afin d'évaluer les risques sanitaires liés à la consommation de cette substance chez les cocaïnomanes.

Le CEIP de Caen, responsable de cette enquête, présente les résultats de cette dernière.

- Présentation du rapporteur

Les produits de coupage les plus fréquemment rencontrés dans la cocaïne sont des diluants comme les sucres (mannitol, inositol, lactose, saccharose et glucose), des produits comme l'acide borique ou encore des principes actifs (phénacétine, diltiazem, caféine, lidocaïne et hydroxyzine).

▪ Utilisation de la phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne

➤ **Données de l'Observatoire des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)**

En 2006, dans le cadre du dispositif SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances), l'OFDT a réalisé une enquête spécifique sur la cocaïne. Sur un total de 374 échantillons de cocaïne analysés, la phénacétine a été retrouvée associée à la cocaïne dans 189 échantillons, soit dans plus de la moitié des cas.

➤ **Données des services répressifs**

❖ Données de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS)

Les données de l'Institut National de Police Scientifique montrent que le nombre de saisies de cocaïne coupée avec la phénacétine augmente depuis ces dernières années, sur le territoire national (25% en 2004 *versus* 37% en 2007). La phénacétine est désormais le produit de coupe le plus fréquemment retrouvé avant la caféine (14%), le diltiazem (12%) ou la lidocaïne (10%).

En parallèle, il est constaté que la teneur en phénacétine retrouvée dans ces saisies tend également à augmenter (20% en 2004 *versus* 28% en 2007) et se situe généralement entre 10% et 30%.

➤ **Données cliniques : faits marquants**

- En 2003, un cas de décès à la cocaïne est rapporté chez un sujet transportant 24 sachets de poudre contenant 20% de cocaïne et 30% de phénacétine (30%) dans son tube digestif ;
- Entre décembre 2004 et avril 2005, 19 cas confirmés et 7 cas suspects d'intoxication ont été identifiés en France, après une consommation de poudre contenant un mélange de cocaïne et d'atropine. Pour 7 personnes, en Lorraine, la poudre contenait également de la phénacétine. Les troubles rapportés ont alors consisté en des hallucinations d'une dizaine d'heures et une amnésie ;
- En novembre 2005, à Genève, une trentaine de personnes ont été hospitalisées pour intoxication après avoir consommé de la cocaïne. Deux échantillons contenaient plus de 50% de cocaïne, 25% de phénacétine et de l'atropine ;
- En 2007, l'OFDT a signalé un cas d'usage de phénacétine associée à de la cocaïne avec comme effets ressentis des hallucinations, la perte de la notion du temps et des crampes ;
- En 2007, le CEIP de Grenoble a signalé un cas de décès à la suite d'un accident de la route et indirectement lié à la prise de stupéfiants. Un mélange de cocaïne et de phénacétine ainsi que du cannabis ont été retrouvés dans la poche de la victime âgée de 29 ans. L'autopsie a mis en évidence la présence d'une cardiopathie avec hypertrophie ventriculaire gauche et athérome coronarien concentrique non calcifié. Ces lésions cardiovasculaires sont rattachées vraisemblablement à une consommation chronique de cocaïne. L'aspect des reins a été jugé normal.

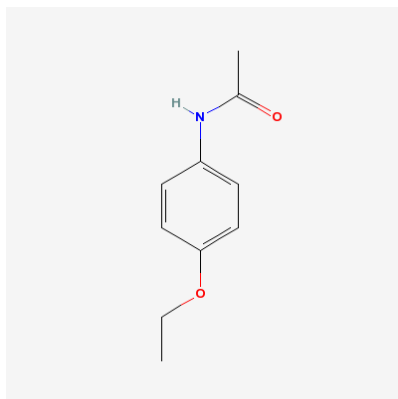
▪ Utilisation de la phénacétine comme médicament

➤ **Présentation du produit :**

La phénacétine a été découverte en 1887. Elle est indiquée dans le traitement de la douleur puis inscrite au tableau C des substances vénéneuses en 1982² (liste II des substances vénéneuses).

Cette molécule est également retrouvée sous d'autres dénominations, notamment l'acétophénétidine ou la N-(4-éthoxyphénol)acétamide.

Sa formule est :



Entre 1979 et 1982, la Direction de la Pharmacie et du Médicament, en concertation avec le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, a entrepris la révision de la classe des antalgiques. Ces travaux ont conduit, pour la phénacétine, à l'application, des mesures suivantes : limitation à 200 mg par dose unitaire, exonération pour des quantités inférieures à 100 mg par présentation unitaire et limitation du contenu du conditionnement à 2 grammes de principe actif. Ces mesures sont entrées en vigueur en 1982³.

Les spécialités contenant de la phénacétine ont ensuite été progressivement retirées du marché en raison de la néphrotoxicité de la molécule.

➤ **Mécanismes d'action :**

La phénacétine exerce une action analgésique centrale et/ou périphérique et une action antipyrétique. Ces deux activités sont comparables en intensité et en durée à celles du paracétamol et dues à la phénacétine elle-même ainsi qu'à son métabolite : le paracétamol.

➤ **Pharmacocinétique :**

Très lipophile, la phénacétine est bien résorbée par la muqueuse intestinale. Etant peu soluble dans l'eau, sa vitesse de résorption est influencée par la forme galénique.

Elle est principalement hydrolysée au niveau de sa fonction éther avec libération de paracétamol (60 à 80% de la dose). Elle subit également des hydroxylations (formation de N-hydroxyphénacétine notamment) ainsi qu'une hydrolyse du groupement acétamide. Ces métabolites de phase 1 sont ensuite glycurono- et sulfo- conjugués.

Moins de 0,5% de la dose est éliminée dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination de la phénacétine est d'une heure et celle du paracétamol se situe entre 2 et 3 heures.

➤ **Effets indésirables :**

La consommation de phénacétine peut entraîner **des atteintes rénales** telles que des nécroses papillaires et des néphrites tubulo-interstitielles secondaires suivies d'une insuffisance rénale. Les premiers symptômes de cette néphropathie peuvent apparaître après une prise quotidienne d'un gramme par jour pendant trois ans. Les études épidémiologiques ont montré une prédisposition génétique liée à la présence de l'antigène HLA-B12. L'atteinte rénale est souvent compliquée d'une hypertension artérielle et d'un état d'athérosclérose prématuré et sévère. L'atteinte toxique cellulaire

² Arrêté du 11 décembre 1981 (JO du 23 janvier 1982)

³ Arrêté du 11 décembre 1981 (JO du 7 janvier 1982)

est attribuée à la toxicité des produits de transformation de la phénacétine et de la phénétidine ; elle est augmentée en cas d'association avec des médicaments inducteurs enzymatiques de ces voies métaboliques. La N-hydroxyphénacétine et ses dérivés conjugués sont de puissants agents alkylants et sont impliqués dans les complications rénales de type carcinome papillaire.

La phénacétine provoque également **des atteintes hématologiques** : anémie hémolytique pouvant favoriser la formation de méthémoglobine. L'anémie est habituellement modérée mais peut s'aggraver en un état cyanotique.

Les autres effets décrits sont les suivants : éruption cutanée, ictère, euphorie, céphalées, crise convulsive, hallucinations, irritabilité, dépression et confusion mentale.

➤ **Intoxication aiguë :**

L'intoxication aiguë par la phénacétine se caractérise par l'apparition d'une cyanose secondaire à la formation de méthémoglobine, d'une anémie pouvant être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire et de crises d'angor, d'une dépression respiratoire, d'éruptions cutanéomuqueuses et d'hyperthermie, d'une atteinte centrale se manifestant par une prostration ou par un état hallucinatoire qui précède le coma. Une atteinte cellulaire hépatique est possible.

Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique avec la correction du collapsus, des transfusions sanguines et une oxygénothérapie associée au traitement de la méthémoglobinémie par du bleu de méthylène.

➤ **Caractéristiques de la phénacétine susceptibles de faciliter son usage illicite pour le « coupage de la cocaïne » :**

❖ Caractéristiques physicochimiques

La phénacétine se présente sous la forme d'une fine poudre composée de cristaux blancs brillants sans odeur et avec un léger goût amer. Ces propriétés sont à rapprocher de celles de la cocaïne qui se présente sous la forme d'une poudre blanche sans odeur, et dont le chlorhydrate a un goût légèrement amer.

❖ Effets pharmacologiques

- **Effet antipyrétique :**

La régulation de la température centrale est assurée principalement par le noyau pré-optique de l'hypothalamus antérieur qui contrôle le gain et la perte de chaleur, certains états pathologiques élevant le niveau de réglage du « thermostat » hypothalamique. Les analgésiques-antipyrétiques comme la phénacétine ramènent ce réglage à un niveau physiologique ; ils réduisent donc la fièvre, mais ne modifient pas la température normale ou l'hyperthermie liée au coup de chaleur.

L'hyperthermie observée lors d'une intoxication à la cocaïne a plusieurs causes : l'agitation extrême et l'activité accrue du sujet ; les excès dopaminergiques et sérotoninergiques qui affectent la thermorégulation et inhibent les pertes de chaleur ; les convulsions qui peuvent contribuer à l'hyperthermie en majorant l'activité musculaire.

La prise en charge de cette hyperthermie comporte le refroidissement actif par des moyens physiques et l'administration de benzodiazépines.

La phénacétine n'est donc pas appropriée pour contrer une hyperthermie associée à un surdosage en cocaïne.

- **Effet antalgique :**

On retrouve la phénacétine dans la composition du « pot belge » (Mura *et al.*, *Ann. Toxicol. Anal.* 2001,13-18) qui est un mélange de différentes substances (amphétamines, antalgiques, héroïne, cocaïne, etc) utilisées par certains sportifs (cyclistes professionnels) dans un contexte de dopage. Les effets recherchés sont un effet euphorisant (lié aux amphétamines) faisant disparaître la fatigue et une meilleure acceptation de la douleur au moment de l'effort (liée aux antalgiques).

- **Effets sur le comportement :**

Les données de la littérature sont peu nombreuses mais des articles relativement anciens montrent que des effets sur le comportement sont associés à la phénacétine. Les effets euphorisant et sédatif, associés à l'analgésie, pourraient amener certains sujets à utiliser le produit de façon répétée, un syndrome de sevrage se manifestant par un état d'irritabilité et des céphalées (observations

suédoises) [Lechat, Abrégé de pharmacologie médicale, 1973 ; Giroud, Mathé, Meyniel, pharmacologie clinique, 1988].

Titre	Auteurs	Revue	Année	Tome	Page
A comparison of acetophenetidin and acetaminophen. II. Subjective effects in healthy volunteers.	Eade and Lasagna	J. Pharmacol. Exp. Ther.	1967	155	301
Behavioural effects of two analgesic mixtures containing aminophenazone, phenacetin, barbiturate and caffeine (Dinyl and Analgin).	Tomasikova and Krsiak	Act. Nerv. Super.	1978	20	290
Behavioural effects of two analgesic mixtures containing acetylosalicylic acid, phenacetin, and caffeine (APC, Mironal).	Krsiak and Tomasikova	Act. Nerv. Super.	1978	20	288

➤ **Phénomène de dépendance :**

La dépendance à la phénacétine est signalée depuis les années 1960. Des travaux sur le Rat, menés en 2000 par Abbott et Hellemans, montrent que l'effet anti-nociceptif de la phénacétine et du paracétamol est le résultat d'un effet périphérique et d'un effet central qui participe à la sensation de « se sentir mieux ». Cette composante centrale serait liée à l'activation de mécanismes cérébraux impliqués dans le « renforcement positif » (état psychique ou physique associé à une sensation de plaisir qui amène à l'établissement et au maintien d'habitudes qui visent à reproduire cet état).

La forte dépendance à la phénacétine rapportée par Feinstein *et al.* (2000) ne semble pas majorée par la caféine.

Titre	Auteurs	Revue	Année	Tome	Page
Clinical studies on current problems of phenacetin addiction.	Panzram	Med. Klin.	1964	59	654
A propos of the toxicomanogenic properties of codeine-phenacetin combinations.	Labarre	Therapie	1964	19	1047
Clinical studies on current problems of phenacetin addiction.	Panzram	Med. Lin.	1964	59	654
Central nervous system damage by abuse of phenacetin-containing mixtures.	Urban	Dtsch. Med. Wochenschr.	1964	89	223
Destructive and sclerosing chronic interstitial nephritis and phenacetin addiction.	Thiel <i>et al.</i>	Dtsch. Arch. Klin. Med.	1964	209	536
Addiction to dapsal.	Sours	Jama	1968	205	940
On a case of extreme drug abuse in a girl during puberty.	Weber	Helv. Paediatr. Acta	1968	23	55
Phenacetin addiction in female schizophrenic patients.	Laskowska	Psychiatr. Pol.	1969	3	657
Addiction to dapsal.	Ferris	South Med. J.	1972	65	200
Case of phenacetine drug dependence.	Denisenko and Pishchalenko	Vrach. Delo.	1988	7	75
Phenacetin, acetaminophen and dipyrone : analgesic and rewarding effects.	Abbott and Hellemans	Behav. Brain Res.	2000	112	177
Do caffeine-containing analgesics promote dependence ? A review and evaluation.	Feinstein <i>et al.</i>	Clin. Pharmacol. Ther.	2000	68	457

➤ **Cas d'abus :**

Concernant l'abus de ce produit, les articles retrouvés sont également anciens et peu disponibles. Il est cependant clair qu'il existe un phénomène d'abus avec la phénacétine, peu retrouvé avec le paracétamol. Abbott et Hellemans (2000) ont émis l'hypothèse que « l'effet plateau » bas de la

composante antalgique du paracétamol associé à une diminution de l'effet antalgique, lorsque les doses sont au-dessus d'un niveau optimal, fait perdre à la molécule son effet type « récompense ».

Titre	Auteurs	Revue	Année	Tome	Page
Tobacco smoking, phenacetin abuse. Statistical survey in an industrial plant 1966.	Gsell and Strobel	Schweiz. Med. Wochenschr.	1967	97	661
Phenacetin abuse and malignant tumors. An autopsy study covering 25 years (1953-1977).	Mihatsch and Knüsli	Klin. Wochenschr.	1982	60	1339
Morphologic determination of abuse of phenacetin-containing analgesics.	Marwalder	Beitr. Gerichtl. Med.	1983	41	63
Analgesic abuse - are phenacetin restrictions sufficient.	Mihatsch <i>et al.</i>	Dtsch. Med. Wochenschr.	1986	111	1416
A twenty-year follow-up study on phenacetine abuse.	Dubach	Agents Actions Suppl.	1990	29	101

- Conclusion du rapporteur :

La phénacétine est de plus en plus fréquemment retrouvée dans les poudres de cocaïne. Parmi les différentes hypothèses pouvant expliquer ce phénomène, la plus simple est sans doute liée à l'aspect et au goût de la phénacétine très proches de ceux de la cocaïne. Néanmoins les effets propres de la phénacétine peuvent jouer un rôle dans le choix de ce produit d'adultération :

- son action antipyrétique, bien que non efficace, peut avoir suscité la curiosité des usagers ;
- son action antalgique, en particulier chez les polyconsommateurs de drogues particulièrement algiques (maux de dents, maux de tête, etc)

Les effets du produit sur le comportement, en particulier la sensation de bien-être et les propriétés addictives, sont cependant ceux qui sont le plus susceptibles de faire la différence avec d'autres produits de coupe. Mais la prise massive de phénacétine associée à la cocaïne n'est pas anodine : sa néphrotoxicité a justifié son retrait de la pharmacopée française.

Il est cependant à noter que si les doses absorbées en cas d'association à la cocaïne sont largement inférieures aux doses pour lesquelles ont été observés des phénomènes toxiques au niveau du rein, la toxicité de la molécule administrée par voie per-nasale de même que celle de l'association phénacétine / cocaïne n'a pas été spécifiquement explorée.

- Commentaires de la CNSP

Le représentant de l'OCRTIS indique que le trafic de phénacétine est très lié à celui de la cocaïne avec des modes opératoires similaires à ceux utilisés pour la cocaïne.

La phénacétine provient principalement d'Espagne et d'Italie et est exportée vers plusieurs autres pays européens dont le Royaume-Uni, les Pays-Bas, la Grèce, la Pologne et la France. Plusieurs usines espagnoles et italiennes ont été identifiées par les services de l'OCRTIS. En Espagne, les médicaments renfermant la phénacétine ont tous été retirés du marché dans les années quatre-vingt, pour des raisons de santé publique, si bien que cette substance n'est pas considérée dans ce pays comme une matière première pharmaceutique. La phénacétine est également fabriquée et vendue comme stabilisant pour colorant de cheveux.

Les passages à la frontière espagnole concernent parfois de grandes quantités de phénacétine. D'après l'OCRTIS, l'adjonction de cette substance à la cocaïne a toujours lieu en Europe et peut parfois aboutir à une teneur dans le produit final atteignant 55%. D'ici quelques mois, grâce à une collaboration internationale, notamment avec les autorités espagnoles, l'Office estime pouvoir mieux connaître les voies de trafic international et l'importance des pratiques de coupage utilisant la phénacétine. La police espagnole a démantelé dernièrement un trafic important de phénacétine fabriquée en Chine et importée par une société hollandaise.

Les représentantes de la Direction générale des Douanes et Droits Indirects et de la Direction Nationale de Renseignement et des Enquêtes Douanières confirment les données présentées. La saisie de phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne est apparue en 2000 sur le territoire national et ne cesse d'augmenter depuis.

En 2007, plus de deux tonnes de phénacétine ont été saisies, principalement dans le Nord, l'Est et le Sud-Ouest de la France.

En France, sur les recommandations de la Direction de la pharmacie et du médicament, les laboratoires pharmaceutiques ont progressivement retiré du marché les médicaments à base de phénacétine, dans les années quatre-vingt et quatre-vingt dix.

La phénacétine est inscrite sur la liste des agents cancérigènes. Les membres de la CNSP s'interrogent sur la toxicité de la phénacétine lorsque celle-ci est utilisée dans un autre contexte que celui de la pratique médicale.

Le représentant de l'OFDT indique que l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) ne rapporte aucun cas d'intoxication survenue après consommation de cocaïne coupée avec la phénacétine.

En France, au regard des données SINTES, la présence de phénacétine dans la cocaïne n'est pas connue des usagers. Ces derniers ne rapportent pas plus d'effets inattendus mais trouvent plus souvent le produit de mauvaise qualité, lorsque la phénacétine est présente.

La Commission souhaite que des études spécifiques soient réalisées afin d'étudier la toxicité de cette substance lorsque celle-ci est administrée par voie intraveineuse ou per-nasale.

Certains membres proposent que soient réalisées des analyses toxicologiques sur des échantillons urinaires ou capillaires pouvant être obtenus chez des cocaïnomanes suivis en CSST afin de mettre en évidence les différents produits de coupe.

Les membres de la CNSP souhaitent savoir s'il existe encore des pays européens qui commercialisent des médicaments renfermant cette substance, si celle-ci est inscrite à la Pharmacopée européenne et connaître les différentes utilisations industrielles de la phénacétine en Europe.

En France, la phénacétine est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses. En tant que matière première à usage pharmaceutique, son importation n'est soumise à aucune disposition particulière.

La Commission s'interroge ainsi sur les mesures permettant d'interdire la libre circulation de la phénacétine dans l'Espace Schengen. Une des solutions suggérées par les membres de la CNSP, serait de classer ce produit sur la liste des précurseurs chimiques. Les autres substances chimiques utilisées comme produits de coupe et susceptibles d'être dangereuses pour la santé publique pourraient également figurer sur cette liste.

- Avis de la CNSP

Compte tenu de la toxicité importante de la phénacétine et des risques sanitaires liés à sa consommation, la CNSP propose à l'unanimité des membres présents, après avoir procédé au vote :

1. la rédaction et la diffusion, par l'OFDT, d'une note d'information aux professionnels de santé et aux usagers de drogues, validée conjointement par la Direction Générale de la Santé, l'Afssaps et le CEIP de Caen, sur les risques sanitaires liés à l'utilisation de la phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne (sans minimiser la dangerosité de la cocaïne en elle-même) ;
2. l'examen par l'Afssaps, du statut réglementaire de la phénacétine dans l'Union européenne en interrogeant la Pharmacopée européenne, l'EMA et la Commission européenne ;
3. la saisine de la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques de drogues (MNCPC) afin de proposer le classement de la phénacétine sur la liste de surveillance particulière des précurseurs chimiques ;
4. l'évaluation par l'Unité Veille toxicologique de l'Afssaps, de la toxicité de la phénacétine, en fonction de ses différents modes de consommation (voie intraveineuse, nasale, etc) ;
5. la diffusion d'une note d'information par l'Afssaps, via la MNCPC, aux producteurs de matières premières, afin d'identifier, le cas échéant, les fabricants et les distributeurs français de phénacétine.

Par ailleurs, l'Académie de Pharmacie se propose également pour évaluer la toxicité de la phénacétine.

5. POINT D'INFORMATION SUR L'AUTO-CULTURE DE CANNABIS EN FRANCE ET PROBLÉMATIQUES SUIVIES

Le cannabis est une plante originaire d'Asie Centrale, appartenant à la famille des Cannabinacées. Il est probablement cultivé en extrême Orient depuis le 8ème millénaire avant JC pour sa fibre et sa graine (alimentation, vêtements et médicaments). Il existe plus d'une centaine de variétés dont la teneur en THC est très variable.

Conformément à l'article R 5132-86 du code de la santé publique (CSP), la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis, de sa plante et de sa résine sont interdits.

L'auto-culture de cannabis (culture par un particulier) a commencé à se développer en France au début des années 1970, essentiellement dans le Sud de la France, avec le retour à la terre des néoruraux. Depuis dix ans, l'auto-culture d'herbe de cannabis se développe au sein de nouvelles populations, notamment les jeunes adultes plutôt bien insérés dans la société et vivant dans les zones urbaines.

L'OFDT présente les résultats de ses travaux visant à estimer l'ampleur de ce phénomène et les motivations des personnes ayant recours à cette pratique.

1. Présentation de l'OFDT

L'ampleur de cette pratique est difficile à apprécier en raison de sa clandestinité. Elle peut cependant être estimée à partir d'enquêtes en population générale (Baromètre santé 2005 et ESCAPAD) et d'observations qualitatives issues du dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) de l'OFDT.

Le « Baromètre santé 2005 » est une enquête téléphonique reposant sur un échantillon de 30 000 personnes âgées de 12 à 75 ans, échantillon représentatif de la société française.

L'enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Comportements lors de la journée d'Appel de Préparation A la Défense) est réalisée tous les ans auprès des jeunes Français au cours de cette journée. Elle fournit des informations sur la santé, les modes de vie et les consommations de substances psychoactives licites ou illicites chez les jeunes de 17-18 ans participant à cette journée d'appel.

Niveaux d'usage du cannabis

Le nombre de sujets âgés de 12 à 75 ans ayant consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie est estimé à 12,4 millions. Parmi ceux-ci, 3,9 millions sont des consommateurs occasionnels (au moins un usage dans l'année), 1,2 million des consommateurs réguliers (au moins dix consommations dans le mois) et 550 000 en consomment quotidiennement.

(Source : ESCAPAD 2003, OFDT ; ESPAD 2003, Inserm/OFDT/MJENR ; Baromètres Santé 2005, INPES)

Mode d'acquisition du cannabis

Chez les 15-64 ans, 58% des consommateurs de cannabis obtiennent le cannabis par don, 37% l'achètent et 5% ont recours à la culture personnelle. L'auto-culture est la source d'approvisionnement de cannabis pour 9% des consommateurs âgés de 17 ans. L'obtention par don est prépondérante chez les femmes alors que les hommes achètent préférentiellement le cannabis qu'ils consomment. La proportion de l'auto-culture est toutefois identique dans les 2 sexes. Le passage d'un mode d'acquisition à l'autre varie selon les possibilités et la fréquence de l'usage. Plus l'usage est fréquent, plus le recours à l'auto-culture est important. Il s'élève ainsi à 12% chez les consommateurs réguliers et 17% chez les consommateurs quotidiens.

(Source : ESCAPAD 2005, OFDT ; Baromètres Santé 2005, INPES)

Auto-culture de cannabis

L'estimation de la population cultivant du cannabis pour sa consommation personnelle est d'environ 200 000 individus. L'auto-culture est en hausse depuis 10 ans comme le confirme l'augmentation des quantités et des pieds saisis ainsi que les observations collectées dans le cadre du dispositif TREND.

(Source : Cannabis Données Essentielles, 2007, OFDT).

Il semble que l'essor de l'auto-culture ces derniers temps soit lié en particulier à l'inquiétude des consommateurs devant la supposée dégradation de la qualité de la résine de cannabis

comparativement à l'herbe qui apparaît quant à elle comme « un produit naturel ». En 2006, la circulation de cannabis coupé avec des microbilles de verre aurait ainsi renforcé le choix de l'auto-culture chez certains usagers.

D'autres motivations sont également avancées :

- l'évitement des risques encourus lors d'un achat réalisé auprès de dealers ;
- la rentabilité financière y compris dans le cas d'une culture d'intérieur. Le matériel nécessaire à la culture dite en « placard » est cependant facilement accessible. En France, certains magasins de jardinage et boutiques spécialisées distribuent ce type de matériel ;
- l'aspect « convivial ». Les personnes qui se livrent à l'auto-culture sont fréquemment parties prenantes d'un réseau où la gratuité est de mise (dons, contre-dons, « dépannages »).

6. QUESTIONS DIVERSES

▪ Mise en ligne sur le site de l'Afssaps des comptes-rendus de la Commission

En application de la démarche de transparence des processus d'évaluation qui a conduit en 2006 et 2007 à la mise en ligne des comptes rendus des commissions compétentes dans le domaine du médicament, l'Afssaps rendra publics sur son site Internet, les comptes-rendus adoptés de la CNSP. Le premier compte-rendu qui sera mis en ligne sera celui de la réunion d'aujourd'hui, 11 décembre 2007.

Ces comptes rendus devront présenter un résumé des échanges ayant eu lieu en séance sans préciser pour chaque intervention les noms des personnes concernées, une synthèse des débats contradictoires et les résultats des votes, le cas échéant.

Les comptes-rendus mis en ligne seront validés par les services concernés de l'Afssaps, en particulier le service des affaires juridiques, et l'ensemble des membres de la Commission lors de la séance suivante.

Cette mise en ligne sera effectuée 10 jours après l'adoption du compte-rendu.

▪ Point sur les risques sanitaires liés à la consommation de cannabis coupé avec des microbilles de verre

La DGS et l'Afssaps ont rappelé l'historique des alertes faisant état de la circulation d'herbe de cannabis coupé avec du verre pilé, qui ont donné lieu à diffusion de plusieurs communiqués ou messages d'information entre septembre 2006 et mars 2007. L'effort d'information et de sensibilisation sur les risques liés à la possible présence de microparticules dans l'herbe de cannabis sera poursuivi en direction des professionnels du champ de l'addiction.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 13h30.