

Bulletin d'Information du Centre d'Addictovigilance Occitanie-Est

Septembre 2022



PharmacoDépendance

EDITORIAL

AU SOMMAIRE

1. Les résultats de l'enquête OPPIDUM 2021
2. Les substances dissociatives
3. CBD/THC et grossesse
4. Informations diverses

Excellente lecture !

Consultez notre site : <https://addictovigilance.fr>

NOTRE EQUIPE

Pr Hélène Peyrière
(responsable)

Dr Céline Eiden

Dr Cécile Chenaf

Interne en Pharmacie : Valentine
PIQUET

Externe en Pharmacie : Eloïse
MALLE

Une déclaration, une question ?

Contactez-nous !

Nos coordonnées

Tél : 04 67 33 67 49

Fax : 04 67 33 67 51

e-mail : addictovigilance@chu-montpellier.fr

12^{èmes}
Ateliers
de la
PHARMACODEPENDANCE
et ADDICTOVIGILANCE
<https://www.addictovig.fr>

Consommations et pandémie COVID19, focus sur le cannabidiol

Regards croisés entre addictovigilants, addictologues, algologues et généralistes : tramadol, prégabaline et cocaïne

Actualités :

Protoxyde d'azote : plus que jamais en alerte

Benzodiazépines, toujours et encore !!!

SAVE THE DATE

7 et 8 novembre 2022
Casino Barrière, Biarritz

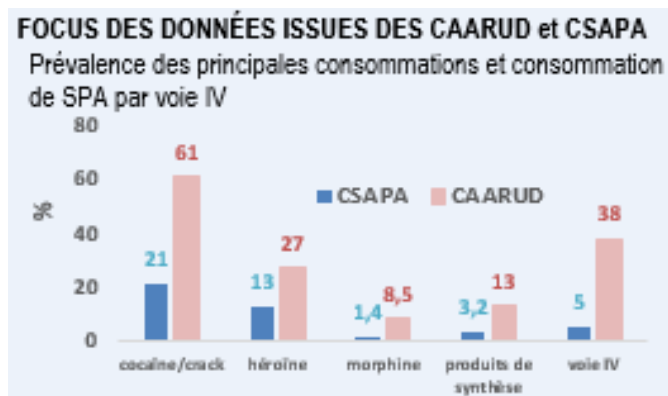
1. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2021 : principaux faits marquants

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives (SPA) du Réseau Français d'Addictovigilance

Il repose sur des enquêtes transversales, nationales et multicentriques, menées chaque année au mois d'octobre. Il recueille, sur l'ensemble du territoire, grâce à une collaboration de proximité avec les structures spécialisées dans les addictions, des informations sur les modalités de consommation des SPA la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une dépendance, ou sous médicaments de substitution aux opiacés (MSO).

Les faits marquants de l'enquête 2021

- Voies d'administration des produits :
 - 9% des sujets ont consommé des substances psychoactives (SPA) par voie **injectable** (principalement la cocaïne (37%) l'héroïne (17%)) : 37% sont des médicaments,
 - 22% ont consommé des SPA par voie **nasale** (principalement cocaïne et héroïne : 14% sont des médicaments ;
 - 16% ont consommé des SPA par **voie inhalée** : principalement cocaïne (51%), crack (19%), héroïne (19%)



- Augmentation de la consommation de cannabidiol : 4 fois plus qu'en 2020, dont la moitié de consommation quotidienne.
 - : Le **CBD**, puissant inhibiteur de cytochromes enzymatiques, est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses. Il inhibe notamment les CYP 3A4 et 2C19, impliqués dans le métabolisme de la méthadone, et peut entraîner une ↗ de la concentration plasmatique en méthadone.
- Poursuite des niveaux élevés de consommations de prégabaline et de cocaïne, augmentation de la consommation de kétamine.

2. Nouveaux produits de synthèse dérivés de la kétamine

Des cas de consommation de Deschlorokétamine (DCK) et de 2-Fluorodeschlorokétamine (2-FDCK) - des dérivés de la kétamine - ont, pour la première fois, été signalés au CEIP-A de Montpellier en 2022.

- **Généralités sur la DCK**

La DCK est une nouvelle drogue de synthèse appartenant, comme la kétamine, à la classe des arylcyclohexamines. Les effets recherchés par la consommation de cette substance sont principalement décrits sur des forums liés aux drogues (PsychonautWiki, Psychoactif...) et consistent en un sentiment de dissociation, d'hallucinations, ainsi que d'euphorie, d'amélioration de l'humeur et d'empathie.

- **Pharmacocinétique et mécanisme d'action de la DCK**

Selon une étude, la DCK présente un profil pharmacocinétique similaire à celui de la kétamine. Elle serait légèrement plus puissante que la kétamine et sa durée d'action plus longue. Selon les utilisateurs, la dose orale de DCK à des fins récréatives est de 10-50 mg (100 à 300 mg pour la kétamine) avec une durée d'action de 4 à 6 h (environ 4h pour la kétamine) (*PsychonautWiki, 2022*).

Son activité la plus probable, similairement à celle de la kétamine, est un antagonisme des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Les effets indésirables signalés sont les suivants : nystagmus, nausées, tachycardie, troubles moteurs, confusion, amnésie et détresse respiratoire.

- **Généralités sur la FDCK**

La 2FDCK (2-Fluorodeschlorokétamine), un autre dérivé de synthèse de la kétamine, possède des effets similaires à ceux de la kétamine et de la DCK. Elle est généralement consommée à des doses allant de 25 à 70 mg, pour une durée d'action totale de 2 à 5h (*PsychonautWiki, 2022*).

- **Conclusion**

Ces substances (DCK et 2-FDCK) ont été collectées via le dispositif SINTES suite à des effets indésirables, et leur analyse n'a pas révélé d'adultération des produits.

Le marché des drogues de synthèse est encore en évolution. Les professionnels en lien avec les usagers de ces substances et les centres d'addictovigilance doivent être attentifs à ces usages et leurs conséquences éventuelles.

3. THC et cannabidiol (CBD) pendant la grossesse et l'allaitement

- **Généralités, mécanisme d'action :**

Le Cannabidiol (CBD) est l'un des principaux phytocannabinoïdes présent dans *Cannabis Sativa*, avec le THC, principalement au niveau de la fleur et des feuilles. Il n'est pas classé stupéfiant et n'a pas les effets psychoactifs du THC : en effet, le CBD est pourvu d'une très faible affinité pour le récepteur CB1 (CB1 Ki (nm) = 4350) ce qui explique qu'il n'a pas d'effet « cannabis like » et qu'il ne présente pas les effets psychoactifs du THC.

Il a été mis en évidence des interactions avec d'autres molécules, notamment des médicaments, le CBD étant un inhibiteur puissant des cytochromes CYP450 3A4, 2C19, 2B6, de la P-gP et des UGTs : Antiépileptiques, anticoagulants, immunosuppresseurs et méthadone, [1].

- **Règlementation et points d'attention**

Depuis le 24 janvier 2022, la commercialisation du THC demeure interdite, mais la vente de fleur de CBD est de nouveau autorisée, toujours à la condition que son taux de THC ne dépasse pas 0,3 % [2].

Le CBD peut donc contenir une faible teneur en THC.

Une étude montre que l'analyse toxicologique des e-liquides révèle, parfois, une inadéquation entre le produit vendu et le(s) produit(s) contenu(s) dans ces e-liquides « CBD » achetés via Internet aux USA [3].

Une étude récente a évalué les effets de la pyrolyse sur la transformation du CBD en utilisant des conditions de température de pyrolyse correspondant à celles observées sous e-cigarettes (250 à 500°C), et en atmosphère inerte et oxydative : cette étude a conclu que le THC est le principal produit de pyrolyse pour toutes les températures et conditions atmosphériques [4].

Une analyse de 131 cas d'exposition accidentelle au THC après consommation de CBD, reçus dans les centres d'addictovigilance entre 2018 et 2022 montre que sur les 16 cas retenus, 4 analyses des taux de THC du CBD montrent des discordances par rapport à la réglementation avec des taux allant jusqu'à 0.51% [4].

Ces éléments appellent à la plus grande prudence concernant les conséquences sanitaires de la consommation de CBD sachant que les taux de THC contenus dans les produits commercialisés peuvent être plus dosés en THC qu'annoncés.

Par ailleurs, le CBD peut être trouvé dans plusieurs produits alimentaires et compléments alimentaires, notamment dans des bonbons, des confiseries, des produits de boulangerie, des boissons et des huiles. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), a suspendu l'autorisation de mise sur le marché de l'huile de cannabidiol (CBD) en tant que nouvel aliment, dans l'attente de données complémentaires sur la santé humaine.

- **Consommation de THC pendant la grossesse et pendant l'allaitement**

Le THC est un composé fortement lipophile et se distribue rapidement au niveau cérébral et dans les tissus adipeux où il s'accumule. Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) a publié une fiche de synthèse concernant le cannabis chez la femme enceinte et/ou allaitante ; il est désormais acquis que le THC passe la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel (THC et ses métabolites) [5].

Le THC et ses métabolites passent dans le lait maternel, et peuvent se concentrer dans le lait. Le THC a également été retrouvé dans les selles et les urines d'enfants allaités. Une étude a ainsi montré que le THC peut être trouvé dans le lait maternel jusqu'à six jours après la dernière consommation de cannabis [6].

Une autre étude plus récente [7] a détecté du THC dans le lait maternel jusqu'à 6 semaines chez des patientes allaitantes. Les résultats ont montré que, bien que les concentrations de THC variaient d'une femme à l'autre (probablement en fonction de leur niveau d'exposition, de leur IMC et de leur métabolisme), le THC était excrété dans le lait maternel de ces sept femmes jusqu'à six semaines.

Des auteurs suggèrent par ailleurs que l'exposition prénatale au cannabis peut interférer avec le développement du cerveau entraînant déficits cognitifs et comportementaux. Il est raisonnable de supposer que le Δ^9 -THC, 11-OH-THC, ou l'exposition au cannabidiol pendant l'allaitement, selon la dose et le moment, pourraient influencer le développement cérébral d'un enfant.

- **Consommation de CBD pendant la grossesse et pendant l'allaitement**

Il existe peu d'études sur les effets du CBD sur la grossesse ou les nouveau-nés. Le RCP de EPIDIOLEX¹ comporte une mise en garde à la rubrique 4.6 et 5.3 du résumé des caractéristiques produit (RCP) sur les données limitées à ce sujet.

« Il existe des données limitées sur l'utilisation du cannabidiol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du cannabidiol pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte nettement sur le risque potentiel pour le fœtus. »

Allaitement : « Il n'existe pas de données cliniques sur la présence de cannabidiol ou ses métabolites dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait.

Aucune étude sur le passage du cannabidiol dans le lait maternel n'a été menée chez l'humain. Le cannabidiol étant fortement lié aux protéines plasmatiques et susceptible de passer librement du plasma dans le lait, l'allaitement doit être suspendu pendant le traitement par mesure de précaution »

Dans une étude de 2018, parmi 50 femmes allaitantes ayant déclaré consommer de la marijuana, 9% des échantillons de laits maternels contenaient des quantités mesurables de cannabidiol [6].

Une étude effectuée pendant la grossesse chez la souris destinée à étudier les transferts de CBD de la mère au fœtus suggère qu'il est peu probable que la consommation de CBD une fois par jour pendant la grossesse entraîne une accumulation de CBD chez la mère ou le fœtus [8].

Cependant, une autre étude publiée en 2018 met en évidence les effets délétères que peuvent représenter le THC associé au CBD ou le CBD seul sur le développement du poisson-zèbre. [9]

L'évaluation des experts de l'EFSA (European Food Safety Authority) a souligné que les études menées sur les animaux montrent des effets négatifs significatifs en matière de reproduction, ajoutant qu'il est important de déterminer si ces effets sont aussi observés chez les humains. Enfin, la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis déconseille l'utilisation de CBD ou de THC pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conclusion Il existe encore peu d'études sur les effets du CBD sur la santé, mais sachant que le CBD, notamment le CBD non thérapeutique, peut contenir des teneurs variables en THC ou produire du THC par combustion (vapotage), et sachant que la molécule est lipophile, il est prudent de déconseiller son usage à la femme enceinte ou allaitante.

¹ EPIDIOLEX® : cannabidiol 100 g/ml, CBD thérapeutique.[10]

4. Informations diverses

1. Retrait du marché des sirops à base de Pholcodine

Le 8 septembre 2022, l'ANSM a suspendu toutes les autorisations de mise sur le marché des sirops contre la toux à base de pholcodine.

- **Généralités**

La pholcodine est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale, utilisée comme traitement symptomatique de toux non productives.

- **Les faits**

Ce retrait du marché survient suite à la publication de plusieurs études montrant que la prise d'un médicament à base de pholcodine expose à un risque important d'allergie grave aux curares (indiqués lors d'une anesthésie générale), même si l'anesthésie a lieu plusieurs semaines après la prise du médicament.

Compte tenu du caractère non indispensable de ces sirops et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, l'ANSM estime que leur rapport bénéfice/risque est défavorable. Une réévaluation de cette balance bénéfice/risque a également lieu au niveau Européen.

En mars 2016, une alerte avait déjà été déclenchée par l'ANSM, cette fois dans le but d'avertir les professionnels de santé sur l'usage détourné des médicaments antitussifs (purple drank).

2. Publication du Point SINTES 2022

Parution du Point SINTES n°8, rassemblant les données pour 2021, accessible sur le site de l'OFDT à l'adresse suivante : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/la-point-sintes-n-8-septembre-2022/>

Références bibliographiques

Substances dissociatives

1. Štefková-Mazochová K, Danda H, Dehaen W, Jurásek B, Šichová K, Pinterová-Leca N, Mazoch V, Krausová BH, Kysilov B, Smejkalová T, Vyklický L, Kohout M, Hájková K, Svozil D, Horsley RR, Kuchař M, Páleníček T. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and behavioural studies of deschloroketamine in Wistar rats. *Br J Pharmacol.* 2022; 179: 65-83.
2. Tang MHY, Li TC, Lai CK, Chong YK, Ching CK, Mak TWL. Emergence of new psychoactive substance 2-fluorodeschloroketamine: Toxicology and urinary analysis in a cluster of patients exposed to ketamine and multiple analogues. *Forensic Sci Int.* 2020 Jul;312:110327. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110327.
3. Gicquel T, Richeval C, Mesli V, Gish A, Hakim F, Pelletier R, Cornez R, Balgairies A, Allorge D, Gaulier JM. Fatal intoxication related to two new arylcyclohexylamine derivatives (2F-DCK and 3-MeO-PCE). *Forensic Sci Int.* 2021 Jul;324:110852. doi: 10.1016/j.forsciint.2021.110852.
4. Kim, J. M., Han, B., Min, H. K., Yun, J., Kim, Y. H., Choi, S. O. & Kang, M. S. (2022, février). Rewarding and reinforcing effects of two dissociative-based new psychoactive substances, deschloroketamine and diphenidine, in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 213, 173333. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173333>

THC et cannabidiol (CBD) pendant la grossesse et l'allaitement

1. Kocis PT, Vrana KE. (2020). Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Drug-Drug Interactions. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 3(1), 61-73. <https://doi.org/10.1159/000507998>
2. fiche élaborée par la MILDECA : https://www.drogues.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/flyer_cbd_-_dec_2021.pdf
3. Pharmacologie du Cannabidiol : Points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme Note rédigée par l'Association Française des centres d'Addictovigilance : Pr Joëlle MICALLEF, Dr Anne BATISSE, Dr Bruno REVOL, décembre 2021
4. Chergui C, Vargas F, Eiden C, CEIP Montpellier, mai 2022
5. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=143
6. Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkampf-Smith G, Best BM, Chambers CD. Marijuana use by breastfeeding mothers and cannabinoid concentrations in breast milk. *Pediatrics* 2018 ; 142 : e20181076.
7. [Wymore EM, Palmer C, Wang GS, et al. Persistence of Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Human Breast Milk. *JAMA Pediatr* 2021 ; 175 : 632-634.
8. Ochiai, W., Kitaoka, S., Kawamura, T., Hatogai, J., Harada, S., Iizuka, M., Ariumi, M., Takano, S., Nagai, T., Sasatsu, M., & Sugiyama, K. (2021c). Maternal and Fetal Pharmacokinetic Analysis of Cannabidiol during Pregnancy in Mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 49(4), 337-343. <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000270>
9. Effets sur le développement du cannabidiol et du Δ 9-tétrahydrocannabinol chez le poisson zèbre Dennis R. Carty 1 , Cammi Thornton 1 , James H. Gledhill 1 , Kristine L. Willett 1
10. RCP EPIDIOLEX : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolexepar-product-information_fr.pdf

Retrait du marché des sirops à base de pholcodine

1. Information de sécurité - Pholcodine : Suspension des autorisat. (s. d.). ANSM. Consulté le 21 septembre 2022, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/pholcodine-suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-et-retrait-de-toutes-les-boites-de-sirop-contenant-de-la-pholcodine-en-raison-dun-risque-dallergie-croisee-avec-les-curares>