
**Direction de l'Évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques**

143-147, Bd Anatole France
93285 SAINT-DENIS CEDEX
Tél. : 01.55.87.35.93

Unité Stupéfiants et Psychotropes

SAINT-DENIS, le

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Procès-verbal de la 62ème réunion du 16 décembre 2004
Adopté à la réunion du 24 février 2005*

ETAIENT PRÉSENTS :

MEMBRES DE DROIT

Mme BERNARD, représentant le Directeur Général de la Santé,
Mme NEDELEC, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,
Mme MIRFENDERESKI, représentant la Directrice des Sports,
Mme CASTOT, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,
M. GENY, représentant le chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,
M. SANSOY, représentant le Président de la Mission Interministérielle de lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,
M. TOUFIK, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,
Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,
M. GRUNWALD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,
M. LAMARCHE, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,
M. ANDREJAK, Vice-Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

MEMBRES TITULAIRES ET SUPPLEANTS

M. MALLARET, Président,
M. BEAUGRAND, M. BEAUVÉRIE, M. BINDER, Mme DEBRUYNE (représentant Mme ARDITTI), M. DELILE, M. EDEL, Mme HARAMBURU (représentant M. BLAYAC), M. HENRION, Mme GHYSEL (représentant M. KINTZ), M. KRAKOWSKI, M. LAURE, M. PARIS, Mme SIBENALER, M. THIRION, M. TOUZEAU.

PARTICIPAIENT A TOUT OU PARTIE DE LA REUNION

Mme BLONDELON,
Mlle CANARELLI,
Mme DEUXDENIERS, représentant la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires,
Mme LAPEYRE-MESTRE,
M. FOURNIER,
Mme VAUX.

LABORATOIRE SANOFI-SYNTHELABO

Mme GERSBERG.

SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION

Mme RICHARD.

Mme CACHIN,

Mme COURNE,

M. LUCAS,

Mme MESSINA.

ETAIENT EXCUSÉS

M. le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,

M. le Directeur Général de l'Industrie, des Technologies de l'Information et des Postes,

Mme ARDITTI,

M. BOULU,

M. LAGIER,

M. MALICIER.

ETAIENT ABSENTS

M. le Directeur Général de l'Action Sociale,

M. VALLI.

1. RECAPITULATIF DES PROPOSITIONS DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES ET DE LEUR SUIVI DEPUIS 5 ANS

Le but de ce travail est de faire un récapitulatif de l'ensemble des points traités au cours des séances de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) depuis 5 ans pour voir si les propositions qui y ont été faites ont été suivies d'effets ou non.

Ce travail a été réalisé par une Interne en Santé Publique, en stage à l'Unité Stupéfiants et Psychotropes (USP) de l' Afssaps.

Principaux résultats :

Au total, ce sont **21 réunions de la CNSP** qui sont étudiées (du 9 juillet 1999 au 22 avril 2004), avec respectivement 3 séances en 1999, 4 en 2000, 5 en 2001, 3 en 2002, 4 en 2003 et 2 jusqu'en avril 2004.

Cent trois substances ou sujets ont ainsi été étudiés au cours de ces séances, certains revenant plusieurs fois. Ceux qui reviennent plus de deux fois durant ces cinq ans sont : le point sur les ordonnances sécurisées (n=3), le Tranxène 50® (n=3), les rapports de l'OCTRIS (n=4), la méthadone (n=4), la kétamine (n=4), le Subutex® (n=5), l'Actiq® (n=6) et le Rohypnol® (n=6).

A partir de tous ces sujets traités, **224 propositions** ont été émises par la CNSP.

Ces propositions peuvent être classées en trois groupes selon leur devenir :

- **GROUPE I = celles qui sont suivies d'actions ou celles qui sont en cours d'action :**

Elles sont au nombre de 161 (72%) dont :

- 141 propositions (63,1%) sont suivies d'effets.

Ceci sous-entend que la proposition initialement faite par la CNSP a été suivie d'un travail (mise en place d'une enquête par un CEIP, d'un groupe de travail...) ou d'un effet proprement dit (arrêté, modification d'AMM...)

- 20 (8,9%) sont en cours.

- **GROUPE II= celles qui ne sont ni suivies d'actions ni d'effets :**

Elles sont au nombre de 39 (17,3%)

- **GROUPE III= celles qui ne sont pas renseignées par rapport aux actions entreprises ou à leurs effets**

24 propositions (10,7%) ne sont pas renseignées

Ainsi, **72% des propositions débouchent sur un travail ou un effet.**

Parmi les 141 propositions suivies d'actions (Groupe I), **38 d'entre elles (27%) débouchent sur une production institutionnelle** (publication d'arrêté, modification d'AMM, communications), ce qui correspond à 17% de l'ensemble des propositions.

Les autres propositions peuvent être considérées comme des étapes intermédiaires indispensables mais néanmoins à accomplir.

Les 38 propositions suivies d'effets (Groupe I) sont résumées dans le tableau suivant :

Produits / Sujets Date	Propositions de la CNSP	Actions effectuées
4-MTA 09/07/99	Classement sur la liste des stupéfiants en France (Annexe 4)	Arrêté du 15/07/2002 (annexe 3) - JO du 23/07/2002
Méthylphénidate (Ritaline®) 09/07/99	Maintien des règles actuelles de prescription et de délivrance dans le cadre de l'extension d'indication à la narcolepsie	Rectification d'AMM du 22/11/1999 (Ritaline 10 mg)
GHB: précurseurs (GBL et BDO) 09/07/99	GBL: demande d'inscription sur la liste de surveillance spéciale des précurseurs (par la MNCPC)	oui
Méthadone 09/07/99 (point 1) 21/10/99 (points 2 et 3)	Projet d'une circulaire pour la primo-prescription de méthadone en milieu hospitalier	Circulaire DGS/DHOS n° 2002/57 du 30 janvier 2002 - Rectification d'AMM du 04/02/2002
	Allongement de la durée maximale de prescription de 7 à 14 j, Délivrance fractionnée de 7 j et sous surveillance	Arrêté du 08/02/2000 - JO du 16/02/2000 (n° 39) - Rectificatif d'AMM du 06/06/2000
	Engagement de la DGS à transmettre aux professionnels concernés des explications et consignes	Circulaire DGS/DHOS n° 2002/57 du 30 janvier 2002
Rémifentanil, Dihydroétorphine et stéréoisomères des tableaux 1 et 2 21/09/99	Inscription à l'Annexe 1 (stupéfiants) du Remifentanyl et de la Dihydroétorphine	Arrêté du 24/03/2000 - JO du 18/04/2000
	Inscription à l'Annexe 3 (stupéfiants) des stéréo-isomères	Arrêté du 24/03/2000 - JO du 18/04/2000
Sécurité routière (loi) 21/10/99	Amélioration nécessaire (simplification)	loi n°2003-87 du 3 février 2003 relative à la conduite sous l'influence de substances ou plantes classées comme stupéfiants
Protoxyde d'azote 09/12/99	Intérêt de toute mesure concourant à la sécurité du stockage des obus et de leur comptage	Arrêté du 27/12/01 pour signalement de vols -JO 05/01/02
Zaléplone (Sonata®) 24/02/00	Inscription sur la liste des substances vénéneuses	Arrêté du 22/01/2001-JO du 26/01/2001
	Inscription sur la liste des substances psychotropes	Arrêté du 22/01/2001-JO du 26/01/2001
Clorzépatate dipotassique (Tranxène 50®) 24/02/00	En accord avec le laboratoire : modification du RCP : CI association avec Subutex®, risque vital avec le Subutex®, déconseiller l'utilisation chez les toxicomanes	Rectificatif d'AMM du 15/02/2004 (buprénorphine)
	Informers les professionnels	Conférence de consensus : objectifs, indications, modalités de sevrage patient alcoolodépendant 03/99
Morphine à libération immédiate et Hydromorphone (voie orale) 22/06/00	Radiation de l'article 1er de l'arrêté du 20/09/99	Arrêté 20/10/00 - JO du 25/10/00
	Etendre la durée max de prescription à 28 j sans délivrance fractionnée pour les formes orales	Arrêté 20/10/00 - JO du 25/10/00
Fentanyl transmuqueux (Actiq®) 22/06/00	Durée maximale de prescription : 28 j avec fractionnement à 14 j	Arrêté du 20/10/00
Bupropion (Zyban®) 22/06/00	Inscription sur liste des substances vénéneuses	Arrêté du 17/08/01 liste I

Flunitrazépam <i>19/10/00</i>	Prescription sur OS	Arrêté du 01/02/2001-JO du 07/02/2001
	Durée max de prescription: 14j, fractionnement: 7j	Arrêté du 01/02/2001-JO du 07/02/2001
	Saisine Commission de Transparence pour modif conditionnement à 7 unités de prise	Arrêté du 01/02/2001-JO du 07/02/2001
Kétamine <i>22/02/01</i>	Déclaration obligatoire de vol des spécialités à base de Kétamine	Arrêté du 04/09/01 - JO du 12/09/01
Usage criminel de produits psychoactifs <i>19/04/01</i>	Classement comme stupéfiant des spécialités pharmaceutiques à base de GHB	Arrêté du 15/07/2002 - JO du 23/07/2002 (Annexe 3)
Buprénorphine (Subutex®) <i>27/06/01</i>	Inscription du nom du pharmacien sur ordonnance	Lettre de l' Afssaps aux prescripteurs 22/07/03
Protoxyde d'azote <i>27/06/01</i>	Déclaration obligatoire de vol de protoxyde d'azote médical	Arrêté du 27/12/01 (application du 2 ^{ème} alinéa de l'article R5175 au protoxyde médical)
PMMA <i>18/01/01</i>	Inscription à l'Annexe 4 de l'arrêté du 22/02/90 votée	Arrêté du 23/04/2002 - JO du 03/05/2002 (annexe 4)
Fentanyl transmuqueux (Actiq®) <i>18/01/01</i>	Durée max de prescription de 28 j, fractionnement de 7j	Arrêté du 23/04/02
Oxycodone LP (OXYCONTIN®) <i>13/12/01</i>	Durée max de prescription reste de 28 j	Arrêté du 15/07/02
Oxycodone à Libération Immédiate (OXYNORM®) <i>21/02/02</i>	Allongement de la durée max de prescription de 7 j à 28 j	Arrêté du 15/07/02
Kétamine <i>18/04/02</i>	Application de l'article R.5175 dans sa totalité	Arrêté du 31 juillet 2003 publié le 3 septembre
Tilétilamine <i>18/04/02</i>	Inscription de la tilétilamine sur la liste des stupéfiants	Arrêté du 31/07/2003 (annexe 4) - JO 03/09/2003
	Inscription des préparations de tilétilamine à l'exception des préparations injectables	Arrêté du 31/07/2003 (annexe 4) - JO 03/09/2003
	Application de l'article R.5175 dans sa totalité	Arrêté du 31 juillet 2003 publié le 3 septembre
Clorazépate dipotassique (Tranxène 50®) <i>20/06/02</i>	Prescription sur Ordonnance sécurisée	Arrêté du 23/12/03 paru au JO du 08/01/2004
	Limitation de la durée de prescription à 28 jours	Arrêté du 23/12/03 paru au JO du 08/01/2004
TMA-2, DOI et DOC <i>17/03/03</i>	Classement du TMA-2 sur la liste des substances classées comme stupéfiants (Annexe IV)	Arrêté du 13 octobre 2003 - JO du 23/10/2003
2CT2 et 2CT7 <i>17/03/03</i>	Classement du 2-CT-2 et 2-CT-7 à l'annexe IV de l'arrêté du 22/02/90 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants	Arrêté du 13 octobre 2003 - JO du 23/10/2003
Zolpidem (Stilnox®) <i>19/02/04</i>	Rajout dans le paragraphe "Pharmacodépendance": état de pharmacodépendance peut survenir à des doses thérapeutiques, sans facteur de co-morbidité psychiatrique , observé de façon exceptionnelle	Rectification d'AMM du 24/05/2004

Parmi les propositions du groupe II, 2 d'entre elles ont été choisies à titre d'exemple comme sujets présentés à la CNSP mais non suivis d'effets à ce jour :

- **Poppers** (Séance du 21/10/99) :

Apparus à la fin des années 70, il s'agissait surtout de nitrites de butyle et de pentyle ou de leurs isomères. Le premier cas d'intoxication grave, rapporté en 1982 par le CAP de Marseille avait conduit la CNSP à présenter le sujet devant le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique, ce qui avait débouché sur l'interdiction de « *vente ou distribution gratuite au public des produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle ou leurs isomères* » (décret n°90-274 du 26 mars 1990 paru au JO du 28 mars 1990). Très peu de temps après apparaissaient sur le marché d'autres nitrites utilisés dans les mêmes circonstances, tels les nitrites de propyle ou de cyclohexyle pour lesquels il n'existe actuellement aucune réglementation.

La Commission a proposé la saisine du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France en vue du classement de ces substances comme substances dangereuses. Elle a proposé que soit modifié le décret n°90-274 du 26 mars 1990 en interdisant la vente ou la distribution gratuite au public de « tous les nitrites d'alkyle aliphatiques et cycliques » à la séance du 21 octobre 1999 -soit près de 17 ans après la première saisine, ce qui n'a pas abouti. Les poppers ont ensuite été classés comme « médicament par fonction » par le groupe de travail « Qualification des produits de santé » de l'Afssaps en 2001 (du fait de la présence de nitrites reconnus pour leurs propriétés vasodilatatrices). Mais, un arrêt de la Cour d'Appel d'Aix en Provence du 24 avril 2002 a considéré que les poppers ne répondaient pas à la définition de médicament par fonction ou par présentation. C'est pourquoi, ils sont désormais placés sous contrôle de la DGCCRF.

Au vu de nouveaux cas récents d'intoxication aux poppers, la DGCCRF a été sollicitée pour étendre le décret n°90-274 du 26 mars 1990 à tous les nitrites volatils.

- **Ordonnances sécurisées** (Séance du 19/10/00) :

Depuis le 1er juillet 1999, les carnets à souches pour la prescription de stupéfiants ont été remplacés par des ordonnances sécurisées, en application du décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance.

Par ailleurs, l'utilisation de ces ordonnances sécurisées pour l'ensemble des médicaments inscrits sur les listes I ou II de substances vénéneuses devait être obligatoire à partir du 1er octobre 2000. Cependant, face aux difficultés posées par la généralisation des ordonnances sécurisées, le Ministère de l'emploi et de la solidarité a décidé de reporter au 1er octobre 2002, l'entrée en vigueur de cette disposition.

Un décret se rapportant aux ordonnances sécurisées est paru le 26 décembre 2003, précisant à nouveau que l'utilisation d'un support sécurisé est obligatoire pour les prescriptions de médicaments stupéfiants. La généralisation des ordonnances sécurisées à l'ensemble des médicaments à prescription obligatoire n'ayant pas été retenue, la CNSP propose que ce support sécurisé soit étendu aux médicaments psychotropes. Cette proposition n'a pas été suivie d'effets pour l'instant.

Enfin, parmi les sujets traités par la CNSP se rapportant au groupe II (sujets non suivis d'actions ou d'effets), 4 exemples ont été retenus. Ces sujets, coordonnés par l'USP sont des exemples d'actions qui restent à mener :

- **Traitements de substitution chez la femme enceinte** (Séance du 14/12/00) :

La Food and Drug Administration (FDA) a en effet interrogé l'Afssaps en novembre 2000 sur le rapport bénéfice/risque des traitements de substitution chez la femme enceinte.

Il avait donc été prévu que l'Unité Stupéfiants et Psychotropes, l'OFDT et la DGS se rapprochent pour établir un bilan le plus complet possible à ce sujet.

Des études ont déjà été engagées comme celle du CEIP de Toulouse. Il s'agit de l'étude NENUPHAR concernant l'observation chez des nouveau-nés des effets de l'exposition en fin de

grossesse (*in utero*) à des substances susceptibles d'entraîner une pharmacodépendance. Une étude de faisabilité avait préalablement été menée dans ce CEIP entre juin 2000 et septembre 2002 et avait montré que les enfants exposés aux substances psychoactives en fin de grossesse avaient un faible poids de naissance, un taux élevé de pathologies néonatales et de prématurité.

Cette nouvelle étude, prévue à partir du 1^{er} janvier 2005 pour une période de 2 ans, aura pour objectif de décrire les conséquences pour le nouveau-né de l'exposition en fin de grossesse à des substances susceptibles d'entraîner une pharmacodépendance en comparant la fréquence de pathologies néonatales chez les nouveau-nés pour lesquels l'analyse toxicologique décèle des substances psychoactives à celle des nouveau-nés sans substances psychoactives nés le même jour.

▪ **Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine injectable (Débridat®)** (Séance du 09/12/99) :

La trimébutine est un anti-spasmodique musculotrope avec des effets anesthésiques et anti-inflammatoires locaux. Elle a aussi une action agoniste enképhalinergique périphérique. En se liant aux récepteurs opioïdes centraux, elle reproduit les effets des enképhalines sur la motricité digestive.

La forme injectable est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Les laboratoires JOUVEINAL limitent leurs ventes de la spécialité Débridat® au milieu hospitalier.

Environ vingt cas d'abus ou de dépendance ont été rapportés, avec injection IV d'assez grandes quantités de produit ; un seul cas a été notifié avec la forme comprimé.

Il semble que ces cas soient plus fréquents parmi le personnel hospitalier et notamment parmi les infirmières. La CNSP avait proposé, d'une part que les CEIP maintiennent leur surveillance et que d'autre part, les laboratoires JOUVEINAL demandent éventuellement une modification de leur AMM afin que le Débridat® injectable soit maintenu à l'hôpital

Remarque de l'Administration :

En 2004, le laboratoire Pfizer, actuel titulaire de l'AMM de la spécialité Débridat® injectable, a déposé dans le cadre du décret rétrocession une demande d'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments rétrocédables (médicaments en réserve hospitalière). Cette demande sera discutée lors de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 24 février 2005.

▪ **Sulfate de morphine** (Séances du 09/12/99 et du 13/12/01) :

Le Directeur Général de la Santé a confié au Professeur J.L. Montastruc, en janvier 2001, la présidence d'un groupe de travail chargé de réaliser une synthèse des connaissances scientifiques relatives aux sulfates de morphine à libération prolongée afin de préciser leur place dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés.

Leur cadre de prescription dans cette indication avait en effet été défini dans deux notes émanant de la Direction Générale de la Santé des 27 et 28 juin 1996. Elles indiquaient que le sulfate de morphine pouvait être prescrit, après concertation avec le médecin conseil de la sécurité sociale, chez certaines femmes enceintes et certains toxicomanes relativement bien insérés socialement. Cependant en raison de "dysfonctionnements constatés dans les pratiques professionnelles", en particulier le non-respect du caractère exceptionnel de la prescription et l'absence d'accord avec le médecin conseil, le cadre de prescription devait absolument être revu et précisé à nouveau.

Il ressort de ce travail que les connaissances, en particulier sur la substitution par la méthadone, ont évolué depuis 1996. Les indications exceptionnelles du sulfate de morphine préconisées alors ne semblent plus d'actualité : la méthadone est le traitement de référence pour la substitution pendant la grossesse et il n'existe pas actuellement de données sur l'efficacité supérieure du sulfate de morphine. L'initiation d'un traitement de substitution par le sulfate de morphine ne semble actuellement plus justifiée.

D'autre part, des données complémentaires sur l'évaluation de l'état de santé du toxicomane tout comme l'utilisation émergente du sulfate de morphine en milieu festif sont nécessaires.

Il semble donc important de mettre en place une réflexion générale sur l'administration des traitements de substitution par injection, c'est ce qui ressort également de la Conférence de

Consensus sur les traitements substitutifs qui a rendu son rapport en juin 2004.

▪ **Fiches de dépistage des troubles neurocomportementaux dans le cadre de la Loi sur la sécurité routière (18 juin 1999)** (Séances du 09/07/99 et du 21/10/99) :

Dans le cadre du projet de loi sur la sécurité routière, l'avis de la CNSP avait été sollicité sur des seuils d'influence des stupéfiants sur la conduite automobile. La Commission avait alors formulé certaines propositions, dont l'utilisation couplée de fiches de comportement adaptées aux stupéfiants recherchés et de tests de dépistage et examens biologiques. Des fiches à remplir par les médecins ont donc été élaborées et testées. Des modifications avaient été souhaitées et il avait été souligné l'intérêt de standardiser certains critères, comme, par exemple, le diamètre de la pupille pour la recherche d'une mydriase ou d'un myosis, pour garantir l'égalité de traitement des personnes.

La Commission rappelle le maintien de sa position sur la nécessité d'une évaluation neuro-comportementale réalisée et appréciée conjointement aux tests biologiques et souhaite que ce système soit mis en place.

Commentaires et avis de la Commission

L'identification des propositions non suivies pourrait permettre une réactivation des sujets non encore aboutis, les raisons *du statu quo* étant généralement connues.

La Commission félicite le rapporteur pour la qualité de ce travail très innovant et réalisé pour la première fois.

Elle souhaite vivement que ce travail soit renouvelé régulièrement, et plus fréquemment.

2. EXAMEN DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU TRANXÈNE® 20 MG (CLORAZÉPATE DIPOTASSIQUE)

Ce dossier est présenté par le CEIP de Caen.

1. Historique des actions menées

Le 24 février 2000, la CNSP a proposé le retrait de l'autorisation de mise sur le marché du Tranxène® 50 mg sous réserve de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par la Commission d'autorisation de mise sur le marché. Dans l'hypothèse où cette spécialité aurait été retirée du marché, le Tranxène® 20 mg aurait du être mis à disposition. Toutefois, si la forme dosée à 50 mg n'avait pu être retirée, il était demandé que le conditionnement en tube de 30 comprimés soit remplacé par un blister.

Le 16 mars 2002, le groupe de travail neurologie, psychiatrie et anesthésie a émis un avis favorable :

- au remplacement du conditionnement actuel par une présentation de 14 comprimés sous blister,
- à la mise à disposition du dosage à 20 mg.

Il a également souhaité que la CNSP réévalue l'intérêt du Tranxène® 50 mg en fonction du risque de mésusage et de l'utilisation détournée.

Le 20 juin 2002, la CNSP a proposé :

- une prescription du Tranxène® 50 mg sur ordonnance sécurisée,
- une limitation de la durée de prescription à 28 jours,
- une prescription réservée aux psychiatres.

Elle a insisté sur la nécessité de mettre sur le marché la forme dosée à 20 mg.

Le 8 janvier 2004 est paru au journal officiel l'arrêté du 23 décembre 2003 modifiant les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale à des doses supérieures ou égales à 50 mg. Le Tranxène® 50 mg est alors soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants :

- la prescription de Tranxène® 50 mg se fait obligatoirement en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée,
- la durée maximale de prescription est limitée à 28 jours,
- les ordonnances sont à conserver par le pharmacien pendant 3 ans.

Ces nouvelles conditions s'appliquent en ville et dans les établissements de santé.

Le 19 février 2004, la CNSP a réalisé un point sur les nouvelles conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 50 mg et a souligné à nouveau la nécessité de mettre sur le marché la forme dosée à 20 mg le plus rapidement possible. Elle réitère également son souhait de voir retiré du marché le Tranxène® 50 mg.

En mai 2004, le laboratoire SANOFI-SYNTHELABO France a demandé l'inscription du Tranxène® 20 mg, gélules sous plaquettes thermoformées, boîte de 28 et boîte de 50 (collectivités), sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

L'avis de la Commission de la Transparence de mai 2004 a été suspendu en attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du Tranxène® 50 mg par la Commission d'AMM.

En raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, le retrait de la forme 50 mg a été approuvé à l'unanimité par la Commission d'AMM du 4 novembre 2004, au vu des conclusions du groupe de travail Neurologie, Psychiatrie et Anesthésie réuni le 7 octobre 2004.

Les conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 50 mg ayant été modifiées et limitées par l'arrêté du 23 décembre 2003 paru au J.O. du 8 janvier 2004, le retrait de cette forme pose donc le problème des conditions de délivrance d'une forme 20 mg devant être mise sur le marché en remplacement.

2. Etude du potentiel d'abus et de dépendance du clorazépatate dipotassique

2.1. Données des CEIP

2.1.1. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur utilisation médicamenteuse).

L'analyse des enquêtes OPPIDUM permet de dégager les éléments suivants :

- le clorazépatate dipotassique arrive en 3^{ème} place en 1996, 1997 et 1999, en 2^{ème} place en 1998 et 2000 et en 1^{ère} position en 2001 et 2002 des produits les plus cités en dehors des traitements de substitution,
- la suspicion de pharmacodépendance reste stable (autour de 70 % en 2000),
- la « souffrance à l'arrêt » passe de 74 % en 2000, à 69 % en 2001 et 28 % en 2002,
- le nombre de sujets dépassant la posologie maximale recommandée par l'AMM se situe autour de 23-26%,
- la dose limite correspondant à la consommation de 75 % de la population suivie dans OPPIDUM est de 250 mg en 2001,
- le Tranxène® est principalement associé aux traitements de substitution,
- l'obtention du produit par « deal » est non négligeable.

2.1.2. OSIAP (Ordonnances suspectes, Indicateurs d'Abus Possible)

Le clorazépatate dipotassique arrive en 6^{ème} position des médicaments les plus fréquemment cités dans la banque de données OSIAP en 2002 avec 21 signalements sur 400 ordonnances suspectes, et en 7^{ème} position en 2003 avec 16 signalements sur 251 ordonnances suspectes.

2.2. Banque nationale de pharmacovigilance

La requête faite auprès de la banque nationale de pharmacovigilance (7 mai 2004) à partir des termes préférentiels (accoutumance à une drogue, abus de médicament, dépendance physique et psychique envers une drogue, décès, pharmacodépendance, mauvais usage d'une drogue) associés à Tranxène® a permis de colliger 178 fiches :

- 58 % des fiches rapportent des cas concernant le Tranxène® 50 mg,
- 15 % concernent le Tranxène® 10 mg,
- 11 % le Tranxène® 5 mg,
- 3 % le Tranxène® injectable,
- le reste concernant des cas non documentés.

2.3. Décès en relation avec la prise concomitante de buprénorphine et de benzodiazépines.

2.3.1. Données du CRPV de Grenoble

A partir de données de la littérature et de dossiers fournis par différents experts toxicologues, le CRPV de Grenoble a rassemblé les cas de décès impliquant de la buprénorphine.

Sur 123 cas de décès répertoriés jusqu'en février 2002 et impliquant un traitement de substitution aux opiacés,

- 2 font état d'association avec le clorazépate proprement dit,
- 41 d'association avec le nordazépam.

Bien que le fait de retrouver du nordazépam ne puisse prouver une prise de clorazépate, elle ne peut non plus l'exclure, puisque le clorazépate absorbé par voie orale est décarboxylé dans l'intestin et résorbé majoritairement sous forme de nordazépam.

2.3.2. Données de la littérature

En 1998, Tracqui *et al* avaient publié 20 observations de cas mortels en rapport avec une prise de buprénorphine associée ou non à une benzodiazépine : dans 15 cas le nordazépam était retrouvé lors des analyses.

En 2001, Cirimele *et al* ont rapporté les données toxicologiques de 117 décès observés de mi-1996 à juillet 2000 :

- dans 31 cas sur 39 relevés à Strasbourg et 60 cas sur 78 relevés dans d'autres centres, des benzodiazépines ont été retrouvées associées à la buprénorphine.
- de août 2000 à octobre 2001, sur 13 cas documentant les concentrations des produits incriminés, le nordazépam est retrouvé dans 7 cas à des concentrations allant de 200 ng/ml à 4410 ng/ml.

En 2002, Kintz a rapporté une série de 13 nouveaux cas impliquant des prises concomitantes de buprénorphine et de psychotropes, en particulier des benzodiazépines et des neuroleptiques.

2.4. Données de vente

2.4.1. Evolution des ventes

2.4.2. Analyse des données de vente du Tranxène® par unités géographiques (UGA)

Une méthode comparant le rapport relatif des ventes des différents dosages d'une même spécialité dans des unités géographiques différentes peut mettre en évidence, dans certaines régions, un détournement possible de la forme la plus dosée.

Les profils de vente du Tranxène® au niveau départemental sont comparables aux données nationales, la forme à 5 mg restant la plus prescrite, celle à 50 mg la moins prescrite, excepté pour certains départements comme l'Hérault, les Alpes Maritimes, le Nord ...

On remarque une évolution comparable à l'évolution nationale pour les UGA correspondant à des petites villes de province ou des zones peu peuplées.

Aucun problème particulier n'est rencontré sur Paris.

Par contre, dans les zones repérées comme "sensibles" (type Lille, Roubaix, Montpellier...), on observe une plus grande proportion relative de ventes de Tranxène® 50 par rapport aux autres posologies.

En règle générale lorsque, dans une zone dite suspecte, on observe un profil de vente des différentes formes non comparable au profil national, le phénomène observé s'amplifie de 1999 à 2001.

2.4.3 Effet de la réglementation relative au Tranxène® 50 sur les données globales de vente du Tranxène®

France / TRANXENE : ÉVOLUTION en Kg de PA en mois des FORMES ORALES 5,10 et 50 mg

Entre 2003 et 2004, on constate une diminution des ventes annuelles exprimées en poids de clorazépatate dipotassique. Par contre, le nombre de boîtes vendues reste stable.

3. Caractéristiques du Tranxène 20 mg

3.1. Indications

Depuis juin 2004, le Tranxène® 20 mg (comme le 5 et le 10 mg) est indiqué dans :

- le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères ou invalidantes,
- la prévention et le traitement du *délirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

2.2. Posologie

La posologie usuelle recommandée pour le Tranxène® 20 mg *était* de 25 à 100 mg par jour, soit 1 à 5 gélules par jour alors que, dans le Vidal® 2004, celle du Tranxène® 5 mg était de 5 à 30 mg par jour et celle du Tranxène® 10 mg, de 25 à 100 mg par jour. Il est à noter que la Commission d'AMM du 4 novembre 2004 a préconisé de limiter la dose maximale à 90 mg par jour.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique, il est recommandé de diminuer la posologie. Dans tous les cas, le traitement sera débuté à la dose la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Les posologies recommandées, pour le Tranxène®, dans le Physician Desk Reference (2003) sont :

- 30 mg par jour,
- elles peuvent être augmentées jusqu'à 60 mg par jour,
- en tout état de cause, la posologie maximale recommandée est 90 mg par jour.

Les posologies recommandées dans le Martindale (33th Edition) sont :

- au Royaume-Uni, jusqu'à 22,5 mg,
- aux Etats-Unis, jusqu'à 90 mg.

La posologie quotidienne recommandée est :

- 20 à 60 mg pour le Lysanxia®
- 7,5 à 15 mg pour le Nordaz® (en psychiatrie des posologies plus élevées pourront cependant être proposées en fonction des besoins cliniques)

Il est à rappeler que le Lysanxia® libère du prazépam qui est entièrement désalkylé en nordazépam lors du premier passage hépatique et que le nordazépam est le principe actif du Nordaz®.

4. Etude des prescriptions

4.1. Analyse des données DOREMA

A l'été 2003, les posologies moyennes constatées sont de :

- 2,1 gélules par jour pour le Tranxène® 5 mg,
- 2,3 gélules par jour pour le Tranxène® 10 mg,
- 1,5 comprimés par jour pour le Tranxène® 50 mg,

La durée moyenne de traitement pour les trois dosages était de 36 à 39 jours.

4.2. Analyse des données de dispensation dans un centre hospitalier spécialisé d'environ 500 lits.

L'étude de l'évolution du nombre de comprimés dispensés dans l'établissement à tous les patients confondus, quel que soit leur temps de séjour, au premier semestre 2003 versus le premier semestre 2004 montre une nette diminution des consommations de Tranxène® 50 mg depuis le 1^{er} janvier 2004, et un report sur le Seresta® (oxazépam) et sur le Nordaz® (nordazépam), sans modification des prescriptions de Lysanxia® (prazépam).

5. Commercialisation

Dans l'Union Européenne, la forme orale du Tranxène® 50 mg est commercialisée en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en France, au Luxembourg, et aux Pays-Bas ; la forme 20 mg en Allemagne, en Autriche, en Grèce et aux Pays-Bas.

En Allemagne, le Tranxène® 20 mg représente environ 60% des ventes annuelles, exprimées en nombre de comprimés ou de gélules, des différentes formes de Tranxène®. Les dosages à 5 et 10 mg représentent environ 20 % chacun. La consommation de la forme à 50 mg est minime (moins de 1%).

Aux Pays-Bas, les Tranxène® 20 mg et 50 mg représentent chacun environ 5 % des ventes ; le Tranxène® 10 mg, 40 % des ventes et le Tranxène® 5 mg, 50 % des ventes.

Aux Etats-Unis, les Laboratoires Abbott commercialisent 5 présentations (Tranxène® 3,75 ; 7,5 ; 11,25 ; 15 ; 22,5 mg) ; les Laboratoires Mylan, 3 présentations (clorazépate dipotassique à 3,75 ; 7,5 ; 15 mg) ; les Laboratoires Taro, 3 présentations (clorazépate dipotassique à 3,75 ; 7,5 ; 15 mg) ; les Laboratoires Watson, 3 présentations (clorazépate dipotassique à 3,75 ; 7,5 ; 15 mg).

Conclusion

Depuis plusieurs années le Tranxène® 50 mg posait un réel problème de santé publique. En effet,

- il existait un abus notoire chez les toxicomanes en particulier en association avec les traitements de substitution,
- des cas de décès avec prise associée à la buprénorphine avaient été rapportés,
- la forme 50 mg faisait principalement l'objet d'une consommation abusive par les usagers de drogue.

En utilisation thérapeutique, les posologies recommandées de Tranxène® sont variables d'une spécialité à l'autre et d'un pays à l'autre pour des indications identiques mais les prescriptions effectives actuelles se limitent souvent en médecine ambulatoire à 2 comprimés par jour quel que soit le dosage en principe actif de la spécialité.

De nombreux pays ne disposent pas de la forme 50 mg et ont limité leur dose maximale recommandée à 90 mg.

En France, depuis le début de l'année 2004, le Tranxène® 50 mg a vu ses prescriptions réduites du fait de ses nouveaux modes de prescription et de délivrance

En novembre 2004, la commission d'AMM a émis un avis défavorable au maintien de l'autorisation de mise sur le marché du Tranxène® 50 mg et a limité la posologie maximale autorisée à 90 mg/j.

En conséquence, le Tranxène® 20 mg semble parfaitement convenir aux posologies usuelles recommandées en médecine de ville (dose maximale limitée à 90 mg) et mieux adapté au sujet âgé, à l'insuffisant rénal ou hépatique.

Il est raisonnable de penser que la mise à disposition de la forme 20 mg va globalement diminuer les quantités de clorazépate consommées chez les malades traités.

Par contre, un accès facile à la forme 20 mg, sur liste I, de durée de prescription limitée à 12 semaines et « remboursée » ne permet pas d'exclure un report de l'abus par les toxicomanes de la forme 50 mg sur la forme 20 mg.

Commentaires de la Commission

- Un membre de la Commission indique qu'il est important et nécessaire que la limitation des conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 20 mg s'applique à l'hôpital, afin d'éviter le transfert du problème lié à l'usage détourné ou abusif du Tranxène® existant en ville à l'hôpital. De plus, l'hôpital est un lieu de formation des jeunes médecins qui, pour la plupart, exerceront en ville : ils auront donc à appliquer ces nouvelles dispositions.

Le président de la Commission rappelle que les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 50 mg ont été proposées afin de limiter l'abus et le détournement par les usagers de drogues. Ce détournement survenant uniquement pour des patients en ville, il

ne semble pas nécessaire d'appliquer les restrictions de prescription et de délivrance en milieu hospitalier.

- Certains membres de la Commission s'interrogent sur la pertinence d'une limitation des conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 20 mg sans modifications de celles du Tranxène® 10 mg. En effet, il est mis en avant un risque de transfert du Tranxène® 20 mg au Tranxène® 10 mg plus facile d'accès. De plus, le fait d'avoir deux dosages proches pour une même spécialité avec des conditions de prescription et de délivrance différentes risque d'induire des erreurs chez les médecins et les pharmaciens.

Le représentant de l'Ordre des pharmaciens indique que cela est une source de conflit entre le patient et le pharmacien d'officine qui délivre le médicament.

Avis de la Commission

Afin d'éviter un report de l'abus par les toxicomanes de la forme 50 mg vers la forme 20 mg, la Commission propose d'appliquer au Tranxène® 20 mg les conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 50 mg telles que définies par l'arrêté du 23 décembre 2003 paru au J.O. du 8 janvier 2004. Ces conditions ne s'appliqueront cependant pas aux patients hospitalisés.

(Résultats des votes : 17 voix pour, 2 voix contre, 5 abstentions)

En pratique :

- la prescription de Tranxène® comprimé 20 mg se fera en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée (*art. R.5132-29*),
- la durée maximale de prescription sera limitée à 28 jours (*art. R.5132-30*),
- les copies des ordonnances seront à conserver par le pharmacien pendant 3 ans (*art.R.5132-35*),
- ces dispositions ne s'appliqueront pas en milieu hospitalier .

3. PRESENTATION DES RESULTATS DE L'ETUDE ASOS 4 (ANTALGIQUES STUPÉFIANTS ET ORDONNANCES SECURISÉES)

Les modifications des règles de prescription des médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants, intervenues en octobre 1999 [suppression du carnet à souche, mise en place des ordonnances sécurisées (OS)] avaient pour but de faciliter la prise en charge et le traitement de la douleur en France. Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a réalisé, à la demande de l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps, une première enquête en mai 2001, reconduite en 2002, 2003 et 2004 auprès de pharmaciens d'officine. Les objectifs de ces enquêtes sont de recueillir l'opinion de pharmaciens, décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants (AS), décrire les modalités d'utilisation des AS, évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données recueillies.

Méthode 500 pharmacies ont été tirées au sort en France métropolitaine. Outre un questionnaire destiné au pharmacien comportant des questions pour recueillir son opinion, une fiche spécifique devait être remplie pour chaque ordonnance comportant un AS au cours d'une semaine d'étude.

Résultats

opinion des pharmaciens	2001	2002	2003	2004
nombre de pharmacies ayant participé : n (%)	119 (23,2)	88 (17,2)	170 (34)	139
OS et risque banalisation oui (%)	51,3	33,3	38,9	35,1
et sécurité (vs carnet souche) autant / moins (%)	57,8 / 36,7	70,9 / 26,6	65,9 / 23,4	65,7 / 23,1
meilleure prise en charge douleur aujourd'hui : (%)	65,4 28,9	86,6 46,3	96,9 50,3	90,9 36,7
si oui, due à suppression carnet à souche				
délivrance d'AS	2001	2002	2003	2004
pas de délivrance dans la semaine (%)	21	12,5	22	22,5
nombre de sujets inclus	173	147	302	229
nombre moyen /semaine/pharmacie	1,46	1,67	1,77	1,64
âge moyen (médiane, extrêmes)	58,4 (64 ; 23-94)	64,5 (66 ; 27-96)	63,6 (65,5 ; 16-99)	64,7 (66 ; 20-96)
sexe (%)	H 45,7 ; F 54,3	H 41 ; F 59	H 44,5 ; F 55,5	H 44,4 ; F 35,6
prescripteurs libéraux (%)	79,2	77,4	82,8	66,7
MG (%)	79	83,1	85,8	83,7
non-conformité (%)				
pas d'ordonnance sécurisée	6,7	3,5	4,7	3,6
posologie en chiffres	16,3	14	19,9	18,9
carré sécurité non rempli	33,7	27,8	25,8	25,9
espace dernière ligne/signature	45	42,7	47,6	38,1
spécialités les plus prescrites (%)	Skénan® 35,3 Durogésic® 33,2 Moscontin® 8 Sévrédol® 7	Skénan® 38 Durogésic® 33,1 Moscontin® 5,5 Sévrédol® 5,5	Durogésic® 35,9 Skénan® 34,2 Actiskénan® 16,2 Sévrédol® 4	Skénan® 31,8 Durogésic® 30,4 Actiskénan® 21,6 Sévrédol® 4,2
nouveaux traitements (%)	9,6	19,2	25,2	18,7
douleur calmée (%)	86	89,3	78,5	84,2
ancienneté traitement ≥ 6 mois (%)	54,4	56,8	39,4	48,2
ordonnance suspecte	-	-	2	0
morphine comme traitement substitution (% du total sulfate morphine)	8 (10)	6 (8,5)	7 (5,6)	4 (4)
(intervalle confiance 95%)	[4,3-19,7%]	[3,1-18%]	[2,2 – 11,5%]	[1,1– 10%]

Indications (nouvelle question introduite en 2004). Précisées dans 59% des cas, les indications sont majoritairement cancérologiques (64%), rhumatologiques (23%), neurologiques (7%), digestives (3%) et diverses (3%)

Commentaires de la Commission

Un membre s'interroge sur les modalités d'évaluation par les pharmaciens de la diminution de la douleur chez les patients traités. L'expérience du pharmacien et les relations privilégiées qu'il peut avoir avec ses patients permettent facilement de nouer le dialogue et d'estimer l'efficacité du traitement antalgique.

Enfin, il est précisé que les départements d'Outre-Mer ne participent pas à ces enquêtes en raison de la difficulté d'y recruter des professionnels de santé volontaires pour ce type d'enquête.

4. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DE L'AYAHUASCA : MISE A JOUR DES DONNÉES

L'Afssaps par le biais du réseau des CEIP, exerce depuis plusieurs années, une surveillance particulière sur la consommation de l'Ayahuasca en France.

L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de l'Ayahuasca a fait l'objet d'une présentation à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 19 avril 2001.

Suite à un « bruit ambiant » et à l'envoi à l'Unité stupéfiants et psychotropes de plusieurs courriers concernant des affaires judiciaires en cours, une mise à jour de l'enquête sur l'Ayahuasca a été réalisée par le CEIP de Bordeaux.

Dans ce cadre, une représentante de la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (MIVILUDES) intervient pour présenter cette structure ainsi que l'utilisation de l'ayahuasca dans les mouvements sectaires.

En préambule à ces interventions, le président de la CNSP rappelle l'obligation des participants à respecter la confidentialité des débats et demande aux membres de déclarer, le cas échéant, l'existence de conflits d'intérêts sur ce sujet. Le représentant de la MILDT a également souligné l'importance de la confidentialité des débats.

Un des membres de la Commission déclare avoir été convoqué par un juge d'instruction dans le cadre d'une enquête en qualité d'expert technique. Il assure n'avoir aucun lien d'intérêt avec les mouvements utilisant l'ayahuasca.

❑ Présentation du CEIP de Bordeaux.

1.Rappels

L'appellation Ayahuasca désigne à la fois :

- 1) une liane géante, *Banisteriopsis caapi*, de la famille des Malpighiaceae ;
- 2) une boisson, obtenue par macération (à chaud ou à froid, selon les pays et les usages) de différentes plantes, notamment :
 - *B. caapi* qui est parfois remplacée, en particulier en dehors d'une utilisation traditionnelle par *Peganum harmala* (Rue syrienne ; famille des Zyophyllaceae)
 - *Psychotria viridis* (Brésil, Pérou, Equateur) ou *Diplopterys cabrerana* ou *Banisteriopsis rusbyana* (Equateur, Colombie) ou *Mimosa hostilis* (Brésil).

Banisteriopsis caapi contient des alcaloïdes de la famille des β -carboline, notamment de l'harmine et de la tétrahydroharmine (THH), en moindre quantité de l'harmaline, des traces d'harmol et d'harmalol. *Peganum harmala* contient également de l'harmine et de l'harmaline, en plus forte proportion que *B. caapi*.

Psychotria viridis, *Diplopterys cabrerana*, *Banisteriopsis rusbyana*, *Mimosa hostilis* contiennent de la N,N-diméthyltryptamine (DMT).

En fonction de la préparation d'ayahuasca (préparateur, âge de la plante, etc.), la teneur en alcaloïdes peut être différente. L'analyse de plusieurs échantillons recueillis auprès de shamans péruviens a notamment permis de déterminer la composition standard en alcaloïdes de la préparation type d'ayahuasca : elle contiendrait environ 69% d'harmine, 26% de THH, 4,6% d'harmaline et 6,1% de DMT.

2. Pharmacologie et toxicologie

2.1. β -carbolines

L'harmine, l'harmaline et, à un moindre degré la THH, sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) qui interviendraient au niveau central en bloquant la monoamine oxydase A (IMAO-A) cérébrale et en inhibant faiblement la recapture de la sérotonine.

Ces alcaloïdes peuvent entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements).

Chez l'Animal (Souris), l'harmine a un effet comportemental propre sur la réactivité, la posture, la mobilité et l'équilibre. Elle induit également des tremblements et des mouvements tonico-cloniques. Ces effets sont potentialisés par la DMT.

2.2. DMT

La DMT est proche de la sérotonine et est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A/2C} du système nerveux central (comme le LSD ou la mescaline).

Chez l'Homme, après administration parentérale, la DMT entraîne des modifications de la perception, des hallucinations, de courte durée. La DMT a également des effets sur le système nerveux autonome : augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la température rectale, mydriase.

2.3. Ayahuasca

Des études récentes, financées par la secte néo-chrétienne l'Uniao do Vegetal (UDV), ont été menées en Argentine, aux Etats-Unis, en Finlande et en Espagne auprès d'adeptes de l'UDV consommant de l'ayahuasca deux fois par mois depuis plus de dix ans (Callaway *et al*) ou chez des expérimentateurs de substances hallucinogènes (Riba *et al*).

L'ayahuasca administré dans ces études se présentait, soit sous forme de boisson préparée par des « maîtres » d'UDV (Callaway *et al*), soit sous forme de gélule (Riba *et al*). Un contrôle et une analyse qualitative et quantitative en alcaloïdes de ces préparations étaient effectués.

Ces études montrent que l'effet hallucinogène de l'ayahuasca est moins intense que celui entraîné par l'administration par voie intra-veineuse de DMT mais dure plus longtemps. De plus, les effets subjectifs sont parallèles aux concentrations plasmatiques de DMT.

3. Pharmacocinétique

Quelques paramètres pharmacocinétiques, issus de l'étude de Riba *et al*, sont repris dans le tableau ci-dessous. Les valeurs indiquées sont des moyennes. Entre parenthèses figurent les déviations standards pour C_{max} et t_{1/2} et les amplitudes pour T_{max}.

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
Faible dose			
DMT	12,14 (9,09)	1,5 (1-2,5)	1,07 (0,58)
harmaline	2,48 (1,28)	1,5 (1-3)	2,01 (0,56)
THH	23,06 (11,45)	2,5 (1,5-3)	4,78 (3,45)
harmol	10,95 (6,04)	1,5 (1-2,5)	1,64 (0,29)
harmalol	6,74 (3,52)	2,5 (1-4)	30,33 (20,53)
Forte dose			
DMT	17,44 (10,49)	1,5 (1-4)	1,06 (0,77)
harmaline	4,32 (2,43)	2 (1->4)	1,95 (0,81)
THH	39,40 (20,63)	3 (1,5-6)	4,68 (1,52)
harmol	17,57 (7,72)	2 (1-3)	1,49 (0,28)
harmalol	9,59 (4,17)	2,75 (1,5-4)	48,64 (77,09)

(adapté de Riba *et al*, 2003)

4. Utilisations

4.1. Utilisation traditionnelle

L'ayahuasca est utilisé depuis des siècles dans tout le bassin amazonien (Pérou, Equateur, Colombie, Bolivie, Brésil) et dans le delta de l'Orénoque par les shamans, dans le cadre de pratiques religieuses, initiatiques et thérapeutiques.

4.2. Utilisation par les sectes néo-chrétiennes

L'utilisation de l'ayahuasca s'est répandue depuis le début du XXe siècle (vers les années 1930) à une grande partie de l'Amérique du Sud, notamment à partir de mouvements religieux néo-chrétiens brésiliens comme Santo Daime (Daime désignant l'ayahuasca qui sert de sacrement) ou Uniao do Vegetal (ou UDV ou Herbal Union). Santo Daime a des adeptes en Europe, en particulier aux Pays-Bas, en Espagne, en France, ainsi qu'au Japon.

Santo Daime et Uniao do Vegetal sont les deux principaux courants syncrétiques, les plus connus, parmi de très nombreuses sectes utilisant l'ayahuasca comme sacrement.

4.3. Autres utilisations

✓ « Festive »

Une utilisation festive d'ayahuasca semble s'être répandue aux Etats-Unis. Cette utilisation a déjà été décrite en France mais semble un phénomène rare.

✓ « Tourisme ayahuasca »

Ce tourisme existe même s'il est difficile à quantifier. Il serait surtout pratiqué par des Etats-Uniens. Plusieurs tours-opérateurs proposent des « stages-ayahuasca » dans différents pays.

Des séminaires avec des shamans amazoniens se déroulent occasionnellement en France, en particulier en été dans le Sud.

Des stages pour des adolescents ou de jeunes adultes sont également organisés au Pérou (Centre Takiwasi « La maison qui chante »).

✓ « Thérapeutique »

L'utilisation de l'ayahuasca s'est également développée hors de son cadre traditionnel dans la mouvance des « ethnomédicaments hallucinogènes » en psychiatrie et/ou pour le traitement de la dépendance à diverses substances. C'est notamment le cas au centre Takawasi à Tarapoto (Pérou) dirigé par un « médecin » français initié au chamanisme et à la médecine traditionnelle.

Des cas d'utilisation régulière d'ayahuasca, qui auraient permis à des adeptes de sectes néo-chrétiennes, de cesser toute consommation de substances toxicomanogènes, (alcool, héroïne, cocaïne) ont également été décrits.

Cependant, les résultats de ces « traitements » n'ont jamais été évalués.

✓ « Psychospirituelle »

Un article récent (Balikova, 2002) décrit une série d'intoxications collectives, survenue à Prague en juin 2001. Une réunion rassemblant plus de 30 participants pour une séance d'« autohypnose des guérisseurs de la forêt » était annoncée comme un « exercice de pensée lucide à l'aide de substances psycho-actives d'Amazonie ». Les participants ont ingéré, entre 11 et 12h, 100 à 200 ml d'une tisane préparée avec des plantes d'Amérique du Sud dénommée « ikitos » ou « toe ». Tous les malades intoxiqués ont guéri, après ventilation assistée pour les cas les plus graves.

Un échantillon de la tisane ingérée a été recueilli ; des échantillons de sang, d'urines, de liquide de lavage gastrique, provenant de 28 malades hospitalisés dans 5 hôpitaux ont été analysés par l'auteur, toxicologue à l'hôpital universitaire de Prague.

L'analyse des échantillons a montré la présence d'atropine, d'harmine et de scopolamine dans la tisane et dans le liquide de lavage gastrique, d'atropine et de scopolamine dans les urines.

Parmi 21 échantillons de sang, l'atropine a été retrouvée dans tous, la scopolamine dans 12 et l'harmine dans 8.

L'absence de DMT parmi les alcaloïdes identifiés est peu en faveur de « vrai » ayahuasca. En revanche, le contexte d'utilisation et la présence d'harmine peuvent laisser planer un doute quant à un « faux » ayahuasca.

5. Nature et importance des problèmes de santé publique

5.1. Données des CEIP

✓ CEIP de Paris

- Un cas de soumission chimique avec une possible utilisation d'ayahuasca a été rapporté en 2002. Il s'agit d'un homme

L'immunochimie sanguine était négative. immunochimie urinaire a révélé la présence de THC et de THC acide. La chromatographie gazeuse couplée à la spectrographie de masse a mis en évidence de l'harmine, de la nicotine, de la cotinine et de la caféine dans les urines.

- Trois cas de consommation ont été signalés :
 - en 2003, un homme consulte pour relater son expérience après une prise unique de mapacho. Il consomme de l'iboga depuis un an et a pris de l'ayahuasca 5 fois en 6 mois.
 - en 2004, un homme a consommé de l'ayahuasca 3 à 4 ans plus tôt au . Il dit en garder un mauvais souvenir mais ne souhaite pas en parler davantage.
 - en 2004, une femme a consommé de l'ayahuasca une fois à l'âge de 20 ans

✓ CEIP de Bordeaux

- En 2000, un possible cas de soumission chimique, probablement dans le cadre de pratiques sectaires, a été rapporté.
- En 2002, une femme a consommé de l'ayahuasca à 2 reprises. Après la seconde prise, elle a ressenti un malaise intense, avec une probable perte de connaissance, suivi d'hallucinations persistantes pendant une semaine. Trois semaines plus tard, des sensations de dépersonnalisation, des idées paranoïdes, des hallucinations auditives, de l'anxiété et des cauchemars sont apparus et ont duré 4 à 5 semaines. Ces effets ont contraint cette femme a arrêté son activité professionnelle pendant 7 mois.

✓ CEIP de Grenoble

Une femme a maigri de 15 kg alors qu'elle participait à la prise d'ayahuasca tous les 15 jours. Elle a accouché en août 2004 d'un nouveau-né en bonne santé apparente (aucune exploration n'a été effectuée).

5.2. Données de l'OFDT

✓ Trend 2003

Deux sites mentionnent l'ayahuasca : La Réunion et Toulouse.

A La Réunion, la consommation semble anecdotique.

À Toulouse, les observateurs font état d'un usage aussi bien de la forme « végétale » que « synthétique ». Les usagers concernés sont des personnes recherchant la consommation de produits hallucinogènes, qui fréquenteraient parfois les manifestations festives du courant musical « trance » et parfois des établissements festifs commerciaux de nuit.

Il semblerait que le mouvement ait pris un peu d'importance au cours de l'été.

Les appellations données à cette substance sur le site toulousain sont « DMT », « 5-MeO-DMT », « 5meo », « foxy », « foxy-méthoxy », « DMT végétal », « DMT synthétique ». Il pourrait s'agir de produits de synthèse et non d'ayahuasca.

✓ Trend 2004

Il semblerait que de l'ayahuasca ait été disponible une fois, en août 2002, au cours d'une fête rassemblant plus de 2000 personnes en Gironde.

5.3. Données de la police et des douanes

Les douanes ne font état d'aucune saisie en 2002-2003. Il existerait cependant un trafic par voie postale en provenance du Pérou et à destination de la France (saisies en 2002 dans les centres de tri postaux péruviens).

Les services de police ne possèdent aucune donnée récente (l'ayahuasca n'est pas indexé dans la base de données).

5.4. Autres

Des courriers émanant de particuliers, d'avocats et d'un juge d'instruction ont été adressés à l'Unité stupéfiants et psychotropes de l'Affsaps afin de demander des extraits des procès-verbaux des réunions de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes relatives à l'ayahuasca.

Un film *L'ayahuasca, le serpent et moi*, décrit la quête d'un jeune français se rendant au Pérou, notamment au centre Takiwasi, à la rencontre de l'ayahuasca.

Enfin, un article pour la revue *La Recherche* est en cours de préparation.

□ Présentation de la MIVILUDES

Suite à un rapport d'une commission d'enquête parlementaire sur les sectes, l'Observatoire interministériel sur les sectes a été créé en 1996. En 1998, lui succède la Mission interministérielle de lutte contre les sectes (MILS), puis en 2002, la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (MIVILUDES), instituée auprès du Premier Ministre.

Il n'existe pas de définition juridique de la secte ou de la dérive sectaire mais quelques caractéristiques peuvent être esquissées :

- un mouvement sectaire est une structure exclusive ;
- il affiche des objectifs religieux ou autres ;
- il se présente sous forme d'une association, d'un organisme de formation professionnelle. Ce peut également être un psychothérapeute ;
- il pratique l'exploitation financière et économique, la mise sous dépendance psychologique, utilise la faiblesse chronique ou passagère des personnes ;
- c'est un mouvement ou micro-mouvement au fonctionnement clandestin, une « cellule dormante » organisée, mais non visible ;
- l'organisation financière est construite et remaniée régulièrement pour déjouer tout contrôle ;
- les mouvements sont stables mais évolutifs, aptes à modifier leurs têtes de réseaux, leurs appellations, leur implantation géographique ;
- éducation, santé, formation professionnelle sont les sphères de prédilection, mais les « lieux de relégation » : protection judiciaire de la jeunesse, aide sociale à l'enfance, personnes âgées, handicap, intéressent également les mouvements sectaires ;
- recherche de respectabilité.

Du fait de l'organisation et des lieux d'ancrage des mouvements sectaires, les méthodes d'action de lutte et de vigilance nécessitent de mettre en œuvre plusieurs logiques. Aussi, la MIVILUDES est une structure interdisciplinaire agissant en partenariat avec la Police, la Justice, l'Education nationale et le Ministère de la Santé, par exemple.

L'intérêt des mouvements sectaires pour les drogues et les toxicomanies peut s'expliquer, entre autres raisons, par les politiques publiques de prise en charge (subventions aux organismes qui accueillent les toxicomanes). L'hébergement entraîne une emprise sur des jeunes et permet une influence sur leur entourage familial.

La promotion et la consommation d'ayahuasca reposent sur des appuis associatifs qui affichent des objectifs ou des projets axés sur la psychiatrie, la « dimension spirituelle », « l'existence », « l'intégration somatique ». Ces diverses associations se dissolvent et se succèdent pour échapper à l'observation. Elles proposent des stages et des formations qui se déroulent dans les Alpes-Maritimes, en Ardèche, dans la baie d'Arcachon, en Charente, dans les Pyrénées-atlantiques et en Suisse. Ce réseau associatif est en contact avec le centre TAKIWASI (Pérou). Ainsi, une psychothérapeute, fréquentant des communautés religieuses, met les jeunes sous emprise par un traitement psychiatrique, des ponctions financières, etc. Elle est liée à un psychiatre hospitalier et à un médecin organisant des stages au Pérou, .

La représentante de la MIVILUDES a également relaté le cheminement de 3 personnes, victimes du réseau associatif.

Propositions de la Commission

L'ayahuasca, de par sa composition, a des effets psychoactifs (hallucinogènes) et possède un potentiel d'abus et de dépendance évident. Il est de plus neurotoxique chez l'Animal et entraîne des effets somatiques importants.

En outre, son utilisation dans un cadre sectaire en fait un produit particulièrement sensible.

Tous ces éléments permettent de proposer de lui appliquer des mesures de contrôle plus strictes, en particulier un classement sur la liste des stupéfiants. Toutefois, la composition quantitative de la boisson ayahuasca n'étant pas définie, il est proposé le classement :

- d'une part, des substances entrant dans la composition de l'ayahuasca : harmine, harmaline, THH, harmol et harmalol, la DMT étant déjà sur la liste des stupéfiants ;
- d'autre part, des plantes suivantes : *Banisteriopsis caapi*, *Peganum harmala*, *Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana*, *Mimosa hostilis*, *Banisteriopsis rusbyana*.

Commentaires de la Commission

- Le psychiatre hospitalier cité ci-dessus a été condamné pour faute professionnelle suite à l'instruction d'une plainte déposée par l'Ordre des médecins mais a été amnistié en vertu de la loi d'amnistie présidentielle de mai 2002.
- Un membre de la commission signale l'intervention dans le cadre du 4^{ème} congrès de la Société d'étude et traitement de la douleur (SETD). Il rapporte la sympathie et l'intérêt qu'il a suscité dans l'auditoire composé de médecins et de spécialistes de la douleur. Lors de ce congrès, le a attaqué directement l' Afssaps et la MILDT, les accusant de l'empêcher d'exercer son activité. L'absence de classement comme stupéfiants des substances utilisées dans les « protocoles » établis par ce médecin a permis de semer le doute dans l'auditoire. Dans ce contexte, il a été souhaité que l' Afssaps, partenaire de ce congrès, adresse un courrier à la SETD afin de l'informer de ces éléments.

- Le représentant de la MILDT souligne que l'on retrouve le même schéma qu'avec l'iboga présenté comme permettant le sevrage de l'héroïne.
- En réponse à l'inquiétude de certains membres, l'Administration confirme que les principes actifs qu'il est proposé de classer comme stupéfiants ne sont pas retrouvés dans des plantes communes ou des préparations courantes en France.
- D'autres s'inquiètent de l'effet du classement sur les pratiques ancestrales reconnues, notamment dans le bassin amazonien. Il est alors rappelé par l'Administration que l'inscription des plantes et principes actifs proposés à l'annexe IV de l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants a uniquement une portée nationale.

Avis de la Commission

La Commission est favorable :

- ✓ à l'unanimité (21 voix pour, 0 voix contre) à l'inscription des plantes suivantes sur la liste des stupéfiants :
 - *Banisteriopsis caapi,*
 - *Peganum harmala,*
 - *Psychotria viridis,*
 - *Diplopterys cabrerana,*
 - *Mimosa hostilis,*
 - *Banisteriopsis rusbyana.*
- ✓ à l'inscription des substances suivantes sur la liste des stupéfiants (15 voix pour, 1 voix contre et 5 abstentions) :
 - **harmine,**
 - **harmaline,**
 - **tétrahydroharmine (THH),**
 - **harmol,**
 - **harmalol.**

6. QUESTIONS DIVERSES

❑ **Conférence de consensus sur les traitements de substitution (Lyon, 23-24 juin 2004)**

La Fédération française d'addictologie, avec la participation de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) et de l'Afssaps et le soutien du Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, a organisé une Conférence de consensus sur les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés, à Lyon les 23 et 24 juin 2004.

Les conclusions du jury confirment l'intérêt majeur des traitements de substitution dans la prise en charge de la dépendance des opiacés. Néanmoins, ce bilan positif doit être nuancé. La difficulté d'accès de ces traitements, en particulier par les patients les plus précaires, ainsi que la distribution disparate de la méthadone sur le territoire national, persistent. La large utilisation du Subutex® (buprénorphine) est, par ailleurs, à l'origine d'abus et d'usage détourné (injection, « sniff », trafic, etc).

Face à ce constat, le jury a émis une série de recommandations, rendues publiques par l'ANAES en septembre 2004.

La collaboration entre les professionnels de santé doit être améliorée, notamment en renforçant le trinôme médecin-pharmacien-patient et en privilégiant le travail en réseau.

L'accès aux traitements de substitution doit être également élargi, en harmonisant les cadres d'utilisation des deux médicaments actuellement disponibles et en développant des CSST (Centre spécialisé de soins aux toxicomanes) dans chaque département.

Le jury propose également de revoir la présentation des médicaments de substitution en améliorant leurs conditionnements et leurs formes galéniques (dosages et conditionnements plus adaptés pour la méthadone afin d'en faciliter l'adaptation posologique et de faciliter son stockage, formes galéniques empêchant l'injection de buprénorphine et formes injectables pour les toxicomanes les plus réticents à abandonner l'injection).

Ces recommandations sont convergentes avec les recommandations pour la pratique clinique « Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés » élaborées par l'ANAES et rendues publiques en juin 2004.

L'ensemble de ces recommandations est disponible sur le site Internet de l'ANAES, www.anaes.fr (rubrique « Publications, Alcoologie/Addictologie »).

❑ **Décret rétrocession**

Le Ministère de la santé et de la protection sociale a publié le 16 juin 2004 le décret rétrocession modifiant le régime de la prescription restreinte et organisant la vente au public de médicaments par les établissements de santé. Ce décret prévoit une liste positive de médicaments rétrocédables.

A l'occasion de l'examen du futur statut des spécialités jusqu'alors réservées à l'usage hospitalier, la Commission s'était prononcée en faveur du maintien dans la réserve hospitalière de la kétamine, du fentanyl et du sufentanil, rendant impossible leur rétrocession.

Devant l'opposition des sociétés savantes de lutte contre la douleur, la DHOS va diffuser une circulaire permettant la rétrocession de certaines spécialités, dont celles contenant de la kétamine, du fentanyl et du sufentanil, et ce, afin d'assurer la continuité des traitements chez les patients déjà traités par ces produits dans ces indications. Ces mesures transitoires permettront d'attendre des mesures de « fond » comme l'identification des centres de la douleur et la mise en place d'essais cliniques afin de valider ces indications.

Toutefois, un membre signale qu'un programme hospitalier de recherche clinique sur le traitement de la douleur va être développé.

❑ **Alerte « cristalline » (mélange Cocaïne/atropine)**

La Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) du Nord Pas de Calais a signalé le 8 décembre 2004 six cas de troubles psychiques chez des toxicomanes. Après analyse d'un échantillon de poudre, il a été mis en évidence un fort taux de cocaïne (environ 60%), un fort taux d'atropine (environ 30%), ainsi que de la phénacétine et de la procaïne. Ce produit serait dénommé « cristalline ».

La suspicion d'une intoxication par de l'atropine nécessitant une aide médicale rapide, la Direction générale de la santé (DGS) a émis un communiqué de presse le 17 décembre dernier attirant l'attention des toxicomanes susceptibles de consommer ce type de poudre sur sa particulière dangerosité.

L'atropine est un produit pouvant entraîner à fortes doses une accélération du rythme cardiaque, une confusion mentale et des hallucinations, voire un coma avec dépression respiratoire.

Au total, au 7 janvier 2005, dix neuf cas ont été déclarés en France. Devant l'augmentation du nombre de cas, la DGS a émis un nouveau communiqué de presse le 11 janvier 2005.

Il est à noter que des cas d'intoxications similaires ont également récemment été signalés aux Pays-Bas, en Italie et en Belgique.

❑ **Bupropion**

Le bupropion ne figure pas sur la liste internationale 2005 des substances dopantes interdites. Cependant, il est inclus dans le programme de surveillance des compétitions en 2005.

❑ **Point sur le remboursement des frais de transport**

A la demande de la Direction générale de l'Afssaps, une nouvelle procédure concernant le circuit et les modalités de remboursement des frais de transport des experts va être mise en place. Elle a pour objectifs de :

- simplifier les modalités de remboursement (les experts n'auront plus qu'un interlocuteur unique et pourront choisir une prise en charge directe de leurs billets par l'Afssaps),
- réduire les délais de remboursement.

La séance est levée à 13 heures 15.

La prochaine réunion de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes aura lieu le 24 février 2005 à 9h15.