

Séance n°11
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 11 octobre 2018

Adopté par voie électronique le 6 mai 2019

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Luc DE HARO
Jean-Michel DELILE
Muriel GRÉGOIRE
Maryse LAPEYRE-MESTRE
Marie-Anne LASSALLE
Michel MALLARET
Joëlle MICALLEF
Cédric MOREAU
André NGUYEN
Fabrice OLIVET
Dominique PEYRAT

Membres de la Commission excusés :

Bruno MEGARBANE

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)) :

Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA, gestionnaire
Marie-Lise MIGUERES,
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances

Intervenants de l'ANSM :

Aldine FABREGUETTES, DP-NEURO, équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP), chef de produit
Émilie MONZON, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur clinique et addictovigilance

Participants internes ANSM :

Luciano AMATO, DP-NEURO, équipe produits STUP

Julie CAVALIER, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)

Charlotte PION, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Elena SALAZAR, DP-NEURO, équipe produits STUP

Personnalités externes auditionnées :

Sylvie DEHEUL, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Lille (en audioconférence)

Samira DJEZZAR, CEIP-A de Paris

Nathalie FOUILHE-SAM LAI, CEIP-A de Grenoble

Marie GERARDIN, CEIP-A de Nantes

Autres participants : prestataires vidéo et rédacteur

Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice

Alba GARCIA, société 3.0. Production

Thierry MARCOS, société 3.0. Production

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
2	COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 1ER FEVRIER 2018 (INFORMATION)	5
3	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	5
4	DOSSIERS THEMATIQUES	6
4.1	Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits	6
4.1.1	Enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) : résultats 2016 (Information)	6
4.2	Médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions (excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool)	9
4.2.1	Journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France (TSO) - état des lieux en vue de l'élaboration d'un plan d'actions de réduction du nombre d'overdoses : Retour de la journée et propositions de mesures de réductions des overdoses (Avis)	9
4.3	Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique (notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD))	24
4.3.1	Cannabidiol (CBD) : évaluation du risque (Avis)	24
4.3.2	Poppers : Résultats de l'enquête d'addictovigilance et de l'étude complémentaire sur la méthémoglobinémie et évaluation du risque (Avis)	28
4.4	Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits	31
4.4.1	Rapport d'activité 2017 de la plateforme PsychoActif : tendances de consommations françaises (dossier reporté)	31
5	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	31

Le Président ouvre la séance à 10 heures 05.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents puis 13 membres (arrivée de Joëlle Micallef au cours du point 1, de Muriel Grégoire au cours du point 3, de Michel Mallaret au cours du point 4.1.1, et de Jean-Michel Delille au cours du point 4.2.1).

1 Point d'actualité (Information)

- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de Prenoxad (naloxone injectable).

Un évaluateur annonce que le Prenoxad, une naloxone injectable, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) durant l'été 2018. Le laboratoire a déjà présenté son dossier auprès de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS).

La naloxone Adapt 1,8 mg et 3,6 mg en spray nasal, qui avait déjà obtenu son AMM, a par ailleurs fait l'objet de l'arrêté permettant son exonération. Ce produit sera donc accessible en prescription médicale facultative (PMF).

L'alignement de la posologie maximale du Subutex sur le Suboxone a par ailleurs été acté. Les spécialités génériques devront s'aligner sur le princeps et devront donc déposer une demande en ce sens.

L'AMM de la buprénorphine en solution injectable à libération prolongée du laboratoire Camurus a en outre été octroyée le 20 septembre 2018, dans le cadre d'une procédure centralisée. Cette spécialité sera nommée Buvidal, et ses conditions de prescription et de délivrance nationales restent à définir.

Nathalie RICHARD ajoute que les discussions de prix sur la spécialité Nalscue sont en cours. Le laboratoire a clairement annoncé que cette spécialité ne serait pas commercialisée en officine de ville, mais uniquement en collectivité. Même si le prix annoncé a été réduit de 100 à 35 euros, cette annonce constitue une mauvaise nouvelle, l'objectif consistant au contraire à étendre autant que possible la diffusion de la naloxone vers les usagers de drogues.

Fabrice OLIVET s'enquiert des raisons avancées par le laboratoire pour justifier cette position.

Nicolas AUTHIER explique que cette décision s'explique par l'absence d'accord sur les prix et le remboursement. Si ce médicament était actuellement commercialisé en officine de ville, il serait accessible, mais non remboursé, et donc probablement pas acheté, d'où la limitation de la délivrance aux Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et aux Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD). De nouvelles formes de naloxone arriveront cependant prochainement sur le marché.

Joëlle MICALLEF rejoint la séance.

L'évaluateur confirme que les spécialités Prenoxad, Adapt, Ventizolve et Nyxoid seront, à terme, disponibles, Prenoxad étant la plus avancée dans le processus de commercialisation.

Marie-Anne LASSALLE demande si la spécialité Nalscue restera accessible dans les CAARUD et les CSAPA ne disposant pas d'une pharmacie à usage intérieur (PUI).

Nathalie RICHARD le lui confirme. Elle s'assurera cependant de ce point auprès de la Direction générale de la Santé (DGS).

Nicolas AUTHIER insiste sur le fait qu'un message fort devra être transmis à certaines autorités, telles que les Agences régionales de Santé (ARS), qui financent les CSAPA et CAARUD, sur la nécessité de donner à ces structures les moyens d'acheter et de diffuser les kits de Nalscue le plus largement possible. Il rappelle en effet que, dans certains pays, ce type de produit est largement diffusé, et notamment auprès des forces de l'ordre.

- Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) Cannabis thérapeutique

Nathalie RICHARD indique que le Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) dédié au cannabis thérapeutique, présidé par Nicolas AUTHIER, s'est réuni pour la première fois le 10 octobre. Cette instance aura vocation à se prononcer sur le cannabis à visée thérapeutique. Le champ d'action de ce comité ne portera pas sur le cannabis récréatif ni sur les médicaments à base de cannabis disposant d'une AMM. Ce comité est composée de 13 personnes, dont des spécialistes des pathologies potentiellement concernés par le cannabis thérapeutique, à savoir des spécialistes des soins palliatifs, des neurologues ou un psychiatre addictologue. Quatre représentants d'associations de patients, et une sociologue en font également partie.

Le CSST se réunira à trois reprises d'ici la fin de l'année 2018. Dans un premier temps, il déterminera si l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique est pertinente. Si tel est le cas, il lui reviendra, dans un second temps, d'en préciser les modalités de mise à disposition.

Lors de la séance du 10 octobre, les données de la littérature concernant la douleur ont été présentées. En décembre, les sociétés savantes seront auditionnées sur les problématiques neurologies. Le 12 novembre, les Ordres professionnels, les Académies de médecine et de pharmacie ainsi que des associations telles que *Principes Actifs* ou *l'Union Francophone pour les Cannabinoïdes en Médecine* (UFCM) seront auditionnés. Le versant « risque » du cannabis, sera quant à lui présenté au travers des données des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et des Centres Antipoison (CAP).

Dans le cadre de ce CSST, de nombreux échanges ont lieu avec les pays utilisant actuellement le cannabis à des fins thérapeutiques. Les pays européens ont ainsi été sollicités pour apporter leur expérience sur cette utilisation. Le Canada a également effectué une présentation en audioconférence pendant la séance du 10 octobre.

Fabrice OLIVET s'étonne que le Comité n'inclue pas de représentant d'organisations spécialistes de la question du cannabis thérapeutique, ces dernières étant seulement sollicitées au travers des auditions. Il entend la volonté de distinguer le cannabis à usage thérapeutique de celui récréatif, mais cette séparation lui semble utopique, du fait des représentations existantes sur le cannabis, qui ne permettent pas de le traiter comme un médicament ordinaire. Les associations de patients membres du Comité auront ces représentations à l'esprit. Il craint donc que l'exclusion de certaines associations se traduise, au sein du Comité, par un présupposé de réticence vis-à-vis du cannabis. En outre, ce choix conduit le Comité à se priver d'une force de travail essentielle.

Nathalie RICHARD précise que seules les associations disposant d'un agrément du ministère de la Santé peuvent être intégrées dans les groupes de travail de l'ANSM. Par ailleurs, le Comité ne se positionnera pas sur le versant addiction, mais uniquement sur le versant thérapeutique.

Nicolas AUTHIER ajoute que le Comité ne compte pas de médecin addictologue représentant une société savante. A titre personnel, il ne croit pas que le Comité présente de biais en défaveur du cannabis. Les premiers échanges se sont avérés très ouverts. Les membres du CSST ne sont pas des spécialistes du cannabis thérapeutique, mais des acteurs de la prise en charge de patients souffrant de maladies chroniques, et sont particulièrement intéressés dès lors que des solutions leur permettant de soulager les patients en situation d'échec leur sont proposées. Ils n'adoptent donc pas de position de fermeture, même s'ils souhaitent prendre leur décision de façon réfléchie et informée. L'objectif consistait clairement à éviter les participants affichant des positions trop dogmatiques, dans les deux sens.

Joëlle MICALLEF regrette quant à elle qu'un membre du réseau français d'addictovigilance, qui avait été particulièrement impliqué sur cette thématique au sein du Comité d'expert de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), n'ait pas été inclus dans le Comité, alors même qu'il avait été proposé par la Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique.

Nathalie RICHARD indique que cette personne sera auditionnée le 12 novembre.

2 Compte rendu de la séance du 1er février 2018 (Information)

Le compte rendu de la séance du 1^{er} février 2018 a été adopté à l'unanimité, par voie électronique le 9 septembre 2018.

3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Marie-Lise MIGUERES indique que Fabrice Olivet devra quitter la séance lors du débat et du vote concernant le point 4.2.1 relatif au plan d'actions de réduction du nombre d'overdoses aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) en France. Il pourra en revanche s'exprimer avant le débat, en qualité de représentant des usagers du système de soins. Il a fait parvenir à l'ANSM ses commentaires écrits, avant la séance. Ces derniers ont été transmis aux membres de la Commission.

Muriel GRÉGOIRE rejoint la séance.

4 Dossiers thématiques

4.1 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits

4.1.1 Enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) : résultats 2016 (Information)

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI, du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Grenoble, rejoint la séance en visioconférence.

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI rappelle que l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances), menée depuis 2002, et coordonnée par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Grenoble depuis 2010, s'appuie sur les requêtes réalisées auprès des experts toxicologues-analystes volontaires et des CEIP-A. Ses objectifs consistent à identifier et quantifier les substances en cause directement ou indirectement dans les décès, et à estimer le nombre de décès imputables à la drogue sur le territoire.

L'enquête se base sur le recueil de fiches spécifiques anonymes remplies par les toxicologues-analystes, et l'examen de chaque dossier par le comité local incluant les membres du CEIP-A de Grenoble et un toxicologue-biologiste. Elle inclut les dossiers répondant à la définition de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), c'est-à-dire les psychoses dues à la drogue, les dépendances et abus, et les intoxications accidentelles en cas d'antécédents d'abus. En revanche, les accidents mortels de la circulation, les suicides, les dossiers insuffisamment documentés, et les décès liés à un médicament psychotrope ou antalgique sans notion d'abus, sont exclus.

Les décès sont considérés comme directs lorsque la substance est jugée responsable du décès, que la toxicité soit liée ou non à une pathologie sous-jacente. Les décès sont indirects lorsque le produit est considéré comme ayant modifié le comportement au point d'entraîner le décès. L'imputation des décès s'appuie sur un score d'imputabilité basé sur la concentration sanguine des substances.

Ainsi, 449 dossiers ont été inclus en 2016, dont 406 décès directs. 12 % des dossiers reçus ont été exclus, cette proportion diminuant avec le temps, à mesure que les critères d'inclusion sont mieux connus des participants.

Les sujets concernés étaient principalement des hommes, âgés en moyenne de 37 ans, en augmentation légère par rapport aux années précédentes.

S'agissant plus spécifiquement des médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), elle indique que 188 décès étaient liés à la méthadone et à la buprénorphine en 2016, dont 40 pour la buprénorphine, ce nombre restant stable d'une année sur l'autre. En revanche, la méthadone enregistre un record en 2016, avec 148 décès retenus.

Alors que ces décès étaient auparavant majoritairement attribués à la méthadone seule ou prédominante, la part de décès associant la méthadone et d'autres substances a fortement augmenté en 2016. Elle annonce ainsi que le nombre de décès associant cocaïne et méthadone a triplé entre 2015 et 2016. Le taux de décès par méthadone a été évalué à 2,7 décès pour 1 000 patients traités.

Très peu de décès impliquent la buprénorphine seule, les cas se répartissant de façon équivalente entre la buprénorphine prédominante ou associée à d'autres substances. Le taux de décès était évalué, en 2016, à 0,38 décès pour 1 000 patients traités.

Pour ce qui est des stupéfiants illicites impliqués dans les décès, 90 décès ont été recensés en lien avec l'héroïne, 59 décès en lien avec la cocaïne, et 16 décès en lien avec une association des deux substances. 30 décès liés au cannabis, 22 décès liés aux amphétamines, 7 décès aux cathinones, 3 décès liés au GBL/GHB et 2 décès liés à l'ocfentanil ont été rapportés. Les décès liés aux cathinones concernent principalement la 3-MMC et la 4-MEC, mais également de nombreux mélanges.

Parmi les autres substances impliquées, elle souligne, en 2016, un cas d'association de 3F-phenmétrazine/méthoxyphénidine, un cas d'association de 5-APB et 5-APDB, deux décès liés à des benzodésigners, et surtout l'apparition de quatre décès dus à la kétamine.

Les décès cannabis, qui ne sont inclus qu'en cas de pathologie cardiovasculaire connue ou révélée lors de l'autopsie, incluent 12 pathologies ischémiques, 10 cardiomyopathies, 6 autres pathologies cardiaques, et 2 pathologies vasculaires.

Les cas de décès liés aux amphétamines impliquent à 14 reprises la MDMA, à 7 l'amphétamine et 1 fois la métamphétamine.

Les opioïdes licites hors MSO ont été impliqués dans 58 décès :

- 25 décès liés à la morphine ;
- 12 décès liés à la codéine ;
- 7 décès liés au tramadol ;
- 6 décès liés à l'oxycodone ;
- 5 décès liés au fentanyl ;
- 2 décès liés à la pholcodine ;
- 1 décès lié au dextrométorphane.

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI poursuit. Parmi les mélanges de substances co-dominantes les plus fréquents, elle cite l'association entre méthadone et une substance psychoactive, l'association entre méthadone et cocaïne, et l'association entre héroïne et cocaïne. Les associations impliquant la buprénorphine restent plus rares. Quatre associations de nouveaux produits de synthèse (NPS) ont également été recensées, comme en 2015.

Entre 2015 et 2016, une augmentation du nombre de dossiers reçus et de la proportion de décès inclus, ainsi qu'une amélioration de couverture géographique, avec huit départements supplémentaires ayant notifié des cas en 2016. Le taux de mortalité pour 10 000 habitants apparaît ainsi plus élevé en Haute-Marne, dans l'Hérault ou à Paris, les taux les plus faibles étant enregistrés dans le Maine-et-Loire et la Seine-et-Marne.

Le nombre de décès par méthadone a augmenté en 2016, tandis que le nombre de ceux liés à la buprénorphine est resté stable. Le risque relatif de décès apparaît 7 fois plus élevé pour la méthadone que pour la buprénorphine, et 4,5 fois plus élevé pour la méthadone que pour l'héroïne, même si ce dernier chiffre doit être analysé avec précaution. Il conviendrait d'affiner ces données, et de mener une comparaison similaire pour la morphine.

Elle insiste également sur l'apparition des premiers décès liés à la kétamine.

Le nombre de décès liés à l'héroïne augmente, tandis que le nombre de ceux liés à la cocaïne reste stable. Les décès liés au cannabis diminuent, mais ce chiffre est extrêmement dépendant des pratiques des experts volontaires.

Le nombre de décès liés aux amphétamines diminue également, tandis que l'émergence des décès liés aux NPS se confirme, avec cinq produits notifiés pour la première fois (mexédrone, ocfentanil, 5-APDB, diclazépam, deschloroétizolam).

Afin d'affiner ces données, il conviendrait :

- d'obtenir le statut des personnes décédées sous méthadone et notamment leur éventuelle inscription dans un parcours de soins ;
- de savoir si elles consomment de façon régulière ou intermittente grâce à des analyses capillaires ;
- d'affiner les comparaisons des taux de décès ;
- de poursuivre l'amélioration de la couverture du territoire ;
- d'améliorer la qualité des informations recueillies, qu'il s'agisse des données d'autopsie, notamment pour le cannabis, ou des substances identifiées, qui ne sont pas toujours exhaustives ni quantifiées.

Cédric MOREAU souligne l'importance de cette étude. Les travaux menés par la Commission, sur les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), par exemple, résultent, entre autres du taux record de décès liés à la méthadone qui ressort de l'enquête DRAMES. Il note que le nombre de patients traités par méthadone est estimé à 55 000. Or, de nombreux patients sont potentiellement exclus de la statistique, car ils n'obtiennent pas de méthadone par le circuit de soins, ce qui pourrait mener à relativiser le taux de décès présenté.

L'usage seul de la méthadone semble reculer entre 2015 et 2016, avec notamment l'émergence de l'usage de la cocaïne, ce qui pose la question de la prise en charge de ces patients.

Par ailleurs, la demi-vie longue de la méthadone pourrait expliquer qu'elle soit plus facilement retrouvée dans le sang que d'autres produits, dont l'élimination est plus rapide.

Nicolas AUTHIER confirme que la méthadone présente une longue demi-vie d'élimination, comme la buprénorphine. Dans un contexte de décès résultant d'une prise aiguë, et intervenant après quelques heures, la problématique du délai d'élimination devrait jouer relativement peu entre ces deux substances.

Joëlle MICALLEF ajoute que l'enquête DRAMES présente l'intérêt de ne pas recenser des décès statistiques, dont le nombre serait déduit à partir de bases de données, mais des décès réels. Même si des efforts doivent être fournis pour davantage contextualiser les décès, le fait d'utiliser chaque année la même méthodologie permet d'analyser les tendances. Il conviendrait cependant, effectivement, de savoir exactement chez quels types d'utilisateurs les décès surviennent.

Cédric MOREAU note qu'un autre enjeu consisterait à savoir quel type de méthadone est impliqué dans les décès, c'est-à-dire si elle est prescrite ou non, mais également si elle a été ingérée sous forme de sirop ou de

gélule. Les fichiers de l'Assurance maladie (CNAM) pourraient par exemple être mobilisés pour accéder à des informations plus précises.

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI confirme que les CEIP ne disposent que d'informations très parcellaires et qu'il leur serait utile d'accéder à davantage de données.

Fabrice OLIVET estime lui aussi que la question de savoir si ces personnes sont prises en charge ou consomment des MSO de rue, constitue un point fondamental.

S'agissant de la buprénorphine et du cannabis, il remarque que les décès sont, quasi systématiquement, associés à d'autres substances. Il souhaiterait obtenir des précisions sur le biais lié aux disparités entre experts évoqué concernant l'identification des décès liés au cannabis. Par ailleurs, s'il apparaît que la buprénorphine n'est pas mortelle seule, pourquoi les décès impliquant cette substance ne sont pas systématiquement attribués aux autres produits.

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI explique que tous les experts toxicologues ne font pas remonter les décès impliquant seulement du cannabis, car certains estiment que le cannabis seul ne peut pas causer de décès. Cette perception évolue cependant à mesure que les enquêtes DRAMES sont publiées. En revanche, les critères d'inclusion de ces décès incluent l'identification d'une pathologie cardiovasculaire, ce qui ne permet pas d'inclure tous les décès, par exemple lorsqu'aucune autopsie n'est réalisée.

S'agissant de la buprénorphine, elle souligne que quelques dossiers font état de décès impliquant la buprénorphine seule, d'où la nécessité d'imputer le dossier à cette molécule.

Fabrice OLIVET note que le cannabis seul ne semble jamais causer de décès, ce qui supposerait d'attribuer le décès aux autres substances trouvées.

Nathalie FOUILHE-SAM LAI admet que le cannabis seul est principalement impliqué dans les décès indirects ou en association. Quelques cas de décès directs, par exemple par infarctus du myocarde, et impliquant uniquement le cannabis, ont cependant été recensés.

Nathalie RICHARD précise que le décès n'est imputé au cannabis que lorsque ce dernier est retrouvé seul, en concentration importante dans le sang, chez des usagers décédés d'une pathologie cardiaque alors qu'ils ne présentaient pas d'antécédents cardiovasculaires. Elle s'enquiert de l'âge de ces usagers.

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI répond que l'âge est variable, mais confirme que les décès peuvent concerner des personnes très jeunes, avec des pathologies cardiaques révélées à l'autopsie chez des personnes, âgées entre 18 et 30 ans.

Muriel GRÉGOIRE s'étonne que l'association avec l'alcool ne soit pas mentionnée.

Nathalie FOUILHE-SAM LAI répond que l'alcool est inclus dans les associations avec les substances psychoactives.

Muriel GRÉGOIRE souhaiterait obtenir des précisions sur les décès liés à la kétamine.

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI explique que les quatre décès liés à la kétamine incluent deux décès intervenus dans un contexte festif, et deux concernant des professionnels de santé ayant détourné le produit, y compris avec d'autres anesthésiques pour l'un d'entre eux. Elle ne dispose pas, en revanche, d'informations sur les antécédents des patients.

Luc DE HARO rappelle que, dans les centres antipoison, tous les dossiers remontés précisent si la méthadone est prescrite ou non. Or, une étude réalisée depuis 10 ans a mis en évidence une explosion du nombre de patients exposés à la méthadone de rue, en dehors de toute prescription. Ces patients représentent ainsi 41 % des cas remontés aux CAP en 2017, contre 20 % en 2008. En revanche, la forme de la méthadone ne semble pas jouer de rôle direct important, la méthadone de rue pouvant être obtenue aussi bien sous la forme gélule que sirop.

Marie BONNET demande si les laboratoires de contrebande fabriquant des produits illicites produisent également des MSO et des opioïdes.

Muriel GRÉGOIRE ne croit pas que ce soit le cas pour la méthadone.

Luc DE HARO signale en revanche que la méthadone étrangère provenant de Belgique, des Pays-Bas, d'Allemagne ou d'Espagne participe fortement au trafic, qui ne saurait donc être estimé à partir des seules ventes de méthadone fabriquée en France.

Nathalie RICHARD indique, s'agissant de la buprénorphine, que des phénomènes de trafic ont également été décrits, mais qu'ils ne semblaient pas concerner des produits de contrebande.

André NGUYEN souhaite savoir si l'augmentation de l'association entre héroïne et cocaïne concerne avant tout des utilisateurs qui consommaient initialement de la cocaïne ou de l'héroïne.

Nathalie FOUILHE-SAM LAI ne dispose pas de ces données.

Nicolas AUTHIER observe une diminution notable de la proportion de patients naïfs dans les décès imputés à la méthadone entre 2012 et 2016, alors que le nombre de cas inclus dans l'étude augmente et que le nombre de décès augmente. Cette constatation semble de nature à remettre en cause l'argument selon lequel l'augmentation des décès serait due à une généralisation de la méthadone de rue, qui serait consommée par des usagers naïfs faisant des overdoses.

Maryse LAPEYRE-MESTRE relève toutefois que des analyses capillaires seraient nécessaires pour savoir avec certitude si les usagers étaient naïfs ou non.

Joëlle MICALLEF ajoute que le constat dressé sur l'augmentation du nombre de consommateurs naïfs ne se fonde pas uniquement sur l'enquête DRAMES, mais sur une convergence de données issues de divers dispositifs mis en place par le réseau français d'addictovigilance depuis plusieurs années.

Michel MALLARET rejoint la séance.

Michel MALLARET souligne l'importance de l'enquête DRAMES pour analyser les évolutions de tendances d'une année sur l'autre. L'inquiétude soulevée justifierait de mener, dans un avenir proche, une évaluation plus large, avec une participation accrue des toxicologues-analystes, et une levée de l'anonymat afin de disposer d'informations fiables sur les modalités de ces décès (patients naïfs ou suivis dans le système de soins).

Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI quitte la séance en visioconférence.

4.2 Médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions (excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool)

4.2.1 Journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France (TSO) - état des lieux en vue de l'élaboration d'un plan d'actions de réduction du nombre d'overdoses : Retour de la journée et propositions de mesures de réductions des overdoses (Avis)

Nicolas AUTHIER propose aux membres de la Commission de se prononcer sur chacune des mesures synthétisées par l'ANSM, en se prononçant sur leur pertinence dans l'optique d'une réduction du nombre d'overdoses, et sur leur degré de priorité, et en tenant compte des critères de faisabilité de chaque proposition.

Un évaluateur liste ces mesures :

Niveau 1 : Optimiser l'existant

1. homogénéiser l'accès aux soins sur le territoire : inciter à la prescription et à la délivrance de méthadone et buprénorphine par tous les CSAPA et mettre à disposition et communiquer la liste des CSAPA et services hospitaliers par région ;
2. mettre à disposition largement toutes les formes de naloxone prêtes à l'emploi : coprescription systématique de MSO et naloxone, délivrance aux usagers de drogues et leur entourage par les CSAPA, les CAARUD, et les unités de soins mobiles, distribution aux acteurs de premiers secours (pompiers, police), distribution aux acteurs de réduction des risques et des dommages (RdRD) en milieux festifs, délivrance aux sortants de prison, et délivrance aux sortants d'une hospitalisation pour sevrage ;
3. mettre à jour les recommandations émises par la Fédération Française d'Addictologie (FFA) en 2004 sur les « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution » notamment sur la place de la buprénorphine et de la méthadone et la place des nouvelles formes pharmaceutiques de MSO et leur impact sur les risques d'overdose ;
4. informer sur les risques d'overdose en diffusant les plaquettes informatives existantes ;
5. harmoniser au niveau national les pratiques des médecins-conseils de l'Assurance maladie.

Niveau 2 : Primo-prescription de la méthadone en ville (PPMV) par des médecins conventionnés et formés

6. PPMV par des médecins conventionnés et formés comme mesure de réduction des overdoses aux MSO ;
7. augmenter le nombre de professionnels de santé s'impliquant dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes : renforcer la formation initiale et continue, et prévoir un module « addictologie » et « OD opioïdes (MSO et antalgiques) » au programme du service sanitaire des étudiants en santé ;
8. élargir l'expérimentation de la prise en charge de 12 séances de psychothérapie pour les patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes et la faire prendre en charge par l'Assurance maladie.

Niveau 3 :

9. renforcer la formation et les échanges entre les différents professionnels de santé acteurs : créer plus de structures mobiles qui se déplacent vers les usagers hors parcours de soins, organiser des ateliers d'échanges pour créer du lien entre services ; et, en cas de décès d'un patient, en informer son médecin traitant pour que celui-ci ait accès à la cause du décès pour, notamment le notifier en cas d'overdose ;
10. protéger les aidants en mettant en place un équivalent du *Good Samaritan Act*, protégeant les personnes qui offrent une assistance à une autre en danger afin que la personne aidante n'hésite pas à appeler les secours ;
11. maintenir la pharmacovigilance.

L'évaluateur précise que des indicateurs sont associés aux recommandations de niveau 1 :

1. mesure 1 : le taux de prescription dans les CSAPA, obtenu à partir des données de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) et le taux d'obtention illégale, obtenu à partir de l'enquête OPPIDUM ;
2. mesure 2 : les chiffres de vente et nombre de kits distribués dans les CAARUD ;
3. mesure 3 : la publication et la diffusion ;
4. mesure 4 : le nombre de commandes des plaquettes disponibles ;
5. mesure 5 : aucun indicateur n'a encore été défini ;
6. objectif principal de réduction du nombre d'overdoses : les données ressortant des enquêtes DRAMES, CépiDC et PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), qui seront mises à jour selon une périodicité restant à définir.

Fabrice OLIVET regrette de ne pas pouvoir participer à la discussion sur ce sujet. L'association de représentants des usagers (ASUD) qui le salarié, est en effet financée depuis environ vingt ans par des fonds publics, qui ont terriblement diminués depuis les cinq dernières années. Cette diminution a obligé ASUD à augmenter la part de soutien de l'industrie pharmaceutique au sein de son budget, et la place ainsi dans une situation de plus en plus complexe en termes de conflits d'intérêts.

Nicolas AUTHIER confirme que cette problématique concerne de nombreuses associations de patients en France.

Fabrice OLIVET en convient, mais souligne qu'ASUD se caractérise également par une professionnalisation de son travail d'expertise.

Il expose ses commentaires, avant de quitter la salle :

S'agissant des propositions formulées par l'ANSM, il souligne tout d'abord que la diffusion des MSO hors prescription est une réalité qui doit être appréhendée en termes de santé publique. Le succès de la politique française en matière de MSO réside d'ailleurs en partie dans cette diffusion hors prescription, qui permet à la majorité des usagers de drogues d'entrer en contact avec ces produits de substitution.

Au-delà, parmi les surdoses mortelles, la méthadone représente un sujet en elle-même, à la différence de la buprénorphine, et notamment la méthadone vendue et échangée au marché noir, ou même cédée à titre gracieux. Cette méthadone génère très probablement le nombre le plus élevé d'overdoses mortelles.

Dans la note présentée par l'ANSM, l'accent est placé sur les personnes dépendantes, alors qu'il devrait, selon ASUD, être placé sur les personnes non dépendantes, par exemple des consommateurs occasionnels, des ex-usagers sortant de cure ou de prison, ou encore des personnes « replongeant » une seule fois après des années d'abstinence. Ces personnes sont en effet extrêmement vulnérables et beaucoup plus à risque de faire des overdoses fatales avec la méthadone.

Ces deux remarques préliminaires invitent à inverser les priorités telles qu'elles sont exprimées par l'ANSM. Il conseille ainsi de renforcer toutes les mesures concernant la prescription et la délivrance de MSO en ville, plutôt que celles relatives aux CSAPA et aux CAARUD, qui accueillent une population dépendante et, paradoxalement, protégée.

L'option consistant à assurer en priorité l'optimisation de l'existant est quant à elle invalidée par le fait que certaines mesures faisant théoriquement partie de l'existant n'ont pas de sens tant que la situation réelle n'aura pas été transformée par un changement de pratiques. Par exemple, l'homogénéisation de l'accès aux soins sur le territoire restera illusoire tant que la réglementation relative à la prescription et à la délivrance ne sera pas appliquée partout en France. Or, il relève qu'ASUD a pu constater que certaines salles de consultation ou pharmacies affichaient des panneaux « Pas de Subutex ».

Fabrice OLIVET présente ses commentaires pour chaque mesure proposée :

- Mesure 3 : actuellement, s'agissant de la place respective de la méthadone et de la buprénorphine, il n'existe pas d'indications de prescriptions concernant tel ou tel type de patients. Il importe donc de mener une réflexion sur la prescription et la délivrance de MSO, par le biais d'une conférence de consensus. Les nouvelles formes pharmaceutiques de MSO sont quant à elles très orientées sur une administration « supervisée », destinée à lutter contre les détournements. Cette orientation rappelle fâcheusement l'échec constaté de la Suboxone et ne devrait permettre de toucher que peu d'utilisateurs du système de soins. ASUD propose donc d'organiser une conférence de consensus sur les TSO et la prescription d'opioïdes, en incluant une campagne nationale d'information auprès du grand public ;
- Mesure 2 : la délivrance des TSO en pharmacie de ville se heurte à un refus massif des pharmacies, qui ne fait que renforcer une situation de ghetto extrêmement propice aux débordements, c'est-à-dire aux trafics ou à des officines débordées éprouvant des difficultés à se faire rembourser par la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM). La distribution de la naloxone aux acteurs de premier secours ne présentera en outre d'intérêt que si elle est précédée d'un *Good Samaritan Act* assurant aux aidants qu'ils ne seront pas poursuivis s'ils appellent les secours. Cette mesure juridique devrait donc être considérée comme prioritaire. Un flou juridique persiste en effet sur cette question, et il est arrivé que des personnes soient poursuivies, voire incarcérées, après avoir prévenu les secours. Ce problème renvoie à la schizophrénie inévitable entre volonté de réduction des risques et pénalisation. Enfin, la délivrance de naloxone aux sortants de prison et d'hospitalisation pour sevrage doit s'accompagner d'une explication par les pairs pour ne pas être associé à une replongée dans l'univers de la consommation.
- Mesure 1 : une campagne devrait être mise en place pour lutter contre la non-délivrance et la non-prescription de TSO en ville, la médecine de ville étant la principale source de diffusion des TSO en France ;
- Mesure 4 : il estime que l'information sur les risques d'overdoses sera principalement permise par l'organisation d'une conférence de consensus et d'une campagne nationale d'information sur les TSO ;
- Mesure 10 : ASUD souligne que le *Good Samaritan Act* sera d'autant plus efficace que l'administration de la naloxone pourra passer par la communauté des usagers, c'est-à-dire par les associations d'autosupport et les pairs aidants ;
- Mesure 6 : toutes les mesures de nature à diminuer le marché noir et à augmenter la disponibilité d'une méthadone encadrée luttent objectivement contre les overdoses. La primoprescription en médecine de ville fait partie de ces mesures. Toutes les associations d'utilisateurs s'accordent sur ce point, malgré son caractère contre-intuitif. Pour la population la plus concernée par les risques d'overdoses, le contact avec la médecine de ville peut en effet présenter la plus grande efficacité. La diminution du nombre de médecins et de pharmaciens de ville prescrivant et délivrant de la méthadone crée en effet les conditions d'une prise en charge limitée à des militants ou à des professionnels motivés par le seul appât du gain, cette situation étant susceptible de disqualifier la substitution dans son ensemble ;
- Mesure 7 : le problème de formation ne porte pas tant sur la technique que sur les représentations, parmi les professionnels de santé, de la prise en charge de l'usage de drogue. Tous les grands pionniers de la substitution sont en effet avant tout d'excellents médecins généralistes dotés de qualité d'écoute, d'empathie, et de non-jugement. La formation initiale devrait donc se concentrer sur les représentations morales des professionnels de santé, d'autant que la réussite d'une substitution repose avant tout sur l'autonomisation des patients et la réussite de la sortie de traitement. Les sorties de traitement non accompagnées sont très dommageables en termes de surdose, et deviennent actuellement le point faible du modèle français de prise en charge ;
- Mesure 8 : ASUD plaide pour une systématisation de la prise en charge de toutes les thérapies non médicamenteuses.

Dominique PEYRAT souhaite savoir quelle source d'information suggère une réduction du nombre de médecins généralistes prescrivant des TSO en ville.

Nicolas AUTHIER indique que cette diminution est évoquée par les sociétés savantes de médecine générale.

Fabrice OLIVET ajoute que les enquêtes menées par ASUD sur les pharmacies montrent que 75 % d'entre elles, à Paris, refusent de délivrer des TSO.

Michel MALLARET s'inquiète de l'affirmation selon laquelle la politique de santé française pourrait consister à favoriser la prescription de MSO hors AMM, comme si les MSO n'étaient pas des médicaments et pouvaient être administrés à des consommateurs naïfs, hors prescription.

Fabrice OLIVET faisait référence au succès inattendu des MSO en France. 100 000 traitements de buprénorphine ont ainsi été administrés en quatre ans, alors que le laboratoire évaluait ce chiffre à environ 12 000. Ce succès s'explique par la demande des patients, qui, pour la plupart, ont d'abord connu la buprénorphine sur le marché noir. Il ne prétend nullement que cette diffusion hors prescription est sans danger, mais cette réalité ne peut pas être niée.

Marie-Anne LASSALLE demande si ASUD travaille sur les patients experts ou pairs-experts qui pourraient aider les CSAPA, par exemple pour travailler en éducation thérapeutique.

Fabrice OLIVET explique que ce type de démarche est généralement menée par des associations ayant basé leur expérience sur l'abstinence, ce qui ne correspond pas à l'orientation d'ASUD, dont l'expertise est plutôt basée sur la réduction des risques. S'agissant de la substitution, la mise en place de groupes de parole sur la gestion de la consommation de TSO à moindre risque a déjà été envisagée, mais elle reste à concrétiser.

L'EVALUATEUR souhaite savoir comment la primo-prescription de la méthadone en ville permettrait de protéger les usagers occasionnels non dépendants, dans la mesure où la prescription de méthadone sera, par définition, réservée aux personnes dépendantes. Elle demande si cette protection passera uniquement par une diminution de l'exposition à la méthadone de rue.

Fabrice OLIVET répond que, plus la prescription encadrée sera répandue, et plus les patients venus consulter un médecin généraliste pourront s'exprimer sur leur éventuelle consommation, plus l'accès à une méthadone prescrite correctement sera facilité. La population des usagers non dépendants, qui est la plus vulnérable aux overdoses, entrera en effet plus facilement en contact avec des médecins généralistes de ville qu'avec des CSAPA ou des CAARUD. Le même constat vaut pour les personnes en réhabilitation.

L'EVALUATEUR en déduit que le bénéfice retiré relèverait davantage de l'éducation thérapeutique que d'une prescription à proprement parler.

Fabrice OLIVET relève que recevoir de l'éducation thérapeutique suppose, pour le consommateur, de se trouver en contact avec le système de soins. La discussion avec le médecin généraliste constitue, à ce titre, un bon vecteur.

L'EVALUATEUR n'est pas certaine qu'un consommateur occasionnel non dépendant soit susceptible d'évoquer cette consommation avec un médecin généraliste, d'autant que ce dernier ne prescrira pas de méthadone à une personne non dépendante.

Fabrice OLIVET assure que la médecine de ville représente l'acteur de santé le plus susceptible de toucher cette population. Cette question soulève d'ailleurs également la problématique de la délivrance de la naloxone. L'intérêt principal de la PPMV réside dans la multiplication des points de diffusion de méthadone et donc dans la diminution de méthadone obtenue sur le marché noir. Certains usagers présentant des épisodes de consommation d'héroïne, par exemple, pourraient en parler à un médecin généraliste alors qu'ils ne s'adresseraient jamais à un CSAPA, et pourraient ainsi se faire prescrire de la méthadone plutôt que de l'obtenir sur le marché noir.

Nicolas AUTHIER remarque que ce type de prescription temporaire de TSO ne serait pas prévu par le cadre réglementaire actuel, et devrait donc faire l'objet d'une réelle réflexion dans le cadre d'une conférence de consensus.

Fabrice OLIVET tenait à formuler une considération générale sur la manière de parler des opiacés à la population et à la nécessité de relancer, en premier lieu, une conférence de consensus sur le sujet.

Fabrice OLIVET quitte la séance.

Luc DE HARO souligne que le médecin généraliste n'est pas un simple distributeur d'ordonnances. Qu'un patient se rende dans un cabinet en demandant de la méthadone lui semble absurde. Il paraît tout à fait normal que certains médecins refusent de prescrire de la méthadone, les professionnels de santé n'ayant pas vocation à se contenter de se conformer aux exigences des patients.

Nicolas AUTHIER observe que la particularité des TSO, par rapport aux autres médicaments, réside dans le fait que la plupart des usagers ont déjà expérimenté l'usage de ces produits au préalable. Ce vécu doit être pris en compte dans le cadre de la discussion qui s'instaure entre le patient et le médecin.

Joëlle MICALLEF relève néanmoins que les patients se montrent de plus en plus dirigistes concernant leurs médicaments, au-delà des TSO.

Michel MALLARET ajoute que les usagers de cocaïne ne consultent pas leur médecin généraliste, précisément parce qu'ils savent qu'il n'existe pas de médicament disponible pour cette consommation. Le médecin est trop souvent perçu uniquement comme un prescripteur de médicament, alors même que, dès 1993, la nécessité d'associer au médicament une prise en charge médico-sociale avait été soulignée. Ce constat ne se limite pas aux TSO.

Cédric MOREAU estime que Fabrice OLIVET souhaitait plutôt insister sur l'idée de l'universalité de la prescription par le médecin généraliste. Il lui semble important de signifier clairement, dans la population, mais aussi dès la formation des étudiants en médecine, que le médecin peut prescrire, et qu'il relève ensuite de sa responsabilité de praticien d'évaluer l'historique de ses patients et de définir avec lui la meilleure thérapeutique possible.

Luc DE HARO comprend des propos de Fabrice OLIVET que ce dernier souhaite que les médecins généralistes ne puissent pas refuser les prescriptions de méthadone. Or, les problèmes comportementaux de patients demandant des TSO sont fréquents, et un travail global doit être mené, auprès des patients comme de leurs structures environnantes, pour que le généraliste soit considéré comme un médecin et non comme un simple prescripteur. Il souligne qu'au sein de la structure dans laquelle il exerce, deux secrétaires médicales se trouvent actuellement en arrêt maladie après s'être fait agresser physiquement par des personnes souhaitant obtenir une prescription de Subutex.

Muriel GRÉGOIRE assure que les CSAPA orientent rarement leurs patients vers les généralistes. Elle observe qu'il importe, clairement, de recréer des liens entre la médecine de ville et les structures spécialisées.

Cédric MOREAU ajoute que ce problème trouve également son origine dans l'apparition de cabinets connus comme se contentant de prescrire des TSO. L'enjeu consiste donc à offrir la possibilité aux médecins de prescrire ces produits, sans coercition.

Nicolas AUTHIER propose aux membres de la Commission de passer en revue les différentes mesures et d'échanger sur leur pertinence et leur degré de priorité.

Mesure 1 : homogénéiser l'accès aux soins sur le territoire : inciter à la prescription et à la délivrance de méthadone et buprénorphine par tous les CSAPA et mettre à disposition et communiquer la liste des CSAPA et services hospitaliers par région_

79 % des CSAPA prescrivent la méthadone et 76 % la buprénorphine. 53 % des CSAPA délivrent la méthadone et 32 % la buprénorphine (données OFDT).

Muriel GRÉGOIRE confirme que cette mesure semble prioritaire, au moins s'agissant de la prescription. Pour ce qui est de la délivrance, elle relève que le CSAPA dans lequel elle exerce n'est pas, par exemple, en mesure de délivrer de la buprénorphine. Il conviendrait donc effectivement d'homogénéiser cet accès, ce qui suppose également qu'une volonté en ce sens existe dans chaque structure.

Nicolas AUTHIER remarque cependant que les praticiens acceptant de travailler dans une structure doivent en respecter la mission générale.

Joëlle MICALLEF demande si l'OFDT a évalué le nombre d'ETP de médecins présents en CSAPA. Le fait qu'un médecin ne soit pas présent en permanence dans tous les CSAPA, par exemple, pourrait y limiter les possibilités de prescription.

Muriel GRÉGOIRE note que, même pour les CSAPA ne comptant que 0,5 ETP de médecin, les prescriptions restent possibles. Certaines structures refusent en revanche de prendre en charge les personnes dépendantes aux opiacés.

Michel MALLARET ajoute que certains CSAPA ont fait le choix de placer l'accent sur la prise en charge psychothérapeutique et de ne compter que très peu de médecins. Il importe donc, si des financements sont apportés pour conforter la mission de prescription des CSAPA, d'inciter les ARS à s'assurer que les CSAPA remplissent leurs missions.

Nathalie RICHARD précise que l'ANSM a été sollicitée par la DGS pour l'élaboration d'un plan de réduction des overdoses. Ces recommandations lui seront donc transmises, et impacteront probablement les décisions de la DGS s'agissant des mesures à mettre en place.

André NGUYEN explique que la délivrance de TSO nécessite une pharmacie à usage intérieur (PUI), qui exige un statut particulier, que ne possèdent pas les CSAPA associatifs.

Marie-Anne LASSALLE confirme qu'en tant que pharmacienne exerçant au sein d'une association, elle ne dispose pas d'une PUI. En tant qu'établissement médicosocial, et non sanitaire, cette association dépend en outre de l'ARS, et non de la HAS, alors que les PUI dépendent généralement de la HAS.

Michel MALLARET souligne que certains CSAPA prennent en charge certains patients pendant de très longues périodes, à des doses stables. Ce type de profils pourrait être suivi en médecine de ville, afin que les nouveaux patients conservent un accès aux CSAPA.

Maryse LAPEYRE-MESTRE observe que cet objectif dépasse largement la problématique de la prise en charge de la dépendance aux opioïdes, l'accès aux soins n'étant, de manière générale, pas homogène sur le territoire. Cette question renvoie à la responsabilité des ARS d'organiser un niveau d'accès acceptable dans toutes les zones géographiques qu'elles pilotent, et impactera donc l'organisation du système de soins régionalisé.

Dominique PEYRAT note en effet que l'enjeu réside, en réalité, dans le budget accordé par les ARS aux CSAPA.

Mettre à disposition et communiquer la liste des CSAPA et services hospitaliers par région pour répondre à la faible connaissance de ce maillage territorial par les usagers et les professionnels de santé.

Dominique PEYRAT remarque en effet que dans le Nord, les CSAPA ne communiquent plus avec le monde libéral, pour des raisons essentiellement financières.

Maryse LAPEYRE-MESTRE ajoute que ce rôle de communication revient aux ARS. Des plans addictologie existent dans chaque région, et la diffusion de cette liste constitue le minimum qui devrait sortir des réunions organisées dans ce cadre.

Joëlle MICALLEF souscrit à ces propos. Pour faire partie du groupe animé par l'ARS de PACA, elle témoigne du fait qu'aucun représentant du secteur libéral n'avait été convié à cette réunion. Ce cloisonnement n'est pas propice à la vision transversale.

Nicolas AUTHIER propose donc, au vu de ces échanges, de faire remonter au niveau 1 la proposition 9, qui consiste à renforcer la formation et les échanges entre les différents professionnels de santé acteurs.

Dominique PEYRAT relève que les interlocuteurs des ARS, dans le monde libéral, sont les Unions régionales des Professionnels de Santé (URPS). Or, la majorité des ARS ne disposent pas d'une vision claire du monde libéral, qui se trouve régulièrement placé devant le fait accompli lorsque des réunions sont organisées. Cet état de fait est lié à une pratique administrative, qu'il conviendrait de faire évoluer.

Nathalie RICHARD signale qu'aucun indicateur n'est associé à cette mesure.

Marie BONNET souhaite partager l'expérience qu'elle a eue du dispositif de séances de psychothérapie remboursées expérimenté dans les Bouches du Rhône pour les dépressions légères à modérées du sujet âgé de 18 à 60 ans. Elle a en effet constaté que ce dispositif s'avère extrêmement cadré. Un médecin généraliste adresse ainsi un patient à un psychothérapeute. Une première séance de bilan est ensuite nécessaire pour coter la dépression. En l'occurrence, le premier patient qu'elle a pris en charge souffrait d'un psychotraumatisme et ne relevait donc pas du dispositif, dont elle a dû l'exclure, alors même qu'elle est spécialiste de ce sujet. La rédaction du rapport correspondant et l'envoi des résultats à l'Assurance maladie ont généré par la suite un travail de plusieurs heures, très peu rémunéré, et sans qu'elle soit informée par la suite du parcours du patient.

Si la transversalité entre professionnels est dans l'air du temps, elle pose cependant la question de l'adresse du patient, de la lourdeur administrative du processus et du suivi du patient, des comorbidités, de la sécurité des salles d'attente, du lieu de la vacation éventuelle, etc.

Luc DE HARO confirme que cet exemple souligne la complexité administrative qui pèsera sur les psychothérapeutes lorsque ces derniers voudront se faire rémunérer la prise en charge psychothérapeutique des patients dépendants.

Nicolas AUTHIER relève que ce sujet peut s'intégrer dans la question des microstructures, qui permettent déjà, dans certains territoires français, de regrouper personnel social, psychothérapeutes, et médecins généralistes sur un même lieu pour apporter un accompagnement global, en partenariat avec l'ARS. La

Commission pourrait insister sur la nécessité d'assurer une prise en charge globale et donc de ne pas en négliger la dimension psychosociale.

Muriel GRÉGOIRE suggère de ne pas fixer, dans la proposition qui sera faite, un nombre défini de séances de psychothérapie.

André NGUYEN observe que les microstructures, dont les financements tendent plutôt à être remise en cause par les ARS pourraient présenter un intérêt à plusieurs titres. En Nouvelle Aquitaine, par exemple, la grande majorité des pharmacies délivrent des TSO, grâce à un travail de communication et d'information entre les CSAPA et la médecine de ville, mais également entre les médecins et les pharmaciens. Le maintien de ce lien demande cependant du travail. Il remarque d'ailleurs qu'à l'heure actuelle, les pharmaciens se mobilisent davantage pour assister aux formations que les médecins généralistes, pour diverses raisons. Des initiatives existent donc déjà et, dès lors qu'une communication existe entre médecins généralistes et CSAPA, le taux de prescription sur un territoire peut s'en trouver amélioré.

Il remarque, s'agissant de la communication de la liste des CSAPA, que la plupart des ARS ont fait de l'amélioration de la visibilité des structures spécialisées un de leurs axes de progrès. La communication demande cependant des moyens humains, l'organisation de soirées d'information, la mise en place d'un réseau, etc. Elle suppose également de faire preuve de pédagogie et de clarté.

Cédric MOREAU insiste lui aussi sur l'importance de la communication. Les CSAPA se sont vu confier une mission générale de prise en charge des dépendances, y compris lorsqu'aucun produit n'est impliqué, comme la dépendance aux jeux vidéo et au tabac. Cette prise en charge a connu une réelle montée en puissance, au détriment parfois de lutte contre les overdoses aux opioïdes.

Il rappelle, s'agissant de la psychothérapie, que des consultations jeunes consommateurs (CJC) ont été mises en place. Des psychologues étant présents dans ces consultations, comme dans les CSAPA, il lui semblerait possible de favoriser les liens entre ces structures spécialisées et la médecine de ville afin de faciliter la prise en charge rapide des usagers.

Il remarque enfin qu'en addictologie, la formation des médecins libéraux n'est en fin de compte, faite que par les laboratoires. Or, les délégués de l'Assurance maladie pourraient se saisir de cette problématique.

Nicolas Authier met au vote le premier projet d'avis.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹, que l'accès aux soins soit plus homogène sur tout le territoire et notamment par :

- *l'incitation à la prescription et à la délivrance de méthadone et buprénorphine par tous les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ;*
- *la mise à disposition et la communication de la liste des CSAPA et des services hospitaliers spécialisés régionaux en addictologie,*
- *la création de plus de structures mobiles qui se déplacent vers les usagers hors parcours de soins*
- *l'organisation d'ateliers d'échanges pour créer du lien entre les services d'addictologie, les services de prise en charge de la douleur, les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA), les CSAPA, les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD), les médecins de ville, les pharmaciens, les médecins conseils de l'assurance maladie, et tout autre professionnel de santé (infirmier, psychologue, etc).*

La Commission estime, à l'unanimité, que ces mesures sont importantes et peuvent être mises en place rapidement. Elle les classe en niveau de priorité 1.

Mesure 2 : mettre à disposition largement toutes les formes de naloxone prêtes à l'emploi : coprescription systématique de MSO et naloxone, délivrance aux usagers de drogues et leur entourage par les CSAPA, les CAARUD, et les unités de soins mobiles, distribution aux acteurs de premiers secours (pompiers, police), distribution aux acteurs de réduction des risques et des dommages (RdRD) en milieux festifs, délivrance aux sortants de prison, et délivrance aux sortants d'une hospitalisation pour sevrage

¹ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

Nicolas AUTHIER propose de reformuler cette mesure, en recommandant, plutôt que de coprescrire la naloxone et la méthadone, de favoriser la prescription de naloxone aux patients substitués, aux usagers d'opioïdes illicites ou de MSO en automédication, à l'entourage, etc.

Marie-Anne LASSALLE ajoute la nécessité de former les équipes soignantes sur la naloxone.

Michel MALLARET estime qu'il conviendra également de suivre l'évolution des distributions de naloxone pour s'assurer que cette diffusion répond bien aux besoins.

L'EVALUATEUR rappelle que ce suivi de la délivrance est effectué dans le cadre du suivi de la spécialité Nalscue.

Marie BONNET relève que le Salon Secours Expo est organisé chaque année. Il lui semblerait pertinent d'organiser un stand ou une réunion plénière dans le cadre de ces journées, qui rassemblent tous les acteurs du secours.

Nathalie RICHARD se rapprochera d'elle pour identifier le partenaire qui se chargerait d'une telle présentation, qu'il s'agisse du laboratoire ou d'une société savante.

Jean-Michel DELILE rejoint la séance.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité², que toutes les formes de naloxone prêtes à l'emploi soient largement mises à disposition et pour se faire :

- *rendre possibles une prescription et une délivrance en ville, avec un remboursement par l'Assurance maladie ;*
- *favoriser la prescription de la naloxone prête à l'emploi, et notamment aux patients sous traitement de substitution aux opioïdes et aux usagers occasionnels et à leur entourage ;*
- *délivrer la naloxone prête à l'emploi aux usagers de drogues et à leur entourage par les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD) et les unités de soins mobiles ;*
- *distribuer la naloxone prête à l'emploi notamment aux acteurs de premiers secours, aux services de santé scolaire et inter-universitaire, aux infirmières, aux acteurs de réduction des risques et des dommages (RdRD) en milieux festifs, aux personnes sortant de prison et aux patients sortant d'une hospitalisation pour sevrage,*

La Commission estime, à l'unanimité, que ces mesures sont importantes et peuvent être mises en place rapidement. Elle les classe en niveau de priorité 1.

Mesure 3 : Mettre à jour les recommandations émises par la FFA en 2004 sur les « *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution* » (conférence de Consensus), notamment sur :

- la place de la buprénorphine et de la méthadone ;
- la place des nouvelles formes pharmaceutiques de MSO et leur impact sur les risques d'overdose ;
- les patients à risque d'overdose et la mise à disposition de la naloxone.

Maryse LAPEYRE-MESTRE suggère de demander explicitement à la HAS de mettre en place une Conférence de consensus.

L'EVALUATEUR explique que cette responsabilité pourrait revenir, alternativement, à la HAS ou à une société savante.

² Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

Jean-Michel DELILE souligne que, si l'un des enjeux consiste à organiser cet événement relativement rapidement, l'expérience de la dernière Audition publique pour la réduction des risques avait montré que la mise en place intervenait plus rapidement en mobilisant des sociétés savantes et des organisations d'acteurs impliqués, qui demandent parallèlement à la HAS d'officialiser ce type de discussions.

Il souscrit à l'organisation d'une Conférence de consensus, et souligne la nécessité de l'élargir à l'ensemble des acteurs. En revanche, concernant la problématique telle qu'elle se posait en 2004, peut-être conviendrait-il d'ôter la mention « *place des traitements de substitution* », et de préciser que les stratégies thérapeutiques doivent inclure l'ensemble des approches médicamenteuses et non médicamenteuses qui peuvent intervenir dans ce cadre.

Nathalie RICHARD serait favorable au fait de mentionner clairement la HAS dans le dispositif.

Maryse LAPEYRE-MESTRE confirme que cette question renvoie aux débats précédents sur l'absence d'accord sur le prix de la spécialité Nalscuc et sa mise à disposition. La naloxone devra en effet impérativement être évoquée dans le cadre de cette conférence de consensus, et la HAS devra être impliquée dans le processus.

Nicolas AUTHIER suggère de demander aux laboratoires et aux autres parties prenantes de démontrer l'impact des nouvelles formes pharmaceutiques de MSO sur le nombre d'overdoses.

Dominique PEYRAT propose de s'inspirer de la démarche adoptée pour le baclofène, en demandant la réalisation d'études complémentaires.

Cédric MOREAU estime que l'enjeu consisterait par exemple à savoir si la prescription de sulfates de morphine permettrait d'assurer le suivi de patients à risque d'injections non encadrées et de faire entrer dans le système de soins des patients qui ne s'y trouvent pas actuellement.

Il jugerait en outre préférable que la FFA n'apparaisse pas explicitement dans l'intitulé de cette mesure, même si elle avait formulé les recommandations initiales, afin d'élargir au maximum le champ de la conférence de consensus.

Jean-Michel DELILE précise qu'en 2004, lorsque la FFA avait proposé l'organisation d'une conférence de consensus, cette dernière portait spécifiquement sur les TSO. Cet événement faisait suite à une autre conférence de consensus, organisée sous l'égide de la Fédération française de psychiatrie et qui portait sur les cures de sevrages. Face à la crise des opioïdes, l'enjeu actuel ne consisterait pas à se limiter à une mise à jour de la conférence de 2004, mais à organiser un dialogue plus global sur les stratégies thérapeutiques de prise en charge des personnes présentant un trouble de l'usage des opioïdes, de la façon la plus large possible.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité³, la mise à jour de recommandations sur les « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution ».

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure est importante et peut être mise en place rapidement. Elle la classe en niveau de priorité 1.

Mesure 4 : informer sur les risques d'overdose en diffusant les plaquettes informatives existantes et en élargissant leur accès en médecine et en pharmacie de ville

Maryse LAPEYRE-MESTRE remarque que les deux plaquettes évoquées sont supportées financièrement par les laboratoires Indivior et Bouchara-Recordati. Elle demande si ces plaquettes existantes auraient vocation à être éditées et diffusées uniquement par ces deux laboratoires ou si, dans la perspective de la commercialisation d'autres formes de naloxone, une nouvelle plaquette, plus générale, serait rédigée.

Nicolas AUTHIER estime qu'il serait possible, au moins dans un premier temps, de s'appuyer sur les plaquettes existantes, en améliorant leur diffusion. La réalisation d'une plaquette plus universelle sur la prévention des risques d'overdoses pourrait être demandée, mais avec un degré de priorité inférieur.

³ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

Cédric MOREAU rappelle que l'objectif consistera également à diffuser ces supports vers les médecins non impliqués, qui refusent la prescription, afin qu'ils soient informés des risques d'overdose et sensibilisés aux pratiques de prises en charge disponibles.

Nathalie RICHARD serait favorable à ce que l'ANSM s'appuie sur les documents existants, qui sont de bonne qualité. Les modalités de financement de leur diffusion pourront en revanche être discutées.

L'EVALUATEUR ajoute d'ailleurs que des plaquettes informatives seront diffusées dans le cadre de la mise à disposition de tous les médicaments à base de naloxone.

Marie BONNET quitte temporairement la salle.

Jean-Michel DELILE relève que la France connaît un nombre croissant d'overdoses liées à des médicaments opioïdes prescrits à des fins antalgiques. Le public concerné étant très différent de celui à qui étaient destinées les plaquettes actuelles, ces dernières gagneraient à être adaptées. Jean-Michel DELILE suggère donc de soutenir le travail déjà effectué à travers la diffusion de la naloxone, mais également de concevoir des brochures d'information plus adaptée à un public très différent de celui qui fréquente les CSAPA et CAARUD.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁴, qu'une information soit diffusée sur les risques d'overdose aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) et notamment par la diffusion large des plaquettes d'information sur ces risques, déjà produites.

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure est importante et peut être mise en place rapidement. Elle la classe en niveau de priorité 1.

Mesure 5 : Harmoniser au niveau national les pratiques des médecins-conseils de l'Assurance maladie

Nathalie RICHARD précise que l'ANSM n'a pas la main sur cette proposition, qui n'est par ailleurs associée à aucun indicateur.

Nicolas AUTHIER ajoute que cette demande pourrait en outre revêtir une influence négative, si l'harmonisation s'effectuait sur les pratiques moins-disantes. Il précise que cette mesure vise à rectifier la situation actuelle, dans laquelle certaines CPAM demandent par exemple des protocoles de soins systématiques, tandis que d'autres ne le font pas.

Cédric MOREAU croyait que la prise en charge de pathologies chroniques donnant lieu à un arrêt maladie longue durée (ALD) donnait systématiquement lieu à un protocole de soins.

Nicolas AUTHIER explique qu'une demande spécifique doit être effectuée afin que le patient soit pris à charge à 100 % par l'Assurance maladie. L'ALD peut être exonérante, par exemple dans le cadre d'une maladie chronique ou d'une pathologie psychiatrique sévère invalidante, mais des ALD non exonérantes existent également, auquel cas la totalité des soins n'est pas prise en charge et nécessite une assurance complémentaire.

Marie BONNET revient dans la salle.

Cédric MOREAU en déduit que le risque de l'harmonisation pourrait résider dans un alignement vers le non-exonérant.

Dominique PEYRAT confirme que, dans le Nord, lorsqu'il effectue un relais de prescription de méthadone en médecine libérale, il doit remplir une demande d'ALD non exonérante, conformément à la politique de sa CPAM.

Cédric MOREAU remarque pourtant que les protocoles de soins permettent de suivre l'éventuel nomadisme du patient et d'attirer l'attention du médecin-conseil sur les pratiques du patient.

⁴ Pour : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT.

Maryse LAPEYRE-MESTRE rejoint le constat selon lequel la proposition est formulée de façon excessivement floue. Il lui semble en outre difficile de demander une harmonisation des pratiques des médecins-conseils sans qu'un référentiel de prise en charge ait été préalablement défini.

Joëlle MICALLEF rappelle en revanche qu'à l'échelle nationale, une structure identifiée gère l'ensemble des médecins-conseils de France. Cette structure pourrait être chargée d'informer les médecins-conseils de la mise à jour des stratégies thérapeutiques précédemment définies en 2004.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁵, la transmission à l'Assurance Maladie de la nécessité d'harmoniser au niveau national les pratiques des médecins conseils, une fois que les recommandations sur les « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés » seront mises à jour.

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure peut être mise en place à moyen terme. Elle la classe en niveau de priorité 3.

La séance est suspendue de 13 heures 36 à 14 heures 07.

Mesure 6 : Primoprescription de la méthadone en ville (PPMV) par des médecins conventionnés et formés comme mesure de réduction des overdoses aux MSO

Dominique PEYRAT craint que l'exigence de formation des médecins restreigne excessivement le nombre de praticiens qui prescriraient pour la première fois de la méthadone en ville. La signature d'une convention avec ARS constituerait une mesure suffisante.

Nicolas AUTHIER souligne que les débats de ce jour ne porteront pas sur les modalités de la PPMV, qui avaient déjà été définies en 2014. La Commission devra uniquement décider si cette mesure serait susceptible de réduire le nombre d'overdoses, et se prononcer sur la faisabilité immédiate d'une telle décision.

Nathalie RICHARD confirme que l'avis favorable de la Commission avait été, en 2014, transmis à la DGS par l'ANSM, même s'il n'a pas été mis en œuvre par la suite.

Nicolas AUTHIER rappelle que, durant la journée du 21 juin, certains représentants des médecins généralistes addictologues avaient souligné que les médecins prenant en charge les patients souffrant d'addiction étaient de moins en moins nombreux. Cette tendance peut apparaître comme une limite à l'impact de la PPMV sur le nombre d'overdoses.

Cédric MOREAU estime que la PPMV apporterait une réelle valeur ajoutée dans la réduction des overdoses. Une telle mesure signifierait clairement que si la médecine générale, sous certaines conditions, pouvait primoprescrire la méthadone cela favoriserait les liens entre médecins généralistes et CSAPA. Les cabinets de médecine de ville qui souhaiteront s'impliquer dans ce travail seront ainsi rendus plus visibles, notamment dans des régions sous-dotées en infrastructures spécialisées, ce qui renforcera la promotion de ces cabinets en CSAPA, et enverra un message fort quant à la qualité de la prise en charge de ces pathologies par la médecine générale.

S'agissant d'un éventuel risque de prescription anarchique de méthadone, il rappelle qu'un des objectifs du Plan Santé consiste à ne plus favoriser l'installation de médecins isolés, mais l'ouverture de maisons de santé regroupant diverses compétences, dont la prescription de méthadone fait partie.

Enfin, la PPMV est évoquée depuis si longtemps que des groupes de médecins sont déjà prêts à assurer des formations, sur le terrain et en milieu universitaire. Tous les CSAPA ne seront pas immédiatement prêts à prescrire de la méthadone, alors qu'il existe un pôle de médecins généralistes impliqués prêts à initier et diffuser ces pratiques de primoprescription en ville.

⁵ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

Nicolas AUTHIER note que le fait de s'appuyer sur des médecins déjà impliqués ne permettrait pas d'élargir immédiatement l'accès à la méthadone en ville et n'infléchirait donc pas, dans un premier temps, le nombre d'overdoses.

Cédric MOREAU remarque qu'il s'est avéré impossible, durant l'été 2018, d'assurer le relais méthadone de certains patients à Paris, du fait du départ en retraite d'un médecin qui prescrivait de la méthadone et de la fermeture de certains CSAPA durant cette période. Il importe donc d'élargir les possibilités d'accès, au moins dans certains cabinets, afin de limiter la consommation de méthadone de rue.

Nicolas AUTHIER observe que tous les usagers de méthadone de rue ne souhaitent pas officialiser leur traitement et s'intégrer à un système de soins dans lequel leur consommation sera assimilée à une pathologie. A titre personnel, il ne sent pas capable d'affirmer que la PPMV aura un impact sur le nombre d'overdoses.

Muriel GRÉGOIRE explique que la PPMV permettrait de toucher des personnes ne se rendant pas en CSAPA ou en centres spécialisés, et donc de limiter la consommation de méthadone de rue.

Nicolas AUTHIER remarque toutefois que l'ouverture de la PPMV ne supprimera pas l'étape d'automédication.

Cédric MOREAU en convient, mais estime qu'elle permettrait d'élargir le maillage, en s'appuyant de façon efficiente sur des médecins ayant déjà une pratique, plutôt que de réserver ce traitement à un accès très spécialisé et institutionnel.

Luc DE HARO remarque que les patients les plus en risque d'overdose ne sont pas les patients dépendants, mais ceux qui consomment de façon aléatoire. Or, ces personnes ne s'inscrivent pas dans le cadre de l'AMM et ne feraient donc pas l'objet d'une primoprescription par un médecin de ville. Il craint donc que la PPMV n'ait aucun impact sur le risque d'overdose de la population la plus à risque.

Jean-Michel DELILE rappelle néanmoins que la Commission avait rendu un avis favorable sur la PPMV, pour les raisons rappelées par Cédric MOREAU, et qu'il y est lui-même favorable.

S'agissant plus précisément de l'impact prévisible sur les overdoses, toutefois, il estime que cette mesure pourrait entraîner à la fois un effet positif et, du fait d'une diffusion plus importante, faciliter l'accès de sujets naïfs à la méthadone. Or, les données disponibles suggèrent qu'à mesure que l'accessibilité à la méthadone s'est développée, la mortalité liée à ce produit a suivi la même trajectoire. Il estime donc probable que cette mesure entraîne un accroissement du risque d'overdoses. Il ajoute d'ailleurs que l'expérience américaine en matière de diffusion des opioïdes montre que l'augmentation massive de la disponibilité des produits a entraîné un désastre sanitaire.

Michel MALLARET craint lui aussi que le fait d'accentuer encore la diffusion de méthadone revienne à majorer le nombre d'overdoses associées à ce produit.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis lié à la mesure n°6.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère à la majorité des voix que la primoprescription de la méthadone en ville (PPMV) n'est pas une mesure qui permettrait de réduire les overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) : 7 voix contre la proposition de mesure (PPMV comme mesure de réduction des overdoses) et 5 voix pour⁶,

Mesure 7 : Augmenter le nombre de professionnels de santé s'impliquant dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes :

- Renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé pour augmenter le nombre de nouveaux prescripteurs de MSO
- Prévoir un module « addictologie » et « OD opioïdes (MSO et antalgiques) » au programme du service sanitaire des étudiants en santé

⁶ Pour : Marie BONNET, Muriel GRÉGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Cédric MOREAU et Dominique PEYRAT
Contre : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, et André NGUYEN

Maryse LAPEYRE-MESTRE relève qu'il est apparu, durant la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France (TSO) du 21 juin, que tous les pharmaciens ne sont pas formés en formation initiale.

André NGUYEN confirme qu'en pharmacie, l'addiction est le plus souvent rattachée à la toxicologie, et que l'enseignement dépend des universités.

Nicolas AUTHIER suggère donc d'inciter à rendre obligatoire un enseignement aux conduites addictives dans toutes les formations initiales aux professions de santé.

Muriel GRÉGOIRE souhaite obtenir des précisions concernant le service sanitaire.

Nicolas AUTHIER explique qu'il s'agit d'une expérimentation permettant aux étudiants de 3^e et 4^e année en faculté de médecine ou pharmacie de faire de la sensibilisation dans les collèges et lycées, sur des thématiques définies par arrêté, auxquelles ils sont formés préalablement.

Maryse LAPEYRE-MESTRE souligne la nécessité d'anticiper sur la réforme à venir des programmes des universités.

Michel MALLARET ajoute que la MILDECA devrait également se saisir de ce sujet.

Joëlle MICALLEF confirme que cette mesure pourrait être inscrite au niveau 1, dans la mesure où ce souhait devrait être remonté dès à présent.

Cédric MOREAU ajoute que toutes les facultés de médecine générale ne proposent pas, en troisième cycle, de module consacré à l'addiction. Une telle mesure aurait par ailleurs un impact sur la prescription des médicaments de substitution de tous les opioïdes, dès l'externat.

Jean-Michel DELILE ajoute que, dans la perspective d'une augmentation du nombre de professionnels de santé impliqués, un autre levier très efficace réside dans les stages en CSAPA, y compris de courte durée. Ces stages permettent en effet de faire évoluer drastiquement les représentations que les jeunes médecins peuvent avoir des usagers. Ils peuvent être organisés avec les départements de médecine générale, et, dans certaines régions, en psychiatrie.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis relatif à la mesure n°7.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

Considérant la réforme en cours des études de médecine,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁷, que le nombre de professionnels de santé s'impliquant dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes augmente et notamment en :

- Rendant obligatoire la formation sur la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes en formation initiale des professionnels de santé,*
- Renforçant la formation continue des professionnels de santé,*
- Développant les stages d'étudiants en médecine dans les services hospitaliers qui prennent en charge les addictions ou dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA),*
- Renforçant les notions sur les addictions et les risques d'overdoses aux opioïdes au programme du service sanitaire des étudiants en santé*

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure est importante et peut être mise en place rapidement. Elle la classe en niveau de priorité 1.

⁷ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

Mesure 8 : Élargir l'expérimentation de la prise en charge de 12 séances de psychothérapie pour les patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes et la faire prendre en charge par l'assurance maladie

Nicolas AUTHIER souligne la nécessité d'améliorer les partenariats et échanges opérationnels, entre les microstructures et les CSAPA, mais également avec les médecins de ville qui pourraient adresser leurs patients aux CSAPA afin qu'ils y bénéficient d'un temps de psychothérapie. Il suggère également d'insister sur le fait que les psychothérapeutes restent trop peu nombreux dans les CSAPA.

Cédric MOREAU insiste en tous les cas sur la nécessité de faire en sorte que les échanges entre structures spécialisées et médecine générale s'effectuent dans les deux sens.

Nicolas AUTHIER suggère également la possibilité d'augmenter le temps de travail partagé entre la ville et les structures.

Marie BONNET relève que cette question renvoie à celle de l'articulation dans la délégation d'actes, c'est-à-dire de l'adresse, de la prescription, du diagnostic, de l'évaluation, etc. Lors de l'instauration du dispositif de prise en charge psychothérapeutique qui sera défini, il conviendra de réfléchir finement à la place de la psychothérapie, au *staffing*, etc., afin de structurer cette trajectoire.

Jean-Michel DELILE soutient cette proposition, et souligne la nécessité de faire en sorte que la conférence de consensus ne limite pas son champ de réflexion à la seule réponse médicamenteuse. Les liens entre la prise d'opioïdes et le stress ou l'adversité sociale sont clairement établis, comme le montre d'ailleurs l'expérience américaine. Ces facteurs devront donc être pris en compte pour réduire le risque d'overdose. Une des raisons des surdosages ou des abus tient en effet précisément au fait que ces produits soignent mal les problèmes de stress ou de traumatisme des patients, alors même que des traitements alternatifs pourraient leur être proposés. Il recommande donc de mentionner explicitement la nécessité de renforcer les capacités de prises en charge psychothérapeutiques.

Marie-Anne LASSALLE ajoute que, pour les patients ayant suivi un long parcours en CSAPA, le fait de pouvoir s'adresser à des intervenants susceptibles d'assurer un suivi post-CSAPA pourrait représenter une vraie aide pour envisager la sortie de la structure.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis relatif à la mesure n°8.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁸, que soient renforcés l'accès et le recours à la psychothérapie pour les patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes et notamment ceux pris en charge en médecine de ville.

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure est importante, mais ne peut pas être mise en place rapidement. Elle la classe en niveau de priorité 2.

Mesure 9 : Renforcer la formation et les échanges entre les différents professionnels de santé acteurs

Les mesures « Créer plus de structures mobiles qui se déplacent vers les usagers hors parcours de soins » et « Organiser des ateliers d'échanges pour créer du lien entre services d'addictologie, services de prise en charge de la douleur, ELSA, CSAPA, CAARUD, médecins de ville, pharmaciens, médecins-conseils de l'assurance maladie, tout autre professionnel de santé (infirmier, psychologue, etc.) » ont été incluses dans la mesure 1.

En cas de décès d'un patient, en informer son médecin traitant pour que celui-ci ait accès à la cause du décès pour, notamment le notifier en cas d'OD

Nicolas AUTHIER explique que cette proposition s'inspire d'une expérimentation américaine, évoquée le 21 juin, dans le cadre de laquelle la Caisse informe rétrospectivement les médecins du décès de leurs patients d'une overdose, et s'efforce d'évaluer l'impact de cette information sur les prescriptions.

⁸ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

Michel MALLARET estime utile d'informer le médecin qu'un de ses patients est décédé, car il ne dispose pas toujours de cette information.

Cédric MOREAU confirme que les médecins peuvent apprendre très tardivement le décès de certains de leurs patients. Il propose d'utiliser cette recommandation pour promouvoir la mise à disposition de données relatives aux trajectoires des patients, dont le manque a été souligné lors de la présentation de l'enquête DRAMES.

Nathalie RICHARD remarque que cette demande pourrait être adressée à la CNAM.

Maryse LAPEYRE-MESTRE estime qu'informer du décès d'un patient par overdose poserait un problème d'éthique et pourrait déclencher des actions contre les personnes ayant prescrit et délivré le traitement. Or, seule la CNAM lui semble en mesure d'informer le médecin traitant.

Michel MALLARET confirme qu'en l'état actuel du système, cette mesure ne semble pas applicable, la CNAM n'étant pas informée des causes des décès.

La Commission se prononce, à l'unanimité⁹, en faveur de la suppression de cette proposition.

Mesure 10 : Protéger les aidants en mettant en place un équivalent du « Good Samaritan Act »

Aldine FABREGUETTES explique que cette mesure avait été inscrite au niveau 3, car sa mise en place nécessiterait une modification de la loi.

Dominique PEYRAT estime au contraire qu'elle pourrait simplement faire l'objet d'une note de service du Ministère de la Justice au Parquet.

Nathalie RICHARD propose de faire remonter cette recommandation dans le cadre de la MILDECA, afin qu'elle sensibilise le ministère de Justice sur cette question.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis relatif à la mesure n°10.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

Considérant les textes législatifs étrangers (notamment aux Etats-Unis et au Canada) intitulés « Good Samaritan act »,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹⁰, la mise en place d'un système de protection légale des personnes qui offrent assistance à une autre en danger, ayant consommé des substances illicites afin que la personne aidante n'hésite pas à appeler les secours par peur des poursuites judiciaires.

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure est importante, et peut être mise en place rapidement. Elle la classe en niveau de priorité 1.

Mesure 11 : Renforcer le système de pharmaco surveillance

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis relatif à la mesure n°11.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

⁹ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

¹⁰ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹¹, que la pharmaco-surveillance soit renforcée.

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure est importante, mais ne peut pas être mise en place rapidement. Elle la classe en niveau de priorité 2.

Mesure 12 : Encourager la mise en place d'études sur l'impact des nouvelles formes pharmaceutiques sur la réduction des risques, dont les overdoses

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis relatif à la mesure n°12.

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹², que soit encouragée la mise en place d'études sur l'impact des nouvelles formes pharmaceutiques de médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) sur la réduction des risques et le nombre d'overdoses.

La Commission estime, à l'unanimité, que cette mesure est importante, mais ne peut pas être mise en place rapidement. Elle la classe en niveau de priorité 2.

Fabrice OLIVET rejoint la séance

4.3 Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique (notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD))

4.3.1 Cannabidiol (CBD) : évaluation du risque (Avis)

Samira DJEZZAR, du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Paris, rejoint la séance.

Nicolas AUTHIER explique que ce dossier s'inscrit dans le contexte d'un élargissement du marché des produits à base de CBD et de l'examen en cours d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée pour la spécialité Epidiolex.

Samira DJEZZAR indique que l'étude du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Paris repose sur les données non exhaustives de la littérature scientifique, sur celles de vigilance nationales et internationales, et sur celles de la base d'appels *Drogue Info Service (DIS)*.

Le CBD constitue le deuxième principe actif du cannabis après le THC, dont il se rapproche sur un plan structurel. Cette substance est utilisée dans certaines spécialités pharmaceutiques telles que Sativex, qui dispose d'une AMM en France, mais n'est pas commercialisé ou Epidiolex, qui est commercialisé aux États-Unis et qui fait l'objet d'une procédure d'AMM centralisée dans le traitement des épilepsies réfractaires. Les spécialités Cannador, Arvisol et le ZYN002-CBD en gel font par ailleurs l'objet d'essais cliniques.

Le CBD agit sur de nombreuses cibles, à savoir certains récepteurs sérotoninergiques ou opioïdes, mais également sur le système cannabinoïde et notamment les récepteurs CB₁ et CB₂, qu'il antagonise et pour lesquels il présente une affinité très inférieure à celle du THC. Il inhibe l'hydrolyse de l'anandamide et sa recapture augmentant ainsi sa concentration synaptique.

Luciano AMATO, Julie CAVALIER et Elena SALAZAR rejoignent la séance.

Consommé par voie orale, le CBD est absorbé rapidement. Il s'agit d'une substance lipophile, présentant une biodisponibilité de 6 %, et un Tmax variant entre 1 et 6 heures en fonction de la posologie. Il est métabolisé par le foie et constitue un puissant inhibiteur du CYP2D6, du CYP2C19 et du CYP3A4, ce qui implique des

¹¹ Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

¹² Pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT

interactions médicamenteuses potentiellement très importantes avec notamment les antiépileptiques. Sa demi-vie se situe entre 56 et 61 heures. Il a été montré, *in vitro*, qu'il inhibe la protéine P-gp, ce qui peut favoriser l'absorption des substances coadministrées.

La conversion du CBD en THC a été démontrée *in vitro* en milieu acide simulant le liquide gastrique, mais sa réalité fait l'objet de débats. Une confirmation *in vivo* a été apportée chez le rat soumis à 10 mg de CBD par kg par voie orale et sous-cutanée. Cette conversion n'a cependant pas été observée lorsque le CBD était administré par voie pulmonaire.

Les autres voies d'administration ont montré un pic de THC de 30 ng/ml après 2 heures pour la voie orale et d'environ 7 ng/ml après 4 heures pour la voie sous-cutanée. Aucune substance n'a été détectée au niveau cérébral. Samira DJEZZAR précise qu'afin de confirmer ou d'infirmer ce phénomène de conversion, une étude a été réalisée sur deux rats, à des doses de 60mg/kg per os. Les résultats font apparaître des concentrations importantes, mais variables de THC.

Chez l'Homme, une étude a été menée en cross-over sur 12 volontaires sains. Les résultats mettent en évidence une légère augmentation de la concentration en métabolites du THC, sans description d'effets cliniques.

S'agissant du potentiel d'abus et dépendance, elle rappelle qu'il n'existe pas de dépendance démontrée au CBD. Le risque reste donc potentiel. Les études chez l'Animal ont notamment mis en évidence une augmentation de la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens et une augmentation des concentrations sériques et cérébrales du THC et de la cocaïne en cas de prétraitement par du CBD. Chez l'homme, les effets recherchés pourraient être l'euphorie et la relaxation. Ces effets, observés dans les essais cliniques, sont probablement dose-dépendants et concernent 5 à 8 % des sujets. Les autres effets rapportés décrivent une impression d'esprit vif et alerte.

Aucun cas de Trouble de l'Usage de Substance (TUS) n'a été signalé en addictovigilance. Six cas d'usages de CBD ont été notifiés, concernant un cas de sevrage à l'arrêt d'un antalgique opioïde, un cas de sensation de bien-être et un cas de trouble du comportement. Dans l'enquête OPPIDUM, trois cas d'usages simples ont été recensés.

Chez l'Animal, l'administration par voie intraveineuse de doses croissantes de 150 à 300 mg/kg met en évidence l'apparition de tremblements à toutes les doses, et de convulsions à partir de la dose de 200 mg/kg. Des complications cardiopulmonaires (hypopnée, bradycardie, insuffisance cardiaque) sont également constatées. La toxicité chronique se manifeste par des troubles hormonaux et une diminution de la spermatogénèse dose-dépendante, sans anomalie histologique.

Chez l'Homme, les effets indésirables du CBD sont dose-dépendants et régressent à l'arrêt ou à la diminution des doses administrées. Ils concernent principalement :

- la sédation et la somnolence, majorées par l'association avec le clobazam ;
- les troubles digestifs ;
- la fatigue, les troubles de l'appétit ;
- une hépatotoxicité majorée par le valproate ;
- une ataxie, des convulsions voire des EME ;
- un trouble du comportement, une dépression et un risque suicidaire.

D'autres effets indésirables sont observés en cas d'interactions. Samira DJEZZAR cite des cas d'hyperammoniémie et de thrombopénie avec le valproate, d'augmentation de l'INR (*International Normalised Ratio*) en association avec la warfarine, une augmentation de la concentration en tacrolimus, et une augmentation de la concentration sérique des anticonvulsivants associés.

Le réseau a également relevé trois cas d'événements indésirables chez les enfants, à savoir un trouble de l'humeur avec comportement agressif chez un enfant de trois ans s'étant vu administrer une préparation achetée sur Internet, un cas de somnolence, et un cas d'acidose métabolique avec hyperammoniémie décrit dans le cadre d'un essai clinique.

La base de données Vigilyze de l'OMS fait état de 110 cas d'effets indésirables enregistrés entre 2009 et 2018 dans le monde. Ces cas sont essentiellement associés à des interactions médicamenteuses, notamment avec le clobazam. Cinq pourcent des effets déclarés renvoient à des cas de dépendance, mais ils concernent des sujets consommant également d'autres substances. La spécialité Epidiolex avait été utilisée dans moins de 20 % des cas, cette information n'étant pas renseignée dans les autres dossiers.

La base *Drogue Info Service* a quant à elle enregistré 164 appels entre janvier 2016 et août 2018, avec un pic d'appels pendant le premier semestre 2018. Les demandes concernent principalement le CBD en e-liquide et portent sur des questions sur les risques (7 %), la législation en vigueur (18 %), le dépistage (30 %) et l'aide au sevrage (41 %). Les motifs d'utilisation concernent ainsi, le plus souvent, le sevrage de cannabis, ou le traitement de la douleur et de l'anxiété.

L'analyse des produits en vente met en évidence la variabilité de la composition des échantillons recueillis, avec des concentrations de THC variant de 0 à 6 mg/ml et des concentrations de CBD pouvant atteindre 800 mg/ml.

Enfin, elle signale que le CBD n'interfère pas avec le THC dans les tests salivaires.

Samira DJEZZAR conclut que le CBD est une molécule complexe, dont le potentiel d'addiction et de dépendance n'est pas démontré, mais est suggéré par les données disponibles chez l'Animal et par sa conversion possible en THC. Il présente des effets propres tels que la sédation, la somnolence et l'hépatotoxicité. Etant un puissant inhibiteur enzymatique du CYP 2D6 et du CYP 2C19, il peut surtout provoquer des effets indésirables par interaction avec des médicaments antiépileptiques notamment.

Le CEIP-A de Paris projette de mener une étude sur le CBD, sous réserve du soutien de l'ANSM.

Nicolas AUTHIER rappelle que la vente de CBD reste interdite en France, malgré l'existence de boutiques commercialisant ces produits. Son effet sur le système nerveux central est clair, mais il peut également provoquer, potentiellement, des effets non attendus gênants, dont les usagers devraient être informés. Cette information soulève des difficultés, dans la mesure où, par exemple, des notices ne sauraient être imposées sur des produits interdits.

Nathalie RICHARD confirme que le CBD est interdit, à la fois parce qu'il est extrait du cannabis et que les produits à base de CBD contiennent généralement des traces de THC, qui est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Nicolas AUTHIER remarque cependant que cette substance est consommée et disponible. Il convient donc que la Commission détermine si sa consommation présente un risque, et, le cas échéant, comment les usagers pourraient en être informés. L'effet sédatif, qui est apparu dans le cadre d'essais cliniques, induit par exemple un risque en cas de conduite automobile, à certains postes de travail, ou encore pour les performances à l'apprentissage.

Muriel GRÉGOIRE observe que le risque du CBD semble plutôt concerner les personnes utilisant des traitements antiépileptiques. Les usagers qui évoquent cette consommation en CSAPA rapportent plutôt une absence d'effets, au-delà d'un léger effet sédatif et anxiolytique. Muriel GRÉGOIRE estimerait donc pertinent de moduler la réponse de la Commission quant aux risques présentés par le CBD, ces derniers paraissant relativement minimes.

Marie BONNET quitte la séance.

Samira DJEZZAR souligne néanmoins la nécessité d'informer les patients, et notamment les parents, qui administrent parfois ces produits à leurs enfants sans même requérir l'avis de leur médecin.

Jean-Michel DELILE confirme que la demande sociale de CBD provient d'une part de parents désespérés dont les enfants présentent des troubles convulsifs, et d'autre part des usagers de cannabis. L'information devrait, à son sens, s'adresser avant tout aux familles, notamment sur les interactions avec les traitements antiépileptiques. Jean-Michel DELILE demande si les traitements à base de CBD seraient, par exemple, recommandés uniquement en deuxième intention, après l'arrêt des autres traitements.

Samira DJEZZAR explique qu'Epidiolox est indiqué dans le traitement adjuvant des épilepsies réfractaires, après un protocole de titration, dans le but de réduire les crises. Elle confirme que les interactions peuvent revêtir des conséquences non négligeables, la modulation de la dose s'effectuant pendant la titration.

S'agissant des usagers de substances, Michel MALLARET perçoit deux risques liés à la méconnaissance de cette substance. Le premier consisterait à imaginer que le CBD permettrait aux usagers de se sevrer en THC, sans présenter d'effet psychoactif. Or, le CBD ne présente pas d'intérêt dans le sevrage du THC et présente par ailleurs des effets psychoactifs, de type anxiolytique ou antipsychotique. Le second risque tient au fait que les usagers de substances consomment de nombreux médicaments. Le risque lié aux interactions pourrait donc les concerner également.

Luc DE HARO regrette que la Commission soit appelée à se prononcer sur les risques du CBD de manière générale, alors que cette substance concerne visiblement deux populations très distinctes, selon qu'elle est utilisée par les épiléptologues ou par des personnes souhaitant se sevrer du cannabis.

Aldine FABREGUETTES rappelle que, pour l'heure, le CBD n'est pas disponible en France. Son utilisation par des patients épileptiques (dont des enfants) n'est donc nullement encadrée par des médecins.

Joëlle MICALLEF confirme cependant qu'il existe clairement une asymétrie d'information entre le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, pour lequel des données cliniques expérimentales sont disponibles, et l'utilisation

par les usagers, qui suscite de nombreuses questions, même si le risque d'abus de la substance n'est pas encore avéré.

Nathalie RICHARD évoque également la population des personnes utilisant le CBD à des fins antalgiques. Trois populations distinctes seraient donc potentiellement destinataires d'informations supplémentaires sur cette substance.

Maryse LAPEYRE-MESTRE souhaite savoir si la teneur en THC de certains des échantillons de produits analysés est attribuée au fait que le CBD acheté n'est pas pur.

Samira DJEZZAR le lui confirme.

Maryse LAPEYRE-MESTRE demande dans quelle mesure, lorsqu'Epidiolex aura obtenu son AMM, des produits contenant du CBD pourront continuer à circuler alors qu'ils ne disposent d'aucun statut.

Aldine FABREGUETTES explique que les produits qui circulent actuellement ne sont déjà pas autorisés.

Muriel GRÉGOIRE souhaite savoir si beaucoup de cas de pensées suicidaires faisant suite à la consommation de CBD ont été répertoriés. Elle remarque en outre que les effets psychoactifs recensés pour le CBD sont essentiellement des effets antipsychotiques.

Michel MALLARET observe toutefois qu'un agoniste dopaminergique partiel pourrait, chez un usager non psychotique, revêtir un effet de jeu pathologique stimulant.

Samira DJEZZAR ajoute que, parmi les 600 patients inclus dans les différentes études publiées, elle n'a décelé aucun effet indésirable de type dépression ou idées suicidaires. En revanche, ces effets sont évoqués dans le Micromedex, qui prend pour référence le dossier d'Epidiolex.

Au-delà de la problématique de l'interdiction du CBD, Nicolas AUTHIER invite les membres de la Commission à se prononcer sur l'intérêt de diffuser une information spécifique à l'adresse des différents usagers, qu'il s'agisse des familles d'enfants épileptiques, des usagers de cannabis, et des personnes cherchant à soulager certaines douleurs.

Michel MALLARET regrette que les usagers de cannabidiol et les soignants ne soient pas conscients des risques liés à cette substance. Il juge donc important de les informer.

Jean-Michel DELILE confirme la nécessité de diffuser une information, d'autant que l'attente sur ce sujet est réelle et que les rumeurs circulant sur Internet font du CBD une panacée, qui serait totalement inoffensive. Or, dans le cadre d'une réunion organisée à Bordeaux, les usagers ayant expérimenté cette substance ont en réalité fait état d'une absence d'efficacité au regard du prix relativement élevé et, pour ceux qui ont ressenti des effets indésirables, de somnolence. Une communication permettrait donc potentiellement de moduler les représentations actuelles de la substance et d'insister sur les risques d'interactions.

Samira DJEZZAR quitte la séance.

Fabrice OLIVET relève que, le CBD existant uniquement en raison de l'interdiction du cannabis, la légalisation de ce dernier permettrait de mettre fin à ces interrogations.

André NGUYEN suggère de mentionner, dans l'information qui sera diffusée, les effets réels du CBD, par contraste avec les effets dont se prévalent les magasins et sites commercialisant ces produits.

Nathalie RICHARD rappelle que les allégations thérapeutiques pour les produits à base de CBD sont déjà interdites, ces produits ne possédant pas, pour l'heure, le statut de médicament. Cette mention pourra faire l'objet d'un rappel dans le cadre de la communication.

Aldine FABREGUETTES souligne par exemple que le rappel réglementaire publié par la MILDECA indique clairement qu'en France, les seuls produits contenant du CBD susceptibles de revendiquer des allégations thérapeutiques sont des médicaments autorisés par l'ANSM ou l'EMA.

Nicolas AUTHIER soumet au vote le projet d'avis.

*Considérant les interactions du cannabidiol avec certains médicaments et notamment les antiépileptiques
Considérant le manque d'information du grand public sur le cannabidiol,*

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité¹³, que le cannabidiol (CBD) est une substance psychoactive qui peut présenter des risques nécessitant une information des professionnels de santé, des usagers et de leur entourage.

Luc DE HARO, Joëlle MICALLEF et Dominique PEYRAT quittent la séance.

4.3.2 Poppers : Résultats de l'enquête d'addictovigilance et de l'étude complémentaire sur la méthémoglobinémie et évaluation du risque (Avis)

Sylvie DEHEUL, du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Lille, et Marie GERARDIN du CEIP-A de Nantes rejoignent la séance en audioconférence.

Marie GERARDIN explique que le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Nantes a fourni un travail de détections des consommations de poppers à partir des dosages de méthémoglobine dans les centres hospitaliers. Cette enquête s'appuie sur une étude préalablement réalisée avec le CHU de Nantes et a été étendue au niveau national. L'étude réalisée à Nantes avait ainsi permis de mettre en évidence le fait que tous les cas de méthémoglobinémies très élevées étaient liés à des consommations de poppers.

L'objectif consistait à évaluer :

- l'efficacité de cette méthodologie pour apporter de nouveaux cas de consommations problématiques de poppers aux CEIP-A ;
- la pertinence de cette méthodologie comme outil de surveillance efficient ;
- l'évolution du nombre de cas détectés au cours des dernières années, en particulier depuis la mesure de libéralisation de la vente des poppers en 2013.

Les CEIP-A ont recueilli les méthémoglobinémies réalisés pour les patients hospitalisés entre 2012 à 2017. Dès lors que la méthémoglobinémie dépassait 5 %, les CEIP-A devaient consulter le dossier du patient afin d'y rechercher l'éventuelle mention d'une consommation de poppers.

Quarante-sept cas, dont 34 cas nouveaux, ont ainsi été décelés. La méthémoglobinémie était supérieure à 25 % dans la moitié des cas. 15 % des patients ont présenté des complications. La prise en charge a nécessité un recours au bleu de méthylène dans 68 % des cas. Un transfert en service spécialisé s'est avéré nécessaire pour un tiers des patients.

Sur les 47 cas comptabilisés, 9 concernaient des personnes ayant consommé volontairement le poppers par voie orale. Ces cas regroupent des patients légèrement plus âgés, affichant des méthémoglobinémies plus élevées, et des consommations associées plus fréquentes.

Seul 0,011 % des 172 834 patients recensés présentaient une méthémoglobinémie supérieure à 25 %. 68 % d'entre eux avaient consommé des poppers, ce chiffre étant d'ailleurs probablement sous-évalué, la consommation de poppers n'étant pas systématiquement mentionnée dans les comptes rendus.

Au vu des valeurs de sensibilité et de spécificité calculées en fonction du seuil de détection, une méthémoglobinémie de 15 % semble constituer un seuil pertinent pour recenser les cas. Ainsi, sur les 47 cas détectés, seuls 5 cas concernaient des patients dont la méthémoglobinémie était inférieure à 15 %. 4 de ces 5 hospitalisations n'étaient en outre pas directement dues à une consommation de poppers.

Les chiffres relevés suggèrent une certaine stabilité du nombre de dosages de méthémoglobinémie réalisés entre 2012 et 2017. En revanche, le nombre de résultats de méthémoglobinémie supérieure à 25 % semble connaître une augmentation, tout comme le nombre de cas de poppers, notamment à partir de 2013.

Marie GERARDIN conclut que l'enquête a permis de mettre en évidence des cas d'intoxications graves aux poppers, avec une consommation probablement sous-évaluée, et une tendance à l'augmentation du nombre de cas depuis la remise en vente libre des poppers en 2013. Cet outil présente donc un intérêt majeur dans la détection des cas graves de consommation de poppers, mais le seuil de méthémoglobinémie retenu mériterait d'être affiné, et d'être fixé par exemple à 15 ou 20 %.

Sylvie DEHEUL rappelle les nombreux rapports publiés et divergences d'interprétation sur les poppers. Face à une augmentation des cas d'abus et de dépendance, plusieurs mesures d'interdiction de vente et de cession ont ainsi été prises, puis annulées à deux reprises par le Conseil d'État, en 2009 et en 2013, en raison d'une faible toxicité aux doses habituelles par voie inhalée, et en l'absence de données concernant l'abus et la dépendance dans la littérature scientifique.

Elle présente les résultats de l'enquête d'addictovigilance portant sur la période de fin décembre 2015 à fin 2017.

¹³ Pour : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT

Les poppers sont conditionnés dans des flacons en verre, contenant 13 à 24 ml, ne comportant pas de bouchon de sécurité, et dans un emballage thermoformé extrêmement attractif pour les enfants. Certains flacons comprennent en outre une bille en plastique qui pourrait entraîner des fausses routes en cas d'ingestion chez l'enfant. Les informations de sécurité n'y apparaissent pas de façon lisible.

Initialement vendus uniquement en sexshop, ils sont désormais disponibles notamment dans les bureaux de tabac ou les bars. Cette vente très large confère au produit une image de « non-dangerosité ».

Elle rappelle que les poppers contiennent des nitrites, possédant des effets vasodilatateurs.

Les usages décrits sont festifs ou sexuels. Les poppers, de par leurs effets, peuvent faciliter la prise de risques ou de risques sexuels. La toxicologie inclut des risques de méthémoglobinémie, ainsi qu'un risque d'hypotension artérielle.

Deux publications menées chez l'Animal mettent en évidence le fait que les nitrites ou les solvants utilisés dans les poppers modulent le système de la récompense. Ces modifications pourraient entraîner, chez les adolescents et en cas d'usage chronique, une modification de la neuroplasticité cérébrale avec une sensibilisation cérébrale à ces substances. Par ailleurs, les nitrites administrés à la souris entraînent une préférence de place conditionnée.

S'agissant des données humaines, une étude réalisée par Ridenour a mis en évidence, chez 19 usagers de poppers, deux usagers présentant des critères de dépendance. Les CEIP-A ont recensé 10 troubles de l'usage de poppers, sans intoxication ou effet indésirable notifié, dont 2 cas de pharmacodépendance. L'enquête OPPIDUM recense, sur 9 usagers signalant l'utilisation de poppers, 5 cas de troubles de l'usage. Enfin, l'étude du CEIP-A de Paris réalisé auprès de *Drogue Info Service* entre 2009 et 2015 a recensé 255 appels en lien avec les poppers, dont 26 % concernant des troubles de l'usage.

L'enquête ESCAPAD, réalisée en 2017 auprès des jeunes de 17 ans, évalue le taux d'expérimentation des poppers à 8,8 %, contre 8,5 % pour le Purple Drank. La dernière levée de l'interdiction de vente en 2013 semble avoir joué un rôle dans la progression de ce taux entre 2011 et 2017. S'agissant des adultes, le baromètre santé 2014 fait état d'une augmentation du taux d'expérimentation de 3,9 à 7,3 % entre 2005 et 2014, l'usage dans l'année étant passé de 0,6 à 0,9 % durant cette période. Le baromètre gay de 2009 montrait quant à lui que les poppers étaient fortement utilisés.

Sylvie DEHEUL poursuit : 195 NotS (notifications spontanées) ont été recensées chez les adultes. Elles concernent principalement les hommes. Quand ils sont précisés, les antécédents médicaux significatifs sont addictologiques (38 personnes) ou infectieux (19 personnes). D'autres substances psychoactives ont été consommées dans 90 cas. Les poppers sont utilisés régulièrement dans 18 cas, de façon chronique dans 5 cas et de façon quotidienne dans un cas. Les motifs connus d'usage étaient festifs dans 28 cas, sexuels dans 18, et addictologiques dans 2.

Les autres signaux (DIVAS) concernent l'usage chez de jeunes adolescents et la survenue d'accidents d'usage en milieu festif. Une étude menée par le CEIP-A de Paris auprès de *Drogue Info Service* a montré une augmentation des appels et des troubles de l'usage, avec par ailleurs une baisse de l'âge médian des personnes appelant. Par ailleurs, un service de réanimation sollicité pour cette étude fait état d'un usage festif dans 70 % des cas d'hospitalisation dans le service, et sexuel dans 20 % des autres cas.

Sur la période d'enquête (fin décembre 2015 à fin 2017), 199 cas d'exposition ou d'usage de poppers ont été répertoriés, dont 154 cas de complications comprenant :

- 38 usages accidentels : ils peuvent par exemple survenir lorsque des poppers sont présents dans des verres d'alcool, à l'insu de la personne les consommant ;
- 36 effets indésirables qui sont notamment d'ordre neurologique, cardio-respiratoire, hématologique ou ORL. Les cas graves comprennent un AVC constaté chez un homme de plus de 50 ans qui présentait des facteurs de risque vasculaires, une pneumopathie avec embolie pulmonaire et anémie, une anémie hémolytique, ainsi qu'une épistaxis grave avec déglobulisation ;
- 53 cas d'intoxications avec méthémoglobinémies : elles correspondent à des cas graves, avec un taux moyen méthémoglobinémie de 31%, 10 cas présentant une méthémoglobinémie supérieure à 50 %. Un des patients a présenté une défaillance multiviscérale avec des lésions anoxiques cérébrales, ainsi qu'une insuffisance cardiaque sévère et une insuffisance rénale ;
- 37 intoxications sans méthémoglobinémie, mais ayant nécessité une hospitalisation ;
- 4 intoxications pédiatriques dont la survenue a pu être facilitée par l'absence de bouchons de sécurité ;
- 6 troubles visuels avec atteinte de l'acuité, survenus lors d'intoxication aigue ou d'usage régulier (avec 2 maculopathies dont 1 cas avec séquelles).

L'enquête DRAMES, sur la période étudiée, ne recense pas de décès dans lequel la responsabilité des poppers était directement mise en cause. Une méthémoglobinémie de 39 % a cependant été retrouvée chez un homme de 55 ans décédé après avoir consommé des cathinones, dont la toxicité cardiaque a probablement été renforcée par celle des poppers. La difficulté à établir un lien formel entre consommation de poppers et décès conduit très probablement à une sous-notification de décès. Entre 2011 et 2015, six décès avaient été répertoriés. Dans cette enquête, les cas d'usages compliqués concernent toutes les classes d'âge.

Les données des centres anti poison (CAP) font elles aussi état d'une augmentation de l'exposition et du nombre de cas graves depuis 2013, étant entendu que leurs statistiques n'incluent pas les cas de toxicité légère. Onze décès ont été répertoriés entre 2011 et 2017. L'évolution n'est pas connue dans 100% des cas, n'excluant donc pas la survenue de décès supplémentaires.

Les cas graves notifiés aux CEIP-A ont ainsi connu une augmentation de 321 % depuis la précédente enquête, le nombre de cas graves étant passé de 13,6 cas par an à 37,9 cas par an entre les deux périodes d'enquête (2011-2015 et 2015-2017). Les troubles de l'usage sont également plus nombreux, comme le montrent à la fois les données de Drogue Info Service et celles d'OPPIDUM.

Elle pointe donc :

- une augmentation de l'usage depuis l'annulation de l'interdiction de vente de poppers par le Conseil d'État ;
- un accès aisé aux poppers
- une image non nocive, et banalisée des poppers au sein de la population ;
- une augmentation des usages compliqués ou graves, avec 90 hospitalisations, plus d'un quart des usages étant compliqués d'intoxication avec méthémoglobinémie
- des effets sur la vision, sous-estimés (des séquelles possibles) ;
- une non-sécurisation du flacon qui génère un risque d'intoxication pédiatrique ;
- un potentiel d'abus et de dépendance avéré, (mais sous-estimé), confirmant les données animales, qui justifierait une régulation des poppers.

Elle propose, par conséquent :

- de classer les poppers sur la liste des stupéfiants et psychotropes ou des substances vénéneuses ;
- d'étudier la possibilité de créer un statut particulier pour ces produits de consommation courante notoirement détournés ;
- de réserver la vente des poppers aux sexshops ou de l'interdire aux mineurs ;
- de réaliser une information auprès du grand public Concernant les risques associés à l'usage ;
- de mener une étude concernant notamment l'abus et la dépendance en population d'utilisateurs pratiquant le Chemsex ;
- de diffuser une information concernant la toxicité visuelle auprès des ophtalmologues, des usagers ou des associations travaillant auprès des usagers ;
- de poursuivre la surveillance des cas.

Aldine FABREGUETTES s'interroge sur la notion de potentiel d'abus et de dépendance avéré, au vu du faible nombre d'études disponibles.

Sylvie DEHEUL explique que l'enquête OPPIDUM met en évidence des cas de troubles de l'usage avec pharmacodépendance et que la notification des cas avec usage de poppers est surtout centrée sur la toxicité, les troubles de l'usage étant peu explorés aux urgences. Des enquêtes menées dans les milieux d'utilisateurs pratiquants le Chemsex et le SLAM permettraient probablement de mettre ce potentiel d'abus et de dépendance en évidence.

Sylvie DEHEUL et Marie GERARDIN quittent la séance (en audioconférence).

Nicolas AUTHIER soumet au vote les différents projets d'avis.

Considérant les nouvelles données disponibles,

Considérant l'augmentation de la consommation des poppers,

Considérant l'augmentation du nombre de cas rapportés aux réseaux d'addictovigilance et de toxicovigilance, et notamment du nombre de cas graves,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité¹⁴, que l'usage des poppers présente un risque pour la santé.

Émilie NENOFF quitte la séance.

Considérant les nouvelles données disponibles,

Considérant l'augmentation de la consommation des poppers,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, à la majorité des voix, qu'il n'est pas nécessaire que des mesures réglementaires d'interdiction soient appliquées aux poppers : 8 voix contre la proposition de mesure (application de mesures réglementaires d'interdiction) et 1 abstention.¹⁵

¹⁴Pour : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Fabrice OLIVET

¹⁵Contre : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Fabrice OLIVET

*Considérant les nouvelles données disponibles,
Considérant l'augmentation de la consommation des poppers,
Considérant l'augmentation du nombre de cas rapportés aux réseaux d'addictovigilance et de toxicovigilance,
et notamment du nombre de cas graves,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, par 8 voix pour et 1 voix contre¹⁶, qu'il est nécessaire de mettre en place des mesures de restriction d'accès aux poppers.*

*Considérant les nouvelles données disponibles,
Considérant l'augmentation de la consommation des poppers,
Considérant l'augmentation du nombre de cas rapportés aux réseaux d'addictovigilance et de toxicovigilance,
et notamment du nombre de cas graves,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité¹⁷, qu'il est nécessaire de mettre en place une communication sur les risques inhérents à l'usage des poppers.*

4.4 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits

4.4.1 Rapport d'activité 2017 de la plateforme PsychoActif : tendances de consommations françaises (dossier reporté)

Ce point est reporté avec l'accord des membres.

5 Questions diverses (Information)

Aucun membre n'avait de question diverse.

Le Président clôt la séance à 17 heures 06.

Abstention : Muriel GRÉGOIRE

¹⁶*Pour : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Cédrick MOREAU, et André NGUYEN*

Contre : Fabrice OLIVET

¹⁷*Pour : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Cédrick MOREAU, André NGUYEN, et Fabrice OLIVET*