

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 92^{ème} réunion du 21 avril 2011
Adopté à la réunion du 16 juin 2011*

LISTE DES PARTICIPANTS.....	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. QUORUM	3
3. LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
4. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 17 FEVRIER 2011	4
5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DU STABLON® (TIANEPTINE).....	5
6. POINT REGLEMENTAIRE ET MISE A JOUR DES DONNEES SUR L'ABUS ET L'USAGE DETOURNE DES POPPERS.....	17
7. POINT REGLEMENTAIRE ET MISE A JOUR DES DONNEES SUR L'ABUS ET L'USAGE DETOURNE DE LA GBL ET DU 1,4 BUTANEDIOL.....	23
8. ENQUETE OPEMA : DONNEES 2010.....	28
9. QUESTIONS DIVERSES : PRINCIPE DU CLASSEMENT GENERIQUE DES NOUVELLES DROGUES DE SYNTHESE.	29

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

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

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

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

M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

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

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

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

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

M. DE HARO, représentant le réseau de Toxicovigilance,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. THIRION (Vice-Président),
- M. BORDET (membre titulaire présent pour les points 6 et 7), Mme DEBRUYNE (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire), Mme GIBAJA (membre suppléant n'ayant pas de voix délibérative sauf pour le point 4), M. QUESTEL (membre suppléant),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. KARILA (membre titulaire), M. MAGNIN (membre titulaire), M. POLOMENI (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. SERRIE (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : Mme AVRIL (membre titulaire),

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 4 :

Mme GIBAJA (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nancy)

M. COLLIN (Afssaps)

Les représentants des Laboratoires Servier

Dans le cadre du point 5 :

Mme MICALIEFF-ROLL (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Marseille)

Dans le cadre du point 6 :

Mme HARAMBURU (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Bordeaux)

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

M. COLLIN, M. LUCAS, Mme MESSINA, Mme RICHARD, Mme STIRNWEISS.

ÉTAIENT EXCUSÉS

Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

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

Mme SIBENALER, représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques,

M. VALETTE-VALLA, représentant le Directeur des Affaires Criminelles et des Grâces,

M. CARON, Président de la Commission nationale de pharmacovigilance,

M. QUENEAU, représentant de l'Académie de médecine

M. BAILLY, M. BEAUVÉRIE, M. DELILE, M. DONNADIEU, M. GAULIER, Mme JOLLIET, M. LAQUEILLE, M.

PEPIN, Mme THEVENOT, Mme LASSALE.

ÉTAIENT ABSENTS

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

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

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Deux situations de conflits d'intérêts concernant le point 5 de l'ordre du jour (Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du Stablon®) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance. Ainsi, n'étaient pas présents lors de ce point M. Bordet, en raison de son activité pour le laboratoire Servier en qualité d'investigateur principal dans le cadre de l'évaluation d'un agent neuroprotecteur, et M. Queneau dont un membre de sa famille travaille chez Servier.

2. QUORUM

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

3. LISTE DES ABREVIATIONS

AM	Assurance maladie
CAPTV	Centre Antipoison et de toxicovigilance
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
OSIAP	Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur utilisation médicamenteuse

4. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 17 FEVRIER 2011

Le compte-rendu de la réunion du 17 février 2011 est adopté sous réserve des modifications suivantes :

- Page 8, paragraphe «3- Les excipients des différentes formes et leur toxicité » : supprimer le texte suivant : « Butylhydroxyanisole : irritant pour les yeux, la peau et les muqueuses. Il entraîne un risque de dépigmentation et d'urticaire de contact. » ;
- Page 11, paragraphe « 2- Caractéristiques démographiques des patients » : remplacer la phrase suivante « Les hommes sont plus âgés que les femmes (37.3±8.8 ans vs. 35.2±8.8 ans, respectivement), et sont moins bénéficiaires de la CMU-complémentaire que les femmes (35.8% vs. 47.4%). » par «Les hommes sont significativement plus âgés que les femmes (respectivement 37.3±8.8 ans vs. 35.2±8.8 ans, $p<0,005$), et sont moins bénéficiaires de la CMU-complémentaire que les femmes (35.8% vs. 47.4%).

5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DU STABLON® (TIANEPTINE)

La spécialité STABLON® (tianeptine) est inscrite sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée par l'Afssaps.

En janvier 2011, le laboratoire Servier a informé l'Afssaps du retrait de l'AMM du STABLON® (tianeptine) en Georgie et l'inscription de la tianeptine sur la liste des psychotropes dans plusieurs pays de l'Est (Russie, Ukraine et Arménie) en raison de son utilisation détournée par des toxicomanes (injection intraveineuse).

Dans ce contexte, il a été demandé au CEIP de Nancy de faire une actualisation de l'enquête d'addictovigilance couvrant la période 2006/10. Cette enquête a été complétée par une analyse des données 2006/10 de l'Assurance maladie à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB).

1 : Actualisation de l'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance du STABLON® (tianeptine) (CEIP de Nancy)

La tianeptine est un antidépresseur inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine (à l'opposé des antidépresseurs sérotoninergiques). Son indication unique mentionnée dans le RCP est « épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ». La posologie recommandée est de 1 comprimé de 12,5 mg trois fois par jour, au début des principaux repas.

A la demande de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP)¹, le RCP avait été modifié le 18 janvier 2007 pour les rubriques 4.4 (Mises en garde), 4.8 (Effets indésirables) et 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques). Ces modifications ont fait suite au rapport du CEIP de Nancy réalisé en 2005 et ont porté principalement sur une mise en garde en cas d'antécédents de pharmacodépendance ou d'alcoolisme, en particulier chez les sujets de moins de 50 ans, avec un risque d'installation d'une dépendance en cas d'utilisation prolongée et à fortes doses. En effet, ce rapport indiquait une fréquence des cas d'abus et de pharmacodépendance estimée entre 1 et 3 pour 1000 patients traités, la majorité des sujets surconsommant STABLON® ayant moins de 40 ans et de sexe féminin dans les 2/3 des cas. L'Afssaps avait également demandé au laboratoire de documenter les effets immédiats de la tianeptine et de réaliser des études de sensibilisation croisée.

I. Résultats des études menées par le laboratoire : pouvoir discriminant de la tianeptine et effet psychostimulant

L'Afssaps a demandé en 2006 au laboratoire Servier d'effectuer des études complémentaires afin d'évaluer le potentiel de dépendance de la tianeptine. Les résultats de ces deux études sont présentés ci-après (paragraphe 2 : présentation du laboratoire).

II. Epidémiologie de l'abus

A. Analyse des chiffres de ventes

Les chiffres de vente en France diminuent depuis 2006 (- 10% entre 2006 et 2009).

B. Epidémiologie de l'abus : signalements en France auprès des CEIP, des CRPV et du service de pharmacovigilance du laboratoire Servier

Quarante-cinq observations d'abus ont été collectées dans la période 2006/10 :

- 31 cas d'abus issus des laboratoires Servier,
- 20 cas d'abus issus du réseau des CEIP,
- 14 cas d'abus du réseau des CRPV.

- Répartition des cas d'abus selon l'âge

	Nombre	%
20-29 ans	4	9,3%
30-39 ans	14	32,6%
40-49 ans	17	39,5%
50-59 ans	6	13,9%
=>60 ans	2	4,7%
Non renseigné	2	
TOTAL	45	100 %

¹ Séance du 30 juin 2005

La classe d'âge majoritaire est celle des 30-49 ans.

- Répartition des cas d'abus selon le sexe et l'âge

	Hommes	%	Femmes	%
20-29 ans	1	6,2%	3	11,1%
30-39 ans	5	31,2%	9	33,3%
40-49 ans	8	50,0%	9	33,3%
50-59 ans	2	12,5%	4	14,8%
=>60 ans	0	0%	2	7,4%
Non renseigné=2				
TOTAL	16	100,00%	27	100,00%

Ainsi, ce groupe est constitué de 27 femmes et de 16 hommes (1 cas où le sexe n'est pas renseigné et 2 cas où l'âge n'est pas renseigné) soit 61,4% de femmes et 38,6% d'hommes.

Les sujets qui abusent sont des sujets plutôt jeunes et surtout des femmes.

- Répartition des cas d'abus selon la quantité quotidienne maximale de tianeptine consommée par patient (en comprimés)

La quantité de comprimés consommés est renseignée pour la totalité des cas d'abus. Le nombre maximum de comprimés consommés quotidiennement varie entre une dose à peine suprathérapeutique (4 comprimés à 6 comprimés soit 2 fois la dose maximale de l'AMM) et une dose de plus de 130 fois la dose maximale recommandée (400 comprimés).

Environ 22% des patients consomment 2 à 4 fois la dose maximale journalière recommandée (soit 6 à 12 cp/j). Dix-huit pour cent consomment 10 fois la dose recommandée (soit 1 boîte/jour), et 18% des patients consomment entre 13 et 20 fois la dose maximale (soit entre environ 1,5 et 2 boîtes/jour); enfin 3 patients consomment 3 boîtes par jour, 4 patients consomment 3,5 à 4 boîtes par jour et 3 patients consomment entre 4,5 et 6 boîtes de STABLON® par jour. Deux patients consomment des doses extrêmes de 360 et 400 comprimés par jour soit plus de 13 boîtes de tianeptine.

Comme constaté lors de la précédente enquête, les patients qui abusent de la tianeptine abusent souvent d'un nombre de comprimés multiples de 30 (multiple d'une boîte).

- Motif de l'abus

Le motif d'abus est renseigné pour seulement 6 des 45 cas d'abus signalés. Ces motifs sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Sexe	Age	Nb de cp/j	Motif d'abus
M	48	30	effet « speed » au travail
M	50	23	effet anxiolytique
F	41	180	effet planant avant le sommeil*
F	32	122	effets psychogènes et courage pour voir des gens
F	40	10 à 6	avoir moins d'angoisse et se sentir mieux
F	21	100	effet stimulant, perte de poids

* a priori motif décrit pour des abus antérieurs de Mogadon® et d'Imovane® avant la prise de STABLON®

- Durée de l'abus

Cette durée est connue pour 30 des 45 cas signalés.

Durée de l'abus	Nombre de patients
< 6 mois*	5
6 mois à 1 an	6
1 à 2 ans	7
2 à 4 ans	6
6 ans	1
8 ans	1
10 ans	2
> 10 ans	2

* dont 1 cas < 1 mois

On note que pour un peu plus de 36% des patients pour lesquels la durée de l'abus est connue, cette durée est égale ou inférieure à 1 an. Cette durée, quant elle est connue, est de 1 à 2 ans pour un peu plus de 23% des patients ; elle est pour 20% des cas de 2 à 4 ans.

Enfin, pour un peu plus de 13% des cas, la durée d'abus est égale ou supérieure à 10 ans.

– *Effets indésirables*

Des effets indésirables, autres que des symptômes de sevrage, ont été rapportés pour 7 patients (4 femmes et 3 hommes). Pour 5 patients il est précisé que la surconsommation n'a pas entraîné l'apparition d'effets indésirables.

Les effets décrits sont : céphalées, ralentissement, manque d'efficacité, constipation, insomnie, euphorie, tachycardie et mydriase.

– *Syndrome et symptômes de sevrage*

Un syndrome de sevrage a été rapporté pour 12 des 45 patients ayant fait l'objet d'un signalement. Plusieurs symptômes ont pu être indiqués pour un même patient. Pour 1 de ces patients, les signes de sevrage ne sont pas indiqués. Trois de ces patients ont ressenti ces symptômes pendant leur récent sevrage hospitalier et deux de ces patients avaient ressenti ces symptômes lors de précédents sevrages hospitaliers.

Le détail des symptômes de sevrage est donné dans le tableau ci-dessous :

Symptômes de sevrage	Nombre de patients
Douleurs, courbatures	7
Anxiété, angoisse	6
Tremblements	5
Convulsions	2
Céphalées	2
Insomnie	2

Les signes les plus fréquemment retrouvés sont des douleurs, une anxiété et des tremblements. Ont été citées une seule fois : rhinorrhée, somnolence, paresthésies, nausées, mydriase, sensation de brûlures, absences et sécheresse buccale.

– *Hospitalisation pour sevrage*

Parmi les 45 observations, il y a 23 observations de tentatives de réduction ou d'arrêt de prises excessives de tianeptine, dont 13 ont fait l'objet d'une hospitalisation. Pour 2 observations, le patient a, par le passé, tenté sans succès de se sevrer de la tianeptine.

Parmi les 13 patients hospitalisés pour sevrage, 4 d'entre eux ont déjà tenté un voire plusieurs sevrages hospitaliers sans succès ou avec rechute. Pour l'une d'elles, on relève jusqu'à 11 précédentes hospitalisations.

– *Traitement de sevrage*

Neuf traitements pour un sevrage de tianeptine ont été précisés.

Sexe	Age	Traitement de sevrage
M	25	clonazépam
F	34	hydroxyzine, oxazépam
F	49	Diazépam
M	35	clonazépam
	32	cyamémazine, hydroxyzine, diazépam, thiocolchicoside et antalgiques
F	41	Chlorpromémazine, zopiclone, lévoméprazine, clonazépam, mépronizine
F	20	Diazépam, lévomépromazine
	48	Hydoxyzine, acide valproïque, naltrexone, acide valproïque, alimémazine, métoclopramide, tétrazépam
F		
M	48	Buprénorphine *

* il s'agit en fait d'une substitution par buprénorphine à l'arrêt de la tianeptine

Huit des 9 patients ayant bénéficié d'un traitement de sevrage ont pris au moins une benzodiazépine. Le clonazépam et le diazépam sont les plus cités. Trois patients ont été traités par ATARAX® (hydroxyzine) et deux par NOZINAN® (lévomépromazine). A noter également la prescription de neuroleptiques.

– *Antécédents psychiatriques*

Pour **16** des 45 cas (**35,5%**), il existe des antécédents psychiatriques autres que dépressifs qui sont détaillés dans le tableau ci-dessous. L'âge moyen de ces **16** patients est de **37,6** ans (âge médian = **36** ans et écart type = **9,8** ans). Presque **69%** sont des femmes.

Sexe	Age	Antécédents psychiatriques
F	54	TOC + achats compulsifs
F	20	tentative de suicide + anxiété
F	32	maniaco-dépressive
F	43	dysthymie
F	34	TOC
M	37	psychotique
F	48	tentative de suicide
M	35	névrose
F	32	anorexie
M	48	troubles de la personnalité
F	32	troubles bipolaires
F	21	boulimie
M	47	anxiété
F	47	dysthymie + troubles de la personnalité
M	31	anxiété
F	41	tentative de suicide

– *Antécédents d'abus et/ou abus concomitants*

Des abus antérieurs ou concomitants à l'abus de tianeptine sont connus pour 30 des 45 cas signalés (soit 66,6% des cas signalés). Ils concernent 21 femmes et 9 hommes. L'âge moyen est de 41,9 ans (âge médian = 41 ans, écart-type = 9,1).

Les produits d'abus associés au STABLON® simultanément ou antérieurement sont décrits dans les tableaux suivants :

Produits licites		Produits illicites	
Alcool	12	Héroïne	4
Tabagisme	8	Cocaïne	3
		Cannabis	2
		Amphétamines	1
		Drogues achetées sur le net	1

Seize patients associent abus de tianeptine et dépendance à l'alcool (12) et au tabac (8). Concernant les produits illicites, 4 patients sont connus pour des prises d'héroïne, 3 pour la cocaïne et 2 pour le cannabis. (Un même patient peut consommer plusieurs de ces substances à la fois).

– *Médicaments associés*

Médicaments

Benzodiazépines anxiolytiques	15	Hypnotiques	6
bromazépam	5	zolpidem	4
alprazolam	3	zopiclone	2
clonazépam	2		
clorazépate	2		
diazépam	1		
lorazépam	1		
prozépam	1		
nitrazépam	1		
Antalgiques codéinés	5	Amineptine	3
Divers	5		
Clarithromycine	1		
ELETRIPTAN®	1		
Oxomémazine	1		
Acide valproïque	1		
CLARADOL CAFEINE®	1		

Une prise abusive de médicaments antérieure ou associée à la prise de tianeptine est indiquée pour 20 patients. Seize de ces 20 patients surconsomment ou ont surconsommé des benzodiazépines ou apparentés. A noter que 3 patients ont surconsommé de l'amineptine. (Les patients peuvent surconsommer plusieurs spécialités).

– Nombre de prescripteurs

Quinze patients des 45 signalés (33%) pratiquent un nomadisme médical et/ou pharmaceutique. Le nombre maximum de prescripteurs connu est de 20 prescripteurs sur 1 mois ou encore 26 prescripteurs d'après les remboursements du patient sur 1 an. Le nombre maximum connu de pharmacies est de 20 pharmacies sur 1 mois ou encore de 66 d'après les remboursements du patient sur 1 an. Cinq patients sont connus pour des falsifications d'ordonnances et 1 pour vol d'ordonnances.

– Evolution des cas d'abus signalés entre 2006 et 2010

Parmi les 23 cas où un sevrage (ou une diminution récente des doses) est rapporté, 6 patients sont estimés sevrés et 6 patients ont réussi à diminuer les doses. L'abus persiste à dose identique pour 4 patients. Pour les 7 patients restants, ayant tenté de se sevrer, l'évolution est inconnue.

III. Données OSIAP (2006-mai 2010)

Vingt et une ordonnances falsifiées ont été collectées entre 2006 et 2010 (*versus* 6 entre 1991 et 1998 et 18 entre 1998 et 2004).

Les CEIP de Grenoble, Caen et Nancy ont rapporté près de 62% des OSIAP signalées sur la période 2006-2010.

La proportion d'OSIAP concernant le STABLON[®] dépasse à peine 1% (0,82%, 1,28%, 1,08% et 1,38% respectivement pour les années 2006, 2007, 2008 et 2009) et reste stable en fonction du temps.

Les patients présentant des ordonnances falsifiées sont âgés d'une cinquantaine d'années. A noter qu'en 2008, on retrouve des patients plus âgés (âge moyen = 75 ans).

Quelle que soit l'année, les ordonnances falsifiées avec du STABLON[®] sont principalement des ordonnances simples avec une part malgré tout importante d'ordonnances bizona.

Concernant le critère de suspicion de falsification il s'agissait plutôt d'une modification en 2006 et 2007. En 2008 on note une très forte augmentation d'ordonnances falsifiées avec STABLON[®] et en 2009 une nette augmentation d'ordonnances volées.

IV. Données OPPIDUM (2006 à 2009)

Parmi les 19 208 sujets inclus lors des enquêtes OPPIDUM réalisées entre 2006 et 2009, seuls 40 ont déclaré une consommation de STABLON[®] représentant 2,6% de l'ensemble des sujets consommant des antidépresseurs (N=1556). Pour 77,5% d'entre eux, ce sont des hommes dont l'âge moyen varie entre 35,4 et 40,9 ans sur la période d'étude.

Tous les sujets consomment la tianeptine par voie orale, à des doses ne dépassant pas l'AMM sauf pour 3 sujets. Seuls 6 sujets ont augmenté leur consommation sur les 6 derniers mois et 6 sujets présentent des signes de souffrance à l'arrêt. Seize sujets consomment depuis plus d'un an et 15 depuis plusieurs mois. Quatorze des 40 sujets recherchent un effet positif et tous les autres prennent STABLON[®] pour un effet correcteur.

Parmi les antidépresseurs, la tianeptine présente des indicateurs de détournement particulièrement élevés : en première position pour 3 indicateurs sur 5 (% d'abus ou de dépendance ; % de prise d'alcool concomitante, % d'obtention illégale) et en deuxième position pour l'indicateur : % de dose supérieure à celle recommandée dans l'AMM.

Parmi les 40 sujets ayant déclaré consommer du STABLON[®] de 2006 à 2009, seuls 3 en font un usage abusif et 7 en sont dépendants. Au total sur la période, ce sont donc 10 cas d'abus et de dépendance qui ont été signalés (3 en 2006, 3 en 2008 et 4 en 2009).

V. Données OPEMA (2008 et 2009)

Parmi les 1 046 sujets inclus dans les enquêtes OPEMA 1 et 2 (2008 et 2009), seuls 2 sujets consomment du STABLON[®].

Le premier sujet est une femme de 75 ans ayant des antécédents d'abus de psychotropes et qui consomme de façon abusive la tianeptine depuis 1998 avec prise concomitante d'alcool.

Le second sujet est un homme de 47 ans qui fait un usage simple de la tianeptine.

VI. Doctor Shopping Indicator (données CEIP Marseille)

Une étude a été réalisée à partir des bases de données de l'Assurance Maladie de la région Provence-Alpes-Côte-D'azur et Corse. L'ensemble des assurés ayant eu un remboursement de tianeptine pour les années 2005, Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 avril 2011

2006 et 2007 ont été inclus. Deux méthodes ont été utilisées pour évaluer l'abus de tianeptine : l'indicateur de polyprescription ou Doctor Shopping Indicator (DSI) et la méthode de classification illustrée par l'analyse factorielle.

L'indicateur de polyprescription de la tianeptine est de loin le plus élevé en comparaison à d'autres antidépresseurs (en 2005). Toutefois il diminue fortement entre 2005 et 2007 (de 2,9% à 0,78%). Cette analyse confirme donc l'existence d'un abus de tianeptine mais qui semble être en régression entre 2005 et 2007.

Une classification en 5 sous-groupes pour les consommateurs de tianeptine a été réalisée. Deux de ces sous-groupes correspondent à des patients à comportement déviant mais leurs effectifs restent très faibles (de 0,03 à 0,01% de l'ensemble des bénéficiaires d'un remboursement de STABLON® dans la population étudiée) (Rouby *et al.*, 2011).

Conclusion

Les chiffres de vente du STABLON® sont en diminution (-10% entre 2006 et 2009).

L'actualisation des données confirme l'existence de cas d'abus avec 45 cas d'abus signalés sur la période 2006-2010. Le nombre des cas d'abus signalés est moins important en 2009 et 2010 mais 6 observations ont déjà été signalées pour le 1^{er} trimestre 2011.

Les sujets qui surconsomment STABLON® sont âgés majoritairement de moins de 50 ans. Le groupe de patients qui surconsomment est composé de 61,4% de femmes.

Parmi les 45 cas signalés, 30 sujets ont des antécédents d'abus et/ou d'autres abus concomitants à celui de la tianeptine.

Malgré la modification du RCP en 2007, le profil des sujets qui surconsomment la tianeptine est semblable à celui décrit dans la précédente enquête.

La revue de la littérature rapporte 3 cas d'abus publiés, tous en Turquie.

Ainsi, l'actualisation des données permet-elle de confirmer le risque avéré d'une utilisation abusive du STABLON®.

2: Présentation du laboratoire Servier des études pharmacologiques disponibles et revue de la littérature

- Revue de la littérature

L'activité antidépressive de la tianeptine a été mise en évidence dans les modèles de dépression chez les rongeurs : test de la nage forcée, résignation acquise, bulbectomie olfactive, chronic mild stress, stress prénatal. La tianeptine a une activité anxiolytique dans quelques tests comme l'interaction sociale, la peur conditionnée et l'anxiété liée au sevrage des benzodiazépines et de l'alcool. Elle possède une activité antistress en particulier sur l'axe hypothalamohypophysaire. La tianeptine a une activité promnésiante et inverse les effets délétères sur la mémoire de l'âge et du stress chez le rongeur. Il a été montré qu'elle augmente la capture de la sérotonine *ex vivo* mais les plus récentes données montrent l'absence d'effet sur les taux extracellulaires de sérotonine à l'état basal chez le Rat. De ce fait, le rôle de la sérotonine dans l'activité antidépressive de la tianeptine n'est pas démontré.

La tianeptine comme d'autres antidépresseurs, la sertraline, la miansérine, l'amitryptiline et les IMAOs augmente les taux de dopamine dans le cortex et le noyau accumbens. Cet effet est à l'origine de l'antagonisme d'une des caractéristiques de la dépression, l'anhédonie. En revanche la tianeptine n'a pas d'effet inhibiteur de la capture de dopamine contrairement à l'amineptine et au bupropion.

Des travaux récents ont mis en évidence des effets de la tianeptine sur le système glutamatergique et sur la neuroplasticité. En particulier la tianeptine diminue la libération du glutamate induite par le stress et l'augmentation de l'expression du transporteur du glutamate au niveau glial dans l'hippocampe comme d'autres antidépresseurs. La tianeptine comme d'autres antidépresseurs antagonise la diminution du volume de l'hippocampe et de la neurogenèse induite par le stress. La tianeptine antagonise également les effets délétères du stress sur la mémoire et sur la LTP.

- Etudes pharmacologiques demandées par l'Afssaps

Suite à l'observation de cas de pharmacodépendance avec la tianeptine chez l'Homme, l'Afssaps a demandé au laboratoire de documenter les effets immédiats de la tianeptine et de réaliser des études de sensibilisation croisée afin de rechercher un éventuel effet psychostimulant. Les synopsis de ces études ont été discutés et validés avec l'Afssaps.

La recherche d'une sensibilisation croisée avec les psychostimulants (cocaïne, amphétamine), les antagonistes glutamatergiques (PCP) et les benzodiazépines (diazépam) a été réalisée chez le rat à l'aide de la procédure de discrimination de drogue. Les rats (n = 8) sont entraînés à discriminer la tianeptine, la discrimination étant totale à la dose de 10mg/kg i.p. Le diazépam (0,5 à 4 mg/kg i.p.) et la phencyclidine (0,125 à 2 mg/kg i.p.) entraînent peu ou pas de réponses sur le levier associé à la tianeptine. La cocaïne (1 à 8 mg/kg i.p.) et la d-amphétamine (0,125 à 1 mg/kg i.p.) entraînent une réponse partielle sur le levier tianeptine chez un petit nombre d'animaux

(3/8 maximum) et de façon non dose dépendante; de plus pour 2 animaux sur 3, le diazépam et la phencyclidine entraînent également une généralisation ce qui montre l'absence de spécificité de la réponse.

En conclusion, les effets subjectifs de la tianeptine sont différents de ceux des psychostimulants connus tels que cocaïne, amphétamine, et différents des benzodiazépines et de la phencyclidine.

La recherche des effets immédiats et des effets psychostimulants de la tianeptine chez l'Homme a été explorée, chez le volontaire sain recevant en prise unique une dose suprathérapeutique de tianeptine soit 75 mg (6 fois la dose thérapeutique en une prise) et en comparaison au placebo et à un produit de référence psychostimulant, le méthylphénidate administré à dose thérapeutique 40 mg. Le schéma de l'étude est une étude en cross-over (3 périodes) chez 18 volontaires sains 9 hommes, 9 femmes sans antécédents d'addiction. L'effet psychostimulant potentiel a été évalué à l'aide d'échelles subjectives standardisées, le critère principal étant constitué des échelles 'addiction research center inventory' (ARCI), 'profile of mood states' (POMS) et 'visual analog scale' (VAS). Les paramètres objectifs ont été pris en compte, tels que les tests psychométriques d'attention et de vigilance (CRT et CFF). De plus les paramètres vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque) ont été mesurés.

Au cours de cette étude, les effets psychostimulants du méthylphénidate de type amphétamine-like (amphétamine), euphorique (morphine benzédrine) ou psychotomimétique (LSD) ont été mis en évidence grâce à l'échelle ARCI. De plus, les tests psychométriques de vigilance (CFF, CRT) confirment les résultats obtenus dans le questionnaire ARCI.

La tianeptine ne se différencie pas du placebo sur les échelles ARCI, POMS, VAS. Sur l'échelle ARCI, la tianeptine est statistiquement différente du méthylphénidate pour les scores morphine benzédrine et LSD ; la différence n'est pas statistiquement significative pour le score amphétamine mais si l'on considère les tests psychométriques (CFF, CRT) la tianeptine a un effet sédatif modéré à l'inverse du méthylphénidate qui a un effet psychostimulant. De plus la tianeptine ne modifie pas la fréquence cardiaque et la pression sanguine qui sont augmentées par le méthylphénidate et sont caractéristiques de l'effet des psychostimulants.

Cette étude chez le volontaire sain permet de conclure à l'absence d'effet psychostimulant de la tianeptine à une dose supra-thérapeutique chez le volontaire sain (J Psychopharmacol in press). La tianeptine se différencie clairement d'un psychostimulant de référence, le méthylphénidate administré à dose thérapeutique.

En conclusion, ces deux études réalisées, l'une chez l'Animal et l'autre chez l'Homme (étude à dose suprathérapeutique chez le volontaire sain) n'ont pas mis en évidence d'effet psychostimulant de la tianeptine.

A l'issue de la présentation, le laboratoire préconise les mesures suivantes d'encadrement de la prescription :

- ♦ un courrier aux professionnels de santé pour leur rappeler les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi décrites dans le RCP et dans la notice en cas d'antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool
- ♦ une restriction de la durée de prescription à 12 semaines conformément aux dispositions de l'article R 5132-21 du Code de la Santé Publique.

L'évaluation de l'impact de ces mesures serait réalisée 6 mois à 1 an après leur mise en œuvre.

3 : Analyse des données 2006/10 de l'Assurance Maladie à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (Afssaps)

Les caractéristiques des patients traités par tianeptine entre 2006 et 2010 ont été étudiées à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie (AM).

L'EGB est un échantillon au 1/97^{ème} du système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM, contenant les données exhaustives de l'ensemble des patients bénéficiant d'un régime de l'AM). L'échantillon ne contient que les patients couverts par le régime général, à l'exception des sections locales mutualistes (fonctionnaires et étudiants) et compte actuellement plus de 570 000 bénéficiaires. Disponible depuis le 1^{er} janvier 2003, l'EGB à terme, intégrera l'ensemble des régimes de l'AM ainsi que 20 années de suivi des bénéficiaires sélectionnés dans cet échantillon. Les données disponibles comportent des données sociodémographiques : lieu de résidence, date de naissance, affiliation au régime de la CMU-C, date de décès, les actes de remboursement de soins (visites médicales, dispensations pharmaceutiques, transports, biologie...) et des données médicales : l'appartenance à la liste des 30 affections de longue durée exonérées, les accidents de travail et maladies professionnelles ainsi que les données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de 2007 à 2009.

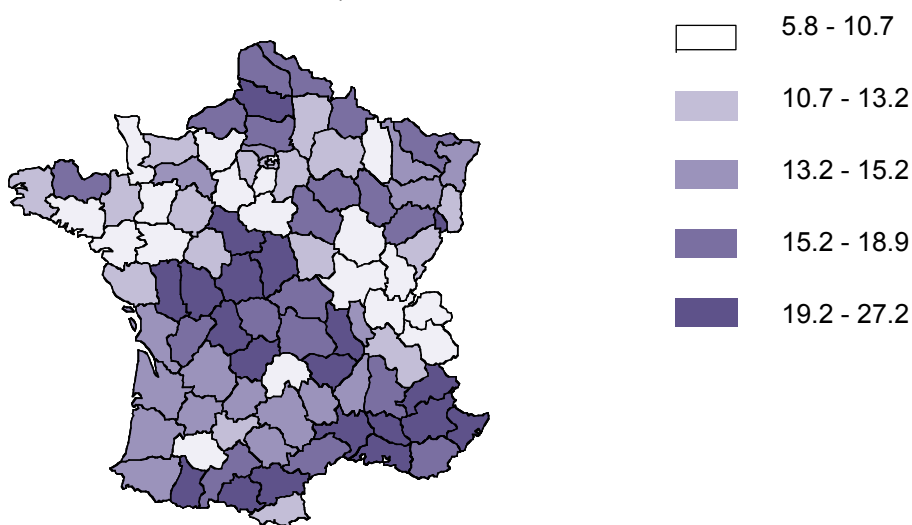
- Répartition géographiques de la fréquence de traitement par STABLON®

Les départements dont la proportion de patients traités est supérieure à 19 pour 100 000 habitants sont la Somme, l'Indre, le Loir-et-Cher, le Cher, le territoire de Belfort, les Deux-Sèvres, la Vienne, la Haute-Vienne, la Corrèze, la Loire, la Haute-Loire, les Hautes-Alpes, les Alpes-de-Hautes Provence, les Alpes-Maritimes, le

Vaucluse, les Bouches-du-Rhône, le Gard, l'Aude, l'Ariège et les Hautes-Pyrénées. A noter également le contraste entre le nord et le sud de la France.

La carte représente la répartition géographique de la proportion de patients traités.

Fréquence de patients traités par tianeptine rapportée à la population par département (pour 100 000 habitants)



- Evolution du nombre de patient sous tianeptine de 2006 à 2010 selon le genre

Le nombre de patients sous STABLON[®] diminue de moitié entre 2006 et 2010. Cette baisse est beaucoup plus importante chez les femmes (-52.4%) que chez les hommes (-42.4%).

La diminution est constante au cours du temps, à l'exception de l'année 2009.

- Caractéristiques de la population bénéficiant d'au moins un remboursement de STABLON[®] entre 2006 et 2010 en fonction du genre

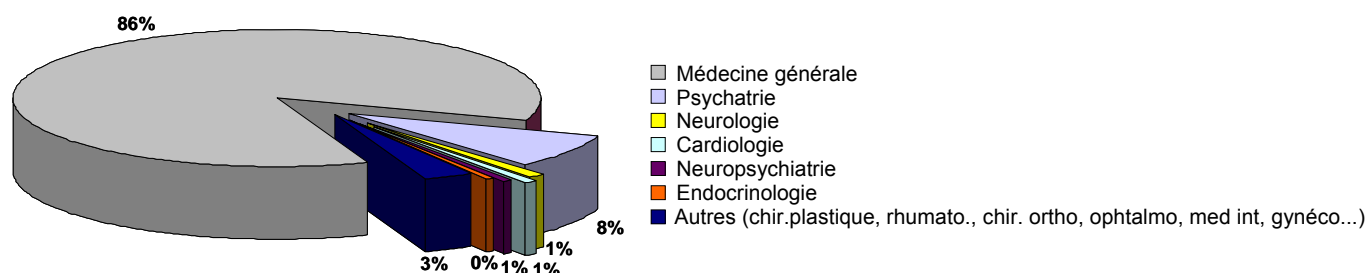
	Hommes n=2 952	Femmes n=6 605
Age > 57 ans, % (n)	46,1 (1 359)	51,8 (3 421) *
CMU-C, % (n)	7,3 (215)	8,0 (530)
Temps de traitement, mois **	16,0 (17,7) médiane : 8,3	16,4 (18,0) médiane : 8,3
Nb de prescripteurs	1,4 (0,8)	1,3 (0,8)
Nb de pharmacies	1,5 (1,2)	1,5 (1,1)
Nb de pathologies chroniques (ALD30)	0,4 (0,8)	0,3 (0,7)

* $P < 0.05$, test t de Student ou test non paramétrique de Mann-Whitney, selon distribution

** à partir des 3803 patients « réguliers » uniquement

Les femmes constituent 69,1% des patients traités par tianeptine. Les hommes sont significativement plus jeunes que les femmes (médiane : 46,1 vs. 51,8 ; respectivement). Cette différence s'explique en partie par la différence de distribution de l'âge entre les hommes et les femmes. En effet, cette distribution décrit deux modalités d'âge : une première de 40 à 60 ans, identique entre hommes et femmes et une seconde de 75 à 90 ans, mais dont la proportion de femmes est bien plus importante, se traduisant dans le tableau ci-dessus par un pourcentage plus élevé du nombre de femmes de plus de 57 ans (âge médian de la population). Les autres caractéristiques ne montrent pas de différences significatives entre les hommes et les femmes (précarité au travers du bénéfice de la CMU-C, nomadisme médical, nomadisme pharmaceutique et co-morbidités au travers du nombre d'ALD30 déclaré).

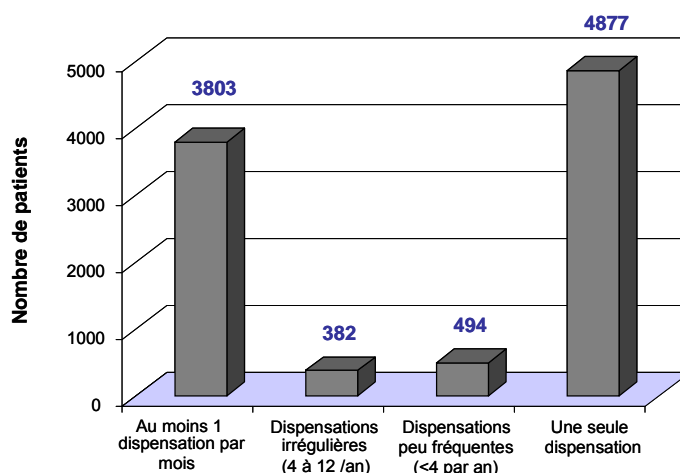
- Spécialités médicales des prescripteurs de STABLON®



Parmi les professionnels exerçant en mode libéral, les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs de tianeptine (86%). Les psychiatres et les neurologues représentent 2% des prescripteurs.

- Fréquence de dispensation de la tianeptine et dose journalière moyenne estimée

Une forte proportion de patients (51%) ne bénéficie que d'un seul remboursement de tianeptine durant cette période, et ne s'accompagne pas d'un autre remboursement dans les 18 mois suivants. Neuf pour cent des patients bénéficient de remboursements irréguliers, en moyenne entre 2 et 12 par an. Les patients « réguliers », i.e. ayant au moins 12 remboursements par an représentent 41% des sujets de la cohorte étudiée.



Le tableau suivant indique les différences entre les patients bénéficiant fréquemment d'un remboursement de tianeptine et ceux n'en bénéficiant pas ou peu.

	Réguliers n=3 803	Moins de 4 dispensations par an n=5 773
Age > 57 ans, % (n)	62,3 (2 372)	41,7 (2 398) *
Genre (F), % (n)	67,0 (2 548)	70,5 (4 057) *
Présence de CMU-C, % (n)	4,9 (185)	9,7 (560) *
Présence de plus de 1 ALD30, % (n)	31,0 (1 177)	23,9 (1 374) *
Dose moyenne journalière estimée, mg	34,2 (21,6)	27,0 (10,3) *

* $P < 0.05$, test t de Student ou test non paramétrique de Mann-Whitney en fonction de la distribution

Pour les patients n'ayant qu'un seul remboursement de tianeptine, la dose moyenne journalière est estimée à partir de la quantité délivrée rapportée à 30 jours de traitement.

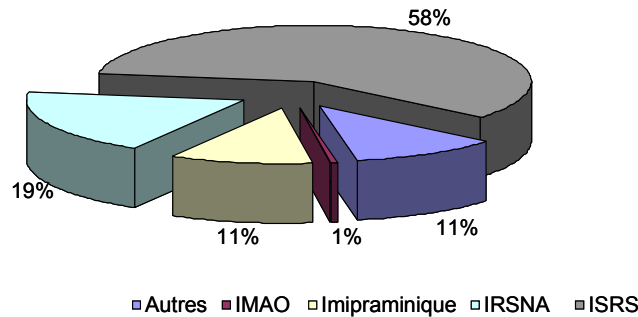
Les patients « réguliers » sont plus âgés, plus fréquemment des hommes, moins bénéficiaires de la CMU-C, ayant plus de co-morbidités et consommant des posologies de tianeptine plus élevées que les patients « occasionnels ». La posologie recommandée par l'AMM est de 3 comprimés par jour (37,5 mg), voire 2 comprimés (25 mg) chez les sujets âgés. Parmi ces patients « réguliers », 302 patients soit 8,0%, ont une posologie moyenne estimée de plus de 50 mg par jour, i.e. plus de 4 comprimés par jour. Quarante-vingt onze (2,4%) ont une posologie journalière estimée de plus de 75 mg par jour, soit plus de 6 comprimés par jour.

A partir des données d’Affection longue durée disponibles, les pathologies les plus fréquentes chez les patients traités sont : épisodes dépressifs (12,4%) ; hypertension artérielle (8.3%) ; démence (4.6%) et cardiopathies et troubles du rythme (5.9%)

- *Traitements psychoanaleptiques des 4 877 patients n’ayant bénéficié que d’un seul remboursement de STABLON®*

Chez ces patients, avant une première dispensation de tianeptine notifiée dans l’EGB, 4 647 patients, soit 95.3% avaient déjà précédemment perçu un remboursement pour un traitement antidépresseur. Entre 2006 et 2010, la tianeptine représente donc l’initiation d’un traitement antidépresseur qui ne sera pas poursuivi chez 230 patients, soit près de 5%.

En revanche, après un traitement par tianeptine, la totalité des 4 877 patients va percevoir une prescription pour un nouvel antidépresseur. La répartition des autres antidépresseurs prescrits est résumée dans ce graphique :



- *Classification des patients « réguliers » traités par tianeptine*

En appliquant une méthode de classification (classification hiérarchique ascendante) à partir des données de notre population « régulière » : âge des patients, genre, nombre de prescripteurs et de pharmacies différents rencontrés au cours du traitement, délai entre 2 dispensations en pharmacie, dose journalière estimée et durée de traitement, 5 groupes de patients sont identifiés :

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Nb patients, (%)	343 (9,0)	2295 (60,4)	743 (19,5)	418 (11,0)	4 (0,1)
Age, ans	70,0 (16,6)	61,8 (18,9)	67,4 (17,8)	67,4 (15,0)	40,3 (32,2)
Genre (F), % (n)	70,6 (242)	66,5 (1527)	67,0 (498)	66,8 (279)	50,0 (2)
Nb moyen de médecins différents	2,2 (1,6)	1,4 (0,7)	1,9 (1,0)	2,3 (1,5)	2,8 (2,8)
nb ≥ 5, % (n)	36 (10,5)	33 (1,4)	46 (6,2)	57 (13,6)	1 (25,0)
Nb moyen de Pharmacies différentes	2,5 (2,4)	1,5 (0,9)	2,0 (1,5)	2,9 (2,4)	2,8 (2,8)
nb ≥ 5, % (n)	5,0 (17)	0,4 (8)	2,0 (15)	6,5 (27)	25,0 (1)
Délai moyen entre 2 délivrances, jrs	35,8 (8,5)	32,4 (9,3)	35,7 (8,3)	34,6 (7,8)	7,7 (13,0)
Temps de Tt, mois	38,5 (5,2)	4,5 (3,5)	20,2 (5,0)	56,1 (2,9)	0,9 (1,0)
Dose, mg	33,9 (30,0)	34,5 (17,1)	32,5 (12,1)	33,8 (16,9)	539,8 (47,1)

Les résultats sont exprimés en moyenne (écart-type) ou en % (nombre de patients)

Un groupe de 4 sujets (groupe 5), représentant 1/1 000^{ème} des patients traités, est « déviant ». Ces sujets, aussi bien des hommes que des femmes, jeunes (40,3 ans) consomment des doses journalières très élevées de tianeptine (540 mg). Ils sont traités sur un temps très court (1 mois), avec plusieurs délivrances. Ce groupe s’accompagne d’un nomadisme médical et pharmaceutique important avec près de 3 médecins et 3 pharmacies différents pour une durée moyenne de 1 mois. Le temps de traitement et l’âge des patients sont très différents des autres groupes identifiés par cette méthode.

Dans les 4 autres groupes, la dose journalière et la proportion de femmes ne diffèrent pas entre ces groupes, ces critères participant très peu à la classification.

Un second groupe (groupe 2) est représenté par la majeure partie de la population, soit 60% des patients (2 295 sujets). Ce groupe rassemble des sujets âgés de 62 ans en moyenne, majoritairement des femmes (67%), faisant peu de nomadisme médical ou pharmaceutique, traités en moyenne 4,5 mois et dont la dose journalière est proche de 3 comprimés par jour (32,5 mg). Ce groupe correspond à des patients dont les conditions de prescription et d’utilisation de la tianeptine semblent proches des recommandations de l’AMM.

Un troisième groupe (20% des patients) est représenté par des sujets plus âgés (67 ans), traités 20 mois en moyenne, au faible nomadisme médical, dont les doses journalières sont proches de 3 comprimés par jours.

Les groupes 1 et 4 sont très similaires, excepté pour la durée du traitement (groupe 1 : 38,5 mois, groupe 4 : 56,1 mois) et l’âge (groupe 1 : 70,0 ans, groupe 4 : 67,4 ans). Ils présentent un nomadisme médical et pharmaceutique très important (11% et 5% respectivement pour le groupe 1 ; 14% et 7% pour le groupe 4).

- *Caractéristiques des patients dont la posologie journalière de STABLON® est supérieure à 75 mg/jour*

Compte tenu de la proportion élevée (2,4%) de patients consommant plus de 75 mg par jour, les caractéristiques de ces patients ont été comparées à celles des patients consommant des doses inférieures à 75 mg par jour. Ces données sont récapitulées dans le tableau suivant :

	posologie < 75 mg /j n=3 712	posologie > 75 mg /j n=91 (2,4%)
Posologie médiane, mg	32	90 *
Age > 57.1 ans, % (n)	62,5 (2 321)	50,6 (46) *
Genre (F), % (n)	67,0 (2 486)	68,1 (62)
CMU-C, % (n)	4,5 (168)	18,7 (17) *
Plus de 1 ALD30, % (n)	30,7 (1 141)	41,8 (38) *
Nb de prescripteurs différents ≥ 5, % (n)	4,1 (153)	22,0 (20) *
Nb de pharmacies différentes ≥ 5, % (n)	1,6 (60)	8,8 (8) *

* $P < 0,05$, test *t* de Student ou test non paramétrique de Mann-Whitney selon la distribution
Les résultats sont exprimés en moyenne (écart-type) ou % (nombre de patients)

Les patients consommant de fortes doses de tianeptine sont plus jeunes, dans une situation de précarité plus importante et présentant plus de pathologies associées que les patients dont la posologie journalière est plus faible. De plus, un nomadisme médical (22%) et pharmaceutique (9%) est très fréquent chez les patients bénéficiant de doses journalières élevées.

- *Conclusion*

Les données de l'EGB montrent une forte diminution des remboursements de tianeptine depuis 2006. A partir de ces données, il apparaît un groupe de patient (1/1 000) « déviant » qui consomme en forte quantité la tianeptine. Ce résultat confirme l'étude qui avait été menée en 2007 par le CEIP de Nancy en collaboration avec l'AM de Lorraine Franche-Comté, qui mettait en évidence la même proportion et les mêmes caractéristiques de sujets abusant de cette molécule.

Une proportion de plus de 2% des sujets de l'EGB ont des posologies de plus de 75 mg par jour, soit plus de 2 fois la posologie journalière recommandée.

Cette étude met également en évidence une proportion non négligeable (20%, n=761) de patients traités plus de 3 ans et qui présentent un nomadisme médical et pharmaceutique important.

Une étude complémentaire sur le suivi longitudinal des patients traités de 2006 à 2010 est en cours. L'objectif est d'étudier s'il existe une augmentation de la dose moyenne de tianeptine au cours du temps et/ou de la fréquence d'utilisation de dose supérieures à 75 mg au cours du traitement.

Commentaires de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

En présence du laboratoire :

- *Les chiffres annuels de ventes montrent une diminution de la vente de STABLON® en France. Il serait intéressant de les comparer à l'évolution des données de remboursement de l'assurance maladie de l'ensemble de la population affiliée de 2007 à 2009, données disponibles sur le site internet de l'assurance maladie (MEDICAM).*

Le laboratoire précise que la connexion à partir du site de l'assurance maladie Ameli.fr est protégée et que ces données n'ont pu être intégrées dans leur présentation.

- *La commission insiste sur le fait que les études présentées ont été réalisées à partir de sujets volontaires sains, d'où la nécessité de modérer certaines conclusions.*

Le laboratoire rappelle qu'une étude relativement ancienne a été réalisée chez des patients héroïnomanes en sevrage, traités 4 mois par tianeptine. Malgré une méthodologie contestable (essai en ouvert), cette étude a montré qu'il n'y avait pas de conséquence de la tianeptine concernant la pharmacodépendance.

- *Les données présentant les cas de toxicomanies et de toxicité oculaire en Europe de l'Est et notamment en Russie montrent que le phénomène est bien plus important que ce qui est décrit dans la présentation du laboratoire.*

Le laboratoire indique que les premières mesures de contrôle afin de remédier à ce problème ont été de réduire l'accès au médicament (inscription sur la liste des psychotropes dans de nombreux pays européens). Depuis ces mesures, aucun nouveau cas n'a été notifié en pharmacovigilance. Le laboratoire rappelle qu'il est difficile

d'obtenir des informations très détaillées dans ces pays, et que tous les cas figurent dans le PSUR et les déclarations européennes. De plus, il n'existe pas de système de pharmacovigilance en Russie et en Ukraine. Il est rappelé que l'obtention des médicaments en Russie est très facile car peu contrôlée. Il existe par exemple des pharmacies « ambulantes » de rue, qui délivrent ce type de traitement en toute illégalité. Le laboratoire a mis en place un système plus rigoureux pour la distribution de la tianeptine en Russie ainsi que dans les pays limitrophes. Il est rappelé également qu'aucun cas n'a été rapporté en Europe de l'Ouest. La France représente environ 70% des chiffres de ventes de la tianeptine en Europe.

- Il est souligné par un membre de la commission que les chiffres de ventes présentés ce jour montrent une augmentation de l'exportation, et donc que le risque va être grandissant si l'export est concentré dans les pays de l'Est.

En l'absence du laboratoire :

Certains membres de la commission indiquent que le STABLON® est présenté aux médecins généralistes par les délégués médicaux comme un médicament « anodin ». En outre, la proposition du laboratoire d'adresser un courrier aux prescripteurs est jugée inadaptée par la CNSP.

La rédaction d'un courrier d'information aux prescripteurs est jugée inefficace par la commission.

Il est précisé qu'il ne faut pas non plus supprimer certains traitements médicamenteux psychotropes de manière trop hâtive au risque de voir un retour à des consommations massives d'alcool lorsqu'un alcoolisme chronique est associé.

Les données très récentes de l'étude réalisée par l'assurance maladie de Lorraine en 2009-2010 chez les patients traités par tianeptine sont brièvement exposées au cours de cette discussion. Ces données montrent que 3 % de patients consomment des doses très élevées de tianeptine et seulement 60% consomment les doses recommandées. La commission souhaite que l'Assurance Maladie soit sensibilisée au sujet et mette en place des mesures de surveillance adéquates.

Les membres de la commission font remarquer qu'il ne faut pas non plus multiplier les règles de prescription et dispensation pour ne pas pénaliser les professionnels de santé. Limiter la prescription à 12 semaines, comme proposé par le laboratoire, ne serait pas d'un grand impact et de plus, cela n'éviterait pas le renouvellement par un médecin. Il serait plus intéressant de modifier le support en utilisant les ordonnances sécurisées.

Le représentant de l'Afssaps rappelle que l'Agence est sur le point de débiter une enquête portant sur la généralisation des ordonnances sécurisées à tous les psychotropes. Les résultats de l'enquête sont attendus fin 2011.

Il est également proposé de modifier l'AMM et plus particulièrement de modifier le RCP sur la durée de traitement, qui doit être réduite.

Avis de la CNSP

Compte tenu des données présentées ci-dessus, la commission nationale a voté à l'unanimité des membres présents (Pour : 22 voix, Contre : 0, Abstention : 0 voix) les propositions suivantes :

- **Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la tianeptine au regard des nouvelles données concernant le risque de pharmacodépendance,**
- **Sensibilisation de l'Assurance maladie pour qu'elle mette en œuvre des mesures de surveillance adéquates concernant le STABLON® ;**
- **Interrogation des Etats Membres de l'Union européenne afin de faire un état des lieux sur la consommation du Stablon et des cas d'abus et de dépendance en Europe.**

En revanche, la CNSP s'est montrée défavorable à la prescription du STABLON® sur ordonnance sécurisée (Pour : 9 / Contre : 11 / Abstention : 2). En effet, la CNSP ne souhaite pas, dans la mesure du possible, appliquer des conditions spécifiques au cas par cas afin de ne pas complexifier les règles de prescription et de délivrance des médicaments.

Cette mesure sera examinée dans un deuxième temps après la réévaluation du rapport bénéfice/risque et à la lumière des résultats de l'enquête sur les ordonnances sécurisées attendus pour fin 2011.

6. POINT REGLEMENTAIRE ET MISE A JOUR DES DONNEES SUR L'ABUS ET L'USAGE DETOURNE DES POPPERS

En 1990, et compte-tenu de l'augmentation de la consommation des Poppers sur le marché, un décret a interdit la « vente ou la distribution gratuite au public des produits dits « Poppers » contenant des nitrites de butyle ou de pentyle ou leurs isomères »².

Suite à l'apparition d'autres nitrites, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) avait réalisé, en 1999, un point sur la dangerosité des « Poppers ». Le réseau des CAP-TV avait alors rapporté 310 cas d'intoxication par les Poppers dont 252 intoxications volontaires et 18 intoxications accidentelles. Ces données avaient conduit la CNSP à proposer une modification du décret du 26 mars 1990 en étendant l'interdiction des produits dit « Poppers » aux « nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques et hétérocycliques et leurs isomères ». Cette modification est intervenue par décret du 20 novembre 2007³.

Cependant, le 15 mai 2009, le Conseil d'Etat a annulé ce décret⁴ au motif que cette mesure était excessive et disproportionnée au regard des risques que présente la commercialisation de ces produits pour la santé et la sécurité des consommateurs. Cette annulation rend à nouveau applicable le décret du 26 mars 1990 interdisant uniquement les nitrites de butyle et de pentyle.

Dans ce contexte et au vu des données présentées, la CNSP avait donc souhaité, lors de la séance du 24 juin 2010, qu'une information sur la dangerosité des Poppers soit effectuée :

- Un étiquetage systématique des flacons des produits dit « Poppers » (« *L'utilisation de « Poppers » peut provoquer des troubles graves pour la santé (sanguins, cardiaques ou visuels)* »).
- La mise en place d'une campagne de communication élargie, adaptée aux différents publics visés.

Les autorités compétentes, Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) et l'institut National de Prévention et d'Education sur la Santé (INPES) ont ainsi été saisies.

Par ailleurs, la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) a souhaité que soit réévalué ce dossier et que la qualification des Poppers comme médicament par fonction soit à nouveau examinée.

A. Mises à jour des données sur l'abus et l'usage détourné des « Poppers »

Le CEIP de Marseille présente une actualisation des données sur les Poppers qui s'inscrit dans la continuité des données présentées à la CNSP du 24 juin 2010.

Pour rappel, les Poppers sont des préparations contenant des nitrites d'alkyles aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères en solution dans des solvants.

Les nitrites représentent ainsi 90 % de ces préparations, les plus fréquemment retrouvés étant les nitrites d'amyle (ou pentyle), de butyle et d'isobutyle, de propyle et d'isopropyle ou encore de cyclohexyle. Le reste (10 %) est constitué d'éthanol, d'huiles essentielles et de solvants. Ils sont présentés dans des flacons en verre coloré de 13 ml ou de 25 ml.

1. Toxicité

Les nitrites organiques sont en partie métabolisés au niveau hépatique en monoxyde d'azote (NO), qui constitue un puissant vasodilatateur. Cette libération provoque une vasodilatation cérébrale responsable d'une euphorie, d'une vasodilatation périphérique, ainsi que d'une vasodilatation génitale.

Une partie est hydrolysée en ion nitrite, responsable d'une transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine. Cette transformation est à l'origine de cyanose et d'hypoxie.

Sensations de chaleur, céphalées, nausées, vomissements, tachycardies, hypotensions, malaises et collapsus cardiovasculaires ont également été décrits.

De façon plus particulière, différents troubles visuels ont été notifiés. Selon les données du réseau des CAP-TV sur la période 1999-2010, sur 829 cas d'exposition aux Poppers, 30 sujets ont présenté des troubles visuels, notamment une baisse de l'acuité visuelle, une vision colorée ainsi qu'une photophobie.

Une étude du centre ophtalmologique des Quinze-vingt à Paris publiée en octobre 2010 décrit une atteinte ophtalmologique chez quatre patients, notamment une perte visuelle prolongée. L'examen de ces patients par imagerie de la rétine à haute résolution (Tomographie de cohérence optique) a révélé une dégradation de segments essentiels des cellules photoréceptrices.⁵ Depuis, une autre étude a été publiée en février 2011 par

² Décret 90-274 du 26/03/1990 (JO du 28/03/90)

³ Décret 2007-1636 du 20/11/2007 (JO 22/11/2007) : « la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché est interdite

⁴ Décision du Conseil d'Etat n°312449 du 15/05/2009

⁵ Vignal-Clermont C et al. Poppers-associated retinal toxicity. NEJM 2010, 363, 16 :

quatre départements universitaires d'Ophtalmologie rapportant également une baisse d'acuité visuelle bilatérale chez 6 patients dont 2 avec une photopsie centrale⁶.

2. Contexte d'utilisation des Poppers

Historique

Le nitrite d'amyle a été initialement utilisé en cardiologie pour son effet vasodilatateur, puis a été remplacé par la trinitrine. Par ailleurs, les nitrites sont habituellement utilisés comme intermédiaire de synthèse dans l'industrie pharmaceutique, désodorisants d'atmosphère et nettoyeurs de tête de lecture vidéo.

C'est en 1970, que les premières déviations d'usage ont été observées aux USA dans la population homosexuelle. Ce détournement d'usage à des fins sexuelles ou récréatives s'exporta très rapidement en France (vente dans les sex-shops, dans la rue, en discothèque, dans des soirées festives et sur internet). Une augmentation importante de l'utilisation des « Poppers » chez les jeunes est actuellement observée.

Consommation chez les jeunes

- **L'étude des mutuelles étudiantes régionales**

Tous les deux ans, les mutuelles étudiantes régionales réunies au sein de l'Union des Mutuelles Etudiantes Régionales (USEM) réalisent une enquête sur la santé des étudiants. Il s'agit de la 6^{ème} édition du Baromètre santé des étudiants depuis 1999 qui a pour objectifs de connaître précisément l'état de santé des étudiants, d'analyser l'évolution de la perception de leur santé par les étudiants et d'adapter les actions de prévention et de promotion de la santé en fonction des résultats.

La dernière étude (2009), ciblée sur une population de 50 000 étudiants, a permis de recueillir 12 070 réponses, parmi lesquelles, à la question : « Au cours des 12 derniers mois, avez-vous pris un des produits suivants », 4,4% des personnes mentionnent avoir consommé des Poppers. Il est à noter que ce taux est en augmentation depuis 2007 (2,2% en 2007 *versus* 4,4% en 2009) et qu'il est particulièrement important dans les filières médicales, paramédicales, ainsi qu'en économie, gestion et commerce.

- **Les données de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie (OFDT) – Enquête ESCAPAD**

L'enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense) se déroule lors de la journée d'appel de préparation à la défense auprès des jeunes âgés de 17 ans. Elle est centrée sur leur santé, leurs usages de drogues et leur mode de vie. Lors de la dernière enquête réalisée en 2008, 13,7% des jeunes appelés, majoritairement de sexe masculin, ont déclaré avoir déjà consommé des Poppers dont 6,7% avec une consommation régulière (≥ 10 fois par an).

Ces données montrent que l'expérimentation des Poppers est en augmentation puisqu'elle est passée de 2,4% en 2000 à 5,5% en 2005 et 13,7% en 2008. Chez les filles, 12,2% l'ont expérimenté en 2008 (contre 1,3% en 2000)

Note post-réunion : le Baromètre santé de l'INPES⁷ rendu public fin juin 2011 montre la même tendance : 5,3% des 15-64 ont déjà consommé des Poppers en 2010 (10,8% des 18-25 ans) contre 3,9% en 2005 (5,4% des 18-25 ans).

Cette forte augmentation peut s'expliquer par la médiatisation, l'image d'un produit sans risque, la consommation en groupe (le produit est facile à partager) et la disponibilité sur Internet.

- **Les données de l'Observatoire Européens des Drogues et Toxicomanie (OEDT) – Enquête ESPAD**

L'enquête paraeuropéenne ESPAD (The European School Project on Alcohol and Other Drugs), réalisée en 2007 sur les tendances de consommations chez les adolescents âgés de 15 à 16 ans, montre que l'expérimentation des Poppers varie selon les pays de 3 à 18% (12% pour la France).

Consommation en milieu festif

L'enquête menée par l'OFDT sur les pratiques et les opinions liées à l'usage des substances psychoactives dans l'espace festif en 2007 a montré que 50% des personnes interrogées avaient déjà expérimenté les Poppers (soit 1496 personnes), parmi lesquels 9% en a fait un usage récent. Les Poppers sont généralement consommés en groupe par une population majoritairement jeune.

⁶ Audo I et al. Foveal damage in habitual poppers users. Archives of Ophthalmology, 14 février 2011

⁷ INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 avril 2011
Adopté à la réunion du 16 juin 2011

Consommation dans les lieux de rencontre « gay »

L'enquête réalisée auprès des hommes fréquentant les lieux de rencontre gay franciliens (Enquête Baromètre gay, réalisée entre 2005 et 2006) montre qu'au cours des 12 derniers mois précédents l'enquête, 47% des personnes interrogées en avaient consommé, notamment pour la réalisation d'actes sexuels, généralement associés à des pratiques « d'actes à risques ». Dans ce cadre, une prise concomitante de Viagra® est également soulignée.

3. Effets recherchés des Poppers

Les effets recherchés par les consommateurs sont de deux types :

- des effets sexuels périphériques et une amélioration des performances sexuelles ;
- un état d'ébriété et d'euphorie brève comme le montre le rapport TREND 2007-2009 qui mentionne que les Poppers sont notamment expérimentés ou consommés occasionnellement par des adolescents. En contexte festif, consommé le plus souvent en groupe, notamment par les plus jeunes, ils procurent une sensation immédiate d'hilarité et d'euphorie de courte durée. Ils sont inhalés directement sur la piste de danse. Au cours des « Afters », ils feraient « remonter l'effet des autres produits ».⁸

La recherche de témoignages sur des forums internet mentionne également ces effets.

Dans ce contexte, il est intéressant de mentionner les travaux de Kraepelin rappelés par Müller et al qui a étudié les effets du nitrite d'amyle chez l'Homme et montré qu'il altérait les fonctions sensorielles et motrices. En outre, le nitrite d'amyle entraîne une plus forte excitation motrice que l'éther d'éthyl et que le chloroforme.⁹

4. Les données des CEIP et des CAPTV

- Notifications du réseau des CEIP et des CAP-TV

Rappels

Lors de la 1^{ère} enquête de 1980 à 1998, 172 observations ont été collectées par le réseau des CAP-TV, une symptomatologie a été mentionnée dans 81 des cas.

Lors de la 2^{nde} enquête de 1999 à novembre 2009, 794 cas ont été collectés par le réseau des CAP-TV dont 119 cas graves (65 cas après inhalation et 54 cas après ingestion). Ces cas graves se traduisent chez le patient par une méthémoglobinémie supérieure à 30%, la présence de symptômes cardio-vasculaires (arrêt cardiaque; pression artérielle systolique < 80 mm Hg; troubles du rythme cardiaque; choc), de troubles respiratoires (bradypnée; apnée/pause respiratoire; cyanose; dyspnée; syndrome de détresse respiratoire aiguë), de symptômes neurologiques (convulsions; état de mal convulsif; paralysie/parésie/déficit moteur; coma) et également de troubles de la vision.

Quatorze cas de troubles visuels en relation avec la prise de Poppers ont également été rapportés.

Le réseau des CEIP a collecté 32 cas sur cette même période. Dans ces 32 cas, les sujets sont majoritairement des hommes (28 hommes et 4 femmes). L'âge moyen est de 36,8 ans (5-68ans). Il s'agit dans tous les cas d'intoxication volontaire. La nature du nitrite était connue dans 9 cas (5 propyle et 4 amyle). Le produit est administré soit la voie nasale dans 17 cas et par voie orale dans 3 cas. Dans 10 cas, les intoxications ont été considérées comme sévères, dont un décès.

Actualisation des données

Données du réseau des CEIP

En 2010, trente cas ont été collectés par les CEIP dont 22 cas ont été notifiés par les CAP-TV. Ces cas concernent majoritairement des hommes (18 hommes et 10 femmes) avec un âge moyen de 35 ans (15-50 ans). La nature du nitrite est connue dans 8 cas, il s'agit surtout de propyle/isopropyle (2 Jungle Juice, 1 Bronx/Jungle juice, 1 Rush et 1 Silver), d'amyle (1 Uranium eucalyptus) et un alkyle dans 2 cas.

Les voies d'intoxication sont principalement la voie inhalée/sniff (11 cas) et la voie orale (5 cas). Il est à souligner que dans 8 cas la voie d'administration est la voie cutanée (administration par accident).

Des consommations associées sont mentionnées dans 5 cas, notamment d'alcool (2 cas) et de GBL (3 cas).

Les complications qui ont été recueillies sont :

- Des nausées, vomissements, malaises et une somnolence
- Bradypnée, détresse respiratoire, cyanose
- Des lésions de brûlure par contact cutané ou muqueux

⁸ Etat des lieux et tendances récentes 2007-2009, OFDT, 2010

⁹ Müller U, Flechte P O, Steinberg H. The origin of pharmacopsychology: Emil Kraepelin's experiments in Leipzig, Dorpat and Heidelberg (1882-1892). *Psychopharmacology* 2006, 184 : 131-138.

Ainsi, au moins 16 cas ont nécessité une hospitalisation aux urgences, et dans 5 cas au moins, la prise en charge a nécessité le recours à un antidote.

Six intoxications ont été jugées comme graves avec en particulier :

- un décès suite à un arrêt cardiaque d'origine hypoxémique (prise concomitante de GBL et d'alcool) ;
- un arrêt cardio-respiratoire qui a pu être réanimé grâce à une prise en charge adaptée.

Deux signalements d'abus et de dépendance ont été notifiés. Il s'agit dans le premier cas d'un homme de 43 ans qui en consomme depuis plusieurs années. Cette personne a demandé une aide au sevrage par crainte des dommages physiques provoqués par les Poppers. Le deuxième cas concerne un homme de 45 ans présentant une consommation régulière entraînant des céphalées, une dépression et des troubles cognitifs.

Données du réseau des CAP-TV (novembre 2009-mars 2011)

Pour l'année 2009, 7 cas supplémentaires dont 6 symptomatiques ont été dénombrés, cependant aucun de ces cas ne s'est avéré être grave.

Pour l'année 2010, 52 cas symptomatiques ont été dénombrés, dont 9 cas graves.

Pour l'année 2011, 14 cas symptomatiques ont été dénombrés, dont 2 cas grave.

- Description des 11 cas graves

Différents symptômes ont pu être mis en évidence : méthémoglobinémie supérieure à 30% (8 cas), détresse respiratoire (1 cas), arrêt cardiaque (1 cas), hypotension artérielle (1 cas), cyanose (6 cas), dyspnée (1 cas), coma (1 cas), atteinte oculaire (2 cas).

Dans 5 des cas la voie d'administration était la voie nasale et dans 4 autres cas il s'agissait de la voie orale.

Dans les deux derniers cas la voie était combinée ou inconnue.

Dans 4 cas une association avec de l'alcool, du cannabis ou du GHB a été relevée.

- Description des 4 cas d'atteintes oculaires

Quatre cas ont été dénombrés après inhalation de Poppers dont 2 cas graves pour lesquels, une diminution de l'acuité visuelle de chaque œil a été diagnostiquée (5/10). Elle a été associée dans 1 cas à une atteinte fovéale (l'autre cas n'a pas fait l'objet d'un examen), sans aucun autre symptôme associé. Pour l'un des cas l'évolution a été favorable après 1 mois alors qu'elle a été défavorable pour l'autre cas après 3 mois (consommation chronique de « Poppers » pendant deux ans, 5 jours sur 7)

A noter :

Un cas de décès a été notifié le 18 avril 2011 au CAPTV de Marseille. Il s'agit d'un homme de 50 ans retrouvé décédé à son domicile, le bouchon d'un flacon de Poppers dans une main et le flacon vide à côté du corps. La victime présentait une cyanose importante au niveau du visage et des extrémités. Le médecin légiste a conclu à une défaillance cardio-respiratoire. Les analyses toxicologiques standards ont été réalisées (barbituriques, antidépresseurs, benzodiazépines, cocaïne, cannabis, amphétamines, opiacés et méthadone négatifs et alcoolémie à 1,38 g/l). La méthémoglobinémie n'a toutefois pas été recherchée. La responsabilité de la consommation de Poppers dans ce décès ne peut donc pas être écartée et ce cas se rapprocherait de celui décrit précédemment avec un décès lié à une prise concomitante d'alcool et de Poppers.

- Données OPPIDUM

De 1996 à 2009, 10 signalements ont été enregistrés lors de l'enquête OPPIDUM. Cinq des cas ont été notifiés en 2008 et en 2009. Il s'agit majoritairement d'hommes (7 hommes contre 3 femmes), avec un âge moyen de 36 ans (16-49 ans).

Dans 6 cas, une prise concomitante d'alcool est signalée. Les autres produits consommés sont des antidépresseurs (3 cas), des benzodiazépines (4 cas), des antipsychotiques (2 cas), du cannabis (8 cas), de l'ecstasy (2 cas), de l'éther (1 cas), de l'héroïne (2 cas), de la cocaïne (3 cas), de la codéine (1 cas) et de la buprénorphine haut dosage (1 cas).

Une souffrance à l'arrêt a été soulignée dans 2 cas, une dépendance dans 3 cas et de l'abus dans 2 cas. Il est à noter que, dans un cas, le Poppers est signalé comme premier produit consommé et premier produit ayant entraîné une dépendance.

- Données OPEMA, DRAMES, Soumission chimique

Aucun signalement n'a été notifié aux CEIP par ces différents outils.

• Conclusions sur l'actualisation de l'enquête

En conclusion, les effets indésirables liés à la consommation de Poppers sont avérés et parfois graves : décès, hospitalisations, altérations rétinienne.

Plusieurs points sont par ailleurs à souligner :

1/ La consommation de poppers s'est étendue et touche aujourd'hui une population de plus en plus jeune.
2/ Cette consommation s'est répandue chez les adolescents et étudiants avec des niveaux d'expérimentation qui au moins doublé par rapport aux précédentes études disponibles réalisées dans les mêmes conditions. L'une d'entre elles mentionnant une fréquence de consommation de 13.7%.
3/ Ce niveau de consommation tend à montrer que les effets recherchés ont évolués. Les témoignages présents dans les différents rapports de l'OFDT, les résultats des tests psychocomportementaux après administration de nitrite d'amyle chez l'Homme, les données issues du réseau national des CEIP avec des cas d'abus et de dépendance *via* les notifications et le programme OPPIDUM sont autant d'arguments en faveur de l'effet psychoactif et donc central du produit, distinct de l'effet sexuel périphérique.

B. Point réglementaire : analyse du statut des Poppers et nouvelle piste de réflexion

La MILDT a souhaité que la qualification des Poppers comme médicament par fonction soit à nouveau examinée par l'Afssaps.

1. Exigences réglementaires et jurisprudentielle pour qualifier un produit comme médicament

La qualification d'un produit comme médicament par fonction repose sur la définition du médicament telle que citée dans le Code de la Santé Publique (CSP) à son article L.5111-1.

Ainsi, on entend par médicament par fonction « toute substance ou composition pouvant être utilisé chez l'Homme ou chez l'Animal, ou pouvant leur être administré, en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

La jurisprudence a interprété de façon restrictive cette définition. Ainsi, pour qu'une substance soit qualifiée de médicament par fonction, il convient de faire la démonstration de propriétés pharmacologiques scientifiquement constatées et que la substance ou le produit soit réellement destiné à établir un diagnostic médical ou à restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques.

Pour le qualifier, il faut tenir compte de :

- Sa composition.
- Ses propriétés pharmacologiques, immunologiques et/ou métaboliques, telles qu'elles peuvent être établies en l'état actuel de la connaissance scientifique.
- Ses modalités d'emploi.
- L'ampleur de sa diffusion.
- La connaissance qu'en ont les consommateurs.
- Les risques que peut entraîner son utilisation.

Ainsi, doit être pris en compte la composition du produit, y compris son dosage en substances actives et ce dans des conditions normales d'emploi.

De cette manière, ne suffisent pas à qualifier une substance ou un produit comme médicament par fonction :

- une influence sur le corps humain sans effet significatif sur le métabolisme et les conditions de son fonctionnement ;
- un risque pour la santé sans toutefois être capable de restaurer, corriger ou de modifier des fonctions physiologiques chez l'Homme
- un effet physiologique significatif mais utilisé à une dose supérieure aux indications figurant sur l'emballage

L'existence ou non d'un risque pour la santé n'est que l'une des caractéristiques prises en considération et ne peut pas constituer la seule caractéristique motivant cette qualification.

2. Qualification des Poppers comme médicament par fonction

Une qualification des Poppers comme médicament par fonction pourrait être envisagée en raison des propriétés vasodilatatrices des nitrites.

Cependant, ces produits sont vendus comme des parfums d'ambiance présentés dans de petits flacons en verre. De plus, l'étiquetage de ces produits portent les mentions suivantes : « laisser diffuser le flacon ouvert, ouverture et manipulation du flacon avec prudence, produit nocif par inhalation, contact avec la peau et par ingestion – Ne doit pas être inhalé ou avalé », ce qui exclut toute administration au sens médicamenteux du terme.

De plus, l'effet vasodilatateur de ces produits par simple respiration lors d'une diffusion dans l'air ambiant n'a pas été démontré.

D'autre part, comme mentionné ci-dessus, la démonstration d'un risque pour la santé ne peut être la seule caractéristique motivant cette qualification et ne constitue pas en elle-même la démonstration d'un effet pharmacologique.

Une qualification de médicament par fonction pour les Poppers ne peut être retenue en raison :

- De la seule mise en évidence d'un risque pour la santé publique que peut entraîner son utilisation.

- De l'absence de données concernant les propriétés pharmacologiques des substances entrant dans leur composition.
- D'un mode d'administration ou d'utilisation excluant toute administration au sens médicamenteux du terme.

3. Nouvelle piste de réflexion : application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux Poppers

Comme mentionné dans l'article R.5132-87, il est possible d'adopter le régime des stupéfiants en partie ou en totalité pour des substances ou préparations non classées comme stupéfiants en cas de pharmacodépendance et d'abus. Cet article permet notamment le contrôle à certains stades de leur commercialisation.

L'objectif de cette démarche est d'interdire l'offre et la cession des produits contenant des nitrites au public en application de l'article R.5132-84 du Code de la Santé Publique. Cet article concerne normalement des substances classées comme stupéfiants ou psychotropes au niveau international mais le champ d'application de cet article est étendu par l'article R.5132-87 précédemment cité.

L'application de l'article R.5132-87 est possible si l'existence d'un abus et/ou d'une dépendance, tels que définis à l'article R.5132-97, et l'existence de propriétés psychoactives ont été démontrées.

4. Résolution 53/13 de la Commission des stupéfiants de l'ONU (mars 2010)

La Commission des stupéfiants de l'ONU a adopté en mars 2010 une résolution sur les Poppers. Cette résolution invite les états membres à :

- partager avec l'Organe International de Contrôle sur les Stupéfiants (OICS) les informations sur l'usage illicite des Poppers,
- lutter contre le problème potentiel que pose l'usage des Poppers, par des mesures visant notamment à mieux informer le public,
- échanger des informations sur les meilleures pratiques et les enseignements tirés de l'expérience pour faire échec à cette nouvelle tendance.

L'adoption de cette résolution vient étayer les propositions faites par la CNSP de juin dernier, ainsi que les nouvelles pistes de réflexion.

• Commentaires de la CNSP

Le point concernant le caractère psychoactif des Poppers a été très discuté. Les membres soulignent l'importance de mieux cerner les contextes d'utilisation en particulier chez les très jeunes consommateurs.

Le rapporteur souligne à nouveau, que, selon les données TREND 2007/09 de l'OFDT, les adolescents expérimentent les « Poppers » afin de rechercher un état d'ébriété et d'euphorie.

Le caractère psychoactif des Poppers est maintenant désormais étayé par la notification par les professionnels de santé, avec plusieurs cas avérés d'abus et de dépendance et de cas de souffrance à l'arrêt (cf. données actualisées).

En outre, un membre de la CNSP apporte des précisions sur le cas de dépendance aux Poppers chez un homme de 45 ans présentant des troubles d'hypersexualité. Ce sujet a consommé quotidiennement depuis 15 ans des « Poppers » achetés sur Internet ou dans des sex shops avant d'être pris en charge pour un traitement de sevrage par escitalopram (20 mg/j). Ce cas a été notifié au CEIP de Paris.

Le caractère dangereux des Poppers a été à nouveau mis en exergue par la CNSP pour laquelle il y a urgence à mettre en place des mesures pour réduire leur consommation et des mesures d'information et de sensibilisation auprès du public chez lequel le produit jouit d'une réputation positive (produit « festif » considéré comme dans danger).

• Avis de la CNSP

La CNSP s'est montrée favorable à :

- **l'interdiction de l'offre et de la cession au public, des Poppers en vertu de l'article R.5132-87 du Code de la santé publique (CSP) (Pour : 15 / Contre : 0 / Abstention : 2).**

Les mesures d'information et de sensibilisation sur la dangerosité des Poppers proposées par la CNSP en juin 2010 seront adaptées à la nouvelle réglementation appliquée.

Note post-réunion : Le ministère chargé de la Santé a décidé d'interdire la vente et la cession au public des « poppers », par arrêté du 29 juin 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères.

7. POINT REGLEMENTAIRE ET MISE A JOUR DES DONNEES SUR L'ABUS ET L'USAGE DETOURNE DE LA GBL ET DU 1,4 BUTANEDIOL

La gamma-butyrolactone (GBL) et le 1-4 butanediol (BDO) sont deux produits chimiques, précurseurs *in vitro* et *in vivo* du GHB (gammahydroxybutyrate de sodium), substance inscrite sur la liste des stupéfiants depuis 1999¹⁰.

Le classement du GHB a entraîné une augmentation du détournement et du trafic de ces deux précurseurs (GBL et BDO). Ceci s'est traduit par une augmentation du nombre des intoxications avec la GBL, en particulier depuis 2008, en France et dans de nombreux pays, que ce soit dans le milieu festif, le milieu homosexuel masculin et dans les salles de sport. Cet usage s'est récemment étendu aux milieux festifs hétérosexuels dans de nombreuses régions de France, comme en attestent les cas groupés d'intoxication survenus dans l'Hérault en 2009. Le commerce de ces précurseurs s'est également développé sur Internet.

La GBL est un solvant très utilisé dans l'industrie pour la synthèse de nombreux produits (herbicides, produits pharmaceutiques, etc.) et elle entre dans la composition de nombreux produits manufacturés disponibles auprès du grand public (décapants, solvant à peinture, solutions de nettoyage, etc.). Le BDO est quant à lui un intermédiaire de synthèse de plastiques, fibres textiles, polyuréthane, etc. Actuellement, la GBL et le BDO ne font l'objet d'aucune mesure de contrôle et figurent uniquement sur la liste de surveillance volontaire des précurseurs chimiques depuis 2005.

L'usage détourné des précurseurs du GHB a donc été examiné à plusieurs reprises à la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) en 2005¹¹, en 2006 puis en 2009. Un communiqué de presse à l'initiative des autorités publiques¹² a été publié en octobre 2009, mettant en garde les usagers contre la consommation de GBL.

Le CEIP de Bordeaux présente une mise à jour de données sur les précurseurs du GHB, la gammabutyrolactone et le 1-4 butanediol BDO.

Présentation des données

1. Epidémiologie de l'utilisation et de l'abus

1.1 Données du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) – Période du 15 octobre 2009 au 21 avril 2011

- **Notifications spontanées**

Nombre de cas :

Trente quatre nouveaux cas de consommation problématique de GBL ont été notifiés au réseau des CEIP parmi lesquels :

- 28 cas d'intoxications aiguës, dont 1 décès ;
- 4 cas de dépendance avec consommation quotidienne ;
- 2 cas de soumission chimique.

Parmi ces 34 nouveaux cas, il y a une majorité d'hommes (70,5 %). L'âge moyen est de 31,8 ans [15-52].

Parmi eux, 4 ont moins de 19 ans, 12 ont entre 20 et 29 ans, 6 entre 30 et 39 et autant ont 40 ans ou plus.

Contexte de consommation :

Les lieux de consommation étaient variés : fête, discothèque, domicile, etc. La majorité des cas est grave. Ils ont en effet souvent nécessité une hospitalisation en service d'urgences ou de réanimation. Les deux cas de soumission chimique ont été considérés comme médicalement graves.

Mode d'acquisition des produits et nature des produits consommés

Parmi les 28 cas d'intoxication aiguë, la notion d'achat sur Internet et/ou de produits nettoyants et/ou la présence de contenants de GBL est retrouvée dans 9 cas.

La nature du produit était rarement précisée (seulement 2 noms de marque ont été cités, dont 1 n'a pas été retrouvé). Dans 3 autres cas, il s'agissait probablement de GBL ou de BDO (en raison de la mention de goût chimique).

Dosage de GHB :

Un dosage de GHB a été fait dans 9 cas d'intoxication ou d'abus et dans les deux cas de soumission chimique, avec des résultats positifs dans tous les cas.

¹⁰ Arrêté du 28 avril 1999 pour l'inscription du GHB à l'exception des préparations injectables puis inscription de ces dernières sur la liste des psychotropes via l'arrêté du 15 juillet 2002.

¹¹ La CNSP avait alors proposé l'interdiction de la vente du GBL au public en tant que matière première à la suite d'un premier signalement d'abus.

¹² Afssaps, DGS (Direction générale de la santé), MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie), OFDT (Observatoire français des drogues et toxicomanies) et InVS (Institut national de veille sanitaire).

Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 avril 2011
Adopté à la réunion du 16 juin 2011

Description des principaux cas notifiés :

Cas d'intoxication aiguë :

Parmi les 28 cas, un cas mortel est survenu chez un homme de 21 ans, sans antécédent connu. Un malaise avec vomissements est survenu après prise de GBL (soirée avec des amis) suivi d'un arrêt cardiaque ; puis il y a eu reprise de l'activité cardiaque à l'arrivée des secours d'urgence. Le scanner cérébral montrait une hémorragie méningée massive avec œdème cérébral diffus et engagement. Le patient est décédé le lendemain. Dans ses urines avaient été retrouvées du GHB (7500 mg/L), de la lidocaïne (60 mg/L) avec absence d'autres produits (opiacés, cocaïne, amphétamines). Dans le sang n'avait été retrouvé ni alcool, ni benzodiazépines, ni LSD. Il n'y a pas eu d'autopsie et pas de prélèvement de sang pour dosage.

Pour les autres cas, il s'agissait presque toujours des cas graves, avec hospitalisation (n=24), en réanimation ou aux urgences.

Cas de dépendance :

- homme de 25 ans consommant de la GBL depuis 3 mois en « automédication » pour hallucinations
- homme de 47 ans, consommant de la GBL depuis 5 ans (2 mL/h) ; sevrage réalisé au cours d'une hospitalisation en psychiatrie
- homme de 26 ans, consommant de la GBL depuis 6 mois (1mL/h) et ayant présenté des signes de sevrage à l'arrêt avec irritabilité, « sidération de la pensée » et des troubles du sommeil
- homme de 43 ans, consommant de la GBL depuis 1 an, hospitalisé pour dépression et paranoïa (dernière prise une semaine avant les signes)

Cas de soumission chimique :

Deux cas ont été notifiés :

- Un homme de 23 ans ayant subi une agression de nature indéterminée a présenté une amnésie après une rencontre avec un couple et un échange de verres. Au niveau biologique est retrouvé du GHB urinaire à concentration élevée sans plus de précision.
- Une femme de 21 ans, ayant subi des agressions sexuelles à répétition entre septembre 2006 et septembre 2007 par 3 hommes de son entourage. Le produit utilisé aurait été du « GHB en poudre », *sniffé*, la jeune femme pensant prendre de la cocaïne. Du GHB est retrouvé dans les cheveux de la victime.

- **OPPIDUM et OPEMA**

Un cas de consommation occasionnelle de GBL, depuis quelques semaines, a été identifié dans l'enquête OPPIDUM 2009. Il s'agissait d'un homme de 21 ans, consommant également du cannabis, de l'ecstasy et du Subutex® (buprénorphine) obtenu par « deal ».

1.2 Données du réseau des Centres de toxicovigilance (CAPTV) – Période 2005/09

Le rapport des CAPTV (septembre 2010) fait état de 142¹³ cas d'intoxication à la GBL. La majorité des cas correspondait à une exposition accidentelle (n=97) et à des tentatives de suicides (n=10).

Parmi l'ensemble des cas, 30 ont été considérés comme liés à une « addiction » et 4 étaient des cas de soumission chimique.

En ce qui concerne les 30 cas classés « addiction », la nature du produit consommé était précisée dans 8 cas : il s'agissait de nettoyant de jantes de voitures dans 7 cas et de dissolvant pour vernis à ongles dans un cas.

Ces cas concernaient le plus souvent des hommes (24 *versus* 5 femmes), ayant pour la moitié d'entre eux un âge compris entre 30 et 39 ans (14 cas), 7 ayant entre 20 et 29 ans, 6 entre 40 et 49 ans, 1 ayant 19 ans et un autre 10 ans (l'âge n'est pas précisé dans un cas).

Une dépendance, avec consommation quotidienne, était retrouvée dans 4 cas. La majorité des sujets avait consommé la GBL par voie orale (n=28), dans un cas il s'agissait d'inhalation (voie non précisée dans un cas). Près de la moitié des sujets (48 %) a présenté un tableau clinique symptomatique.

Parmi les 4 cas suspects de soumission chimique on retrouve 3 femmes de 21, 30 et 31 ans et un homme de 21 ans.

Dans cette enquête, la répartition des cas d'exposition par agents chimiques impliqués montre que dans 18% des cas (8/45, tous symptomatiques), il s'agissait d'une exposition volontaire à un nettoyant pour jantes de voiture dont la concentration de GBL était de plus de 90%. Dans 3% des cas (3/97, dont 1 symptomatique), il s'agissait d'expositions accidentelles à une préparation phytosanitaire et biocides : 1 cas d'exposition à une préparation phytosanitaire de concentration de moins de 40% et 2 cas à une préparation de moins de 1% (biocide barrière à insectes et préparation phytosanitaire). En revanche, dans 94% des cas (91/97, dont 19

¹³ Parmi ces cas, 9 seraient communs avec ceux rapportés par le réseau d'addictovigilance dont le cas d'octobre 2009 d'évolution fatale.

symptomatiques) d'exposition accidentelle, il s'agissait d'un dissolvant de vernis à ongles dont la concentration en GBL était inférieure à 10%. Il est à noter que depuis 2000, la teneur en GBL dans les produits cosmétiques a fortement diminuée.

1.3 Données de la littérature (liste non exhaustive)

- Une série de 226 décès a été publiée : la cause des décès est principalement un arrêt cardiorespiratoire (n=213), les autres cas (n=13) étant liés à des accidents (*Zvosec et al. Am J Emerg Med 2011 ;2):319-32*)
- 19 cas de cures de sevrage de GBL ont également été rapportés à Londres (*Bell & Collins. Gamma-butyrolactone (GBL) dependence and withdrawal. Addiction 2011; 106: 442-7*) tout comme un cas de sevrage grave (*Bhattacharya et al. Eur Addict Res 1011 ; 17 : 169-171*)
- D'autres articles portent sur des études de prévalence de consommation de diverses substances et en particulier de la GBL. Ce sujet est aussi abordé au travers de revues générales ou dans le cadre d'études sur les méthodes de toxicologie analytique

Parmi les publications d'auteurs français, on note :

- Une enquête de prévalence de consommation chez des « clubbers » (définis comme sortant au moins 12 fois par an dans un club) menée dans 7 clubs parisiens. La prévalence de consommation de GBL (au moins une fois) était de 22,4%. (*Benchaar M. Thèse Med, Paris 7, 2010*)
- Un cas d'intoxication et deux cas de soumission chimique (*Pok et al. Médecine et Armées 2010 ; 38 : 409-416*)
- Une revue de la littérature également menée sur ce sujet (*Karila et al. Presse med 2009 ; 38 : 1526-1538*)

1.4 Presse grand public

Quelques articles ont paru dans la presse grand public française après la publication du communiqué de presse d'octobre 2009. Le cas mortel de 2009 a été discuté à l'Assemblée Nationale. Au Royaume-Uni, une vingtaine de décès avait été recensée chez des jeunes avant le classement de la GBL, deux cas ayant été très médiatisés.

2. Nature et importance des problèmes de santé publique

Sur Internet, il est facile de trouver ces nettoyants industriels (nettoyant de jantes ou produit décapant pour le bois, par exemple). Ces produits sont donc d'une large accessibilité (*via* Internet mais aussi le commerce traditionnel), avec une diffusion dans tous milieux et un faible coût. La GBL a d'autre part une image de « drogue légale » puisque cette substance n'est pas interdite.

Les ventes sur internet concernent surtout la GBL, plus rarement le BDO.

3. Contrôle national

3.1 En France

La GBL et le BDO sont inscrits sur la liste de surveillance volontaire de l'Union européenne.

3.2 Autres pays (données non exhaustives)

Cette substance est classée voire contrôlée dans plusieurs pays, en particulier :

- Royaume Uni

En décembre 2009, la GBL et le BDO ont été inscrits en tant que Classe C drugs (Misuse of Drugs Act, pour l'Angleterre et le Pays de Galles), avec interdiction de possession et de commerce destinés à la consommation humaine.

- Italie :

La GBL est contrôlée en vertu de la loi « Law on drugs and addiction » de 1999. Le Ministère de la santé délivre des autorisations pour la production et des permis pour les exportations et importations.

- Norvège :

La GBL est couverte par la « Derivatives Rule » et soumise à l'« Ordinance on Narcotics ». L'Agence des médicaments délivre des autorisations sur réception d'une demande comprenant des informations relatives à l'utilisation de la substance, aux conditions de stockage, aux procédures d'assurance-qualité et aux procédures de détention et de distribution.

- Suède :

La loi relative à l'interdiction de certains produits dangereux pour la santé (« Act on the Prohibition of Certain Goods Dangerous to Health ») du 1er septembre 2005 a placé la GBL et le BDO sous contrôle : l'Agence des

produits de santé délivre une autorisation pour leur utilisation industrielle sauf si un dénaturant est ajouté au produit destiné à être utilisé industriellement. Dans ce cas, l'industriel est exonéré d'autorisation d'utilisation.

- Canada

Depuis 2006, la GBL est considérée comme un précurseur par la Loi réglementant certaines drogues et autres substances.

- Nouvelle Zélande

Le GHB et la GBL font partie des substances contrôlées (liste 2).

- Etats Unis :

La GBL est inscrite sur la liste I des produits chimiques contrôlés en vertu de la loi sur le détournement et le trafic des produits chimiques. Les producteurs et les distributeurs doivent être enregistrés et les importations et exportations sont soumises à autorisation. De plus, les analogues de GHB sont traités comme des substances contrôlées en vertu de la loi sur les stupéfiants et psychotropes (« Controlled Substance Act ») lorsqu'ils sont destinés à la consommation humaine. Ainsi, les autorités peuvent poursuivre les délits impliquant des analogues de GHB dans les mêmes conditions que les infractions impliquant le GHB.

- Australie :

La GBL est contrôlée en vertu de la loi sur le mésusage et le trafic de drogues (« *Drug Misuse and Trafficking Act* »). Ce n'est pas une infraction pour :

- o une personne de fabriquer, produire, posséder ou fournir la GBL si elle est contenue dans un produit dont elle ne peut être facilement extraite ou facilement synthétisée, ou
- o une personne de fabriquer, produire, posséder ou fournir la GBL, si elle est contenue dans un produit qui n'est pas destiné à la consommation humaine et si la personne qui fabrique, produit, possède ou fournit la GBL, le fait dans le cadre d'une activité qui n'est pas illégale.

4. Conclusion et proposition

Le nombre de cas notifiés dans ce bilan est important, d'autant plus qu'il faut tenir compte d'une probable sous notification. Comme dans le précédent bilan d'octobre 2009, outre des consommateurs du milieu homosexuel masculin, on retrouve des sujets jeunes, majoritairement de sexe masculin. Les données de la littérature confirment les données recueillies par les centres d'addictovigilance. Un nouveau cas de décès a été notifié. A noter : une prise inhabituelle de « GHB en poudre » *sniffé* (dans un des cas de soumission chimique, confirmé par des dosages dans les cheveux). Plusieurs pays ont classé la GBL et le BDO et/ou en ont interdit la vente.

Le rapporteur propose d'interdire la vente au public de la GBL, du 1-4 butanediol et également de la gamma-valérolactone (GVL) en tant que matière première ainsi que celle de produits manufacturés en contenant à une concentration strictement supérieure à 10% (ce qui correspond à la concentration identifiée comme à risque) et pour des contenants de plus de 100 ml.

La GVL est un précurseur de l'acide gamma hydroxy valérique (ou gamma hydroxyvalerate ou GHV) qui a des propriétés très proches de celles de l'acide gamma hydroxybutyrique (oxybate de sodium).

Il est également nécessaire d'informer le grand public sur les dangers liés à leur consommation par le biais d'une large campagne de prévention et également les services d'urgence pour les cas d'intoxication aiguë (tableau clinique, intérêt des dosages urinaires et sanguins) et des services spécialisés pour le sevrage

Commentaires de la CNSP

Au vu de ces nouvelles données, il est noté une augmentation des notifications d'intoxications à la GBL avec en particulier un nouveau cas de décès et de possibles cas de noyades d'étudiants dans un contexte festif. Une sous-notification de ces cas d'intoxication à la GBL est d'autre part très probable. Des cas de *sniff* ont également été rapportés : l'un dans le cadre d'une soumission chimique et un autre mentionné dans le rapport des CAPTV. Les tableaux cliniques retrouvés en France sont concordants avec ceux décrits dans la littérature.

Le bilan réglementaire réactualisé montre que plusieurs pays ont classé ou mis en place des contrôles relatifs aux précurseurs GBL/BDO.

Il semble primordial, au vu de ces nouvelles données et du fait de cette situation très préoccupante en France, de proposer des mesures qui seraient similaires à celles déjà adoptées dans d'autres pays, et ce pour la GBL, le BDO mais aussi peut-être la gamma-valérolactone (GVL).

L'interdiction de vente au public de volumes supérieurs ou égaux à 100 ml et de concentration supérieure à 10 % pourrait être une solution tout comme l'interdiction à la vente pour la consommation humaine de ces produits. L'Afssaps rappelle, qu'il est possible d'adopter le régime des stupéfiants en partie ou en totalité pour des substances psychoactives ou préparations psychoactives non classées comme stupéfiants en cas de pharmacodépendance et d'abus en vertu de l'article R.5132-87 du code de la santé publique. Cet article permet notamment le contrôle à certains stades de leur commercialisation.

Une information des consommateurs et du public, mais aussi des professionnels de santé concernés (médecins, services d'urgence et de réanimation) pourrait également être envisagée.

Enfin, il a été rappelé que la proposition d'ajout d'amérisant (Bitrex®) déjà exposée au cours des séances antérieures de la CNSP n'a pas pu être retenue compte tenu de la toxicité éventuelle de cette substance, si des quantités importantes sont avalées volontairement.

Une réunion regroupant plusieurs institutions ayant pour objet l'information du grand public, des professionnels de santé mais aussi du milieu festif pour prévenir de la dangerosité de ce produit va également être très prochainement programmée*.

Avis de la CNSP

A l'unanimité des membres présents (Pour 22/ Contre 0/Abstention 0), la CNSP propose :

- **l'interdiction de la vente au public de la GBL, de la 1-4 butanediol et de la GVL en tant que matière première ainsi que celle de produits manufacturés en contenant à une concentration strictement supérieure à 10% et pour des contenants de plus de 100 ml, en vertu de l'article R.5132-87 du code de la santé publique.**

Note post-réunion : Le ministère chargé de la Santé a décidé d'interdire la vente et la cession au public de la Gamma-Butyrolactone (GBL) et du 1,4-butanediol (1,4-BD), par arrêté du 2 septembre 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants à la Gamma-Butyrolactone (GBL), au 1,4-butanediol (1,4-BD) et aux produits qui en contiennent.

* Cette réunion organisée par la DGS a eu lieu le 28 avril 2011

8. ENQUETE OPEMA : DONNEES 2010

Ce point est reporté à l'ordre du jour d'une prochaine réunion de la CNSP.

9. QUESTIONS DIVERSES : PRINCIPE DU CLASSEMENT GÉNÉRIQUE DES NOUVELLES DROGUES DE SYNTHÈSE.

Face à la diffusion très rapide de nombreuses nouvelles substances psychoactives au niveau européen, une réflexion sur une nouvelle approche de l'évaluation des risques et de la mise sous contrôle de ces substances a été lancée. Dans ce cadre, le dispositif d'évaluation et de mise sous contrôle au niveau européen des nouvelles substances psychoactives a été présenté par l'Afssaps.

Le dispositif d'échange d'information, d'évaluation des risques et de mise sous contrôle au niveau européen mise en place par la décision du Conseil de l'Union Européenne 2005/487/JAI du 10 mai 2005 comprend 3 phases :

- Echange d'information rapide entre Etats Membres de l'Union européenne :

Sur la base des données transmises par les Etats Membres et lorsque les données sont suffisantes, un rapport conjoint établi par l'OEDT et Europol est transmis au Conseil, à l'EMA et à la Commission Européenne dans un délai de 6 semaines. Ce rapport comprend la fréquence de signalement, les circonstances de découverte, la quantité utilisée, le mode de fabrication, les données de trafic, les données sur les risques pour la santé et la société et les mesures éventuelles de contrôle dans un Etat Membre.

- Evaluation des risques par l'OEDT :

Le comité scientifique de l'OEDT réalise l'évaluation des risques pour la santé et pour la société sur la base des critères établis par l'OMS. Ce rapport d'évaluation est transmis au Conseil et à la Commission Européenne dans un délai de 12 semaines. La Commission propose alors au Conseil des mesures de contrôle dans un délai de 6 semaines.

- Mise sous contrôle sur décision du Conseil de l'UE

La décision de classement sur la liste des stupéfiants (Convention des Nations Unies de 1961 sur les stupéfiants) ou des psychotropes (Convention de 1971 sur les substances psychotropes) doit être transposée en droit national par les Etats Membres dans un délai maximal d'un an.

Contrairement au dispositif de contrôle des substances psychoactives au niveau international par les Nations Unies, le dispositif européen ne permet pas l'évaluation des risques d'une nouvelle substance psychoactive si elle est utilisée pour fabriquer un médicament qui a fait l'objet d'une AMM, d'une demande d'AMM, ou d'une AMM suspendue.

Plusieurs substances ont fait l'objet d'une mise sous contrôle au niveau européen dans le cadre de ce dispositif : PMMA, 2 CI, BZP, méphédronne.

Le dispositif européen actuel permet d'évaluer et de mettre sous contrôle une seule substance à la fois. Suite à l'évaluation des risques de la méphédronne, l'Irlande et le Royaume-Uni avaient soulevé le problème lors du Groupe Horizontal Drogue de n'évaluer qu'une seule cathinone, la méphédronne, alors que d'autres cathinones circulaient déjà au niveau européen. La Commission avait précisé que le dispositif actuel ne permettait pas une approche générique de l'évaluation des risques et de la mise sous contrôle des nouvelles substances psychoactives.

En novembre 2010, la Commission Européenne a lancé une enquête auprès des Etats Membres pour recueillir leurs avis sur l'efficacité du dispositif européen, notamment sur la rapidité de l'échange d'information entre Etats Membres, la qualité du rapport conjoint Europol/OEDT et du rapport de l'évaluation des risques de l'OEDT, ainsi que sur les délais de mise sous contrôle. La France a notamment soulevé la problématique de l'approche générique de l'évaluation des risques et souligné la nécessité d'une prise de décision plus rapide de mise sous contrôle après l'évaluation des risques par l'OEDT. La Commission Européenne devrait rendre les résultats de cette enquête en septembre 2011.

Sur la base d'une enquête réalisée par l'OEDT en février 2009 (Legal responses to new psychoactive substances in Europe), les dispositifs actuels de mise sous contrôle dans les différents Etats Membres ont été présentés. 3 types de dispositif existent dans l'Union Européenne :

- classement individuel des substances, qui peuvent s'effectuer selon 3 procédures :
- procédure standard. Cette procédure est utilisée dans la majorité des Etats Membres : Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Croatie, Danemark, Estonie, Espagne, France, Grèce, Irlande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède, République Tchèque.
- Procédure accélérée avec une mise sous contrôle permanente de la substance. Cette procédure est utilisée lors qu'un risque grave pour la santé publique a été mise en évidence (ex : décès). Certaines étapes de la procédure ou certaine consultation ne sont pas réalisées afin de réduire le délai de la prise de décision, qui est de l'ordre de 2 jours à 1 mois. Cette procédure est utilisée au Luxembourg, en Norvège, en Slovaquie et en Suède.

- Procédure de mise sous contrôle temporaire. Cette procédure permet de mettre sous contrôle temporairement (1 an) la substance, dans l'attente d'une évaluation approfondie des risques. Ce dispositif existe en Allemagne et aux Pays-Bas.
- Classement générique des substances. Il s'agit de définir précisément un groupe de substances, qui présentent une structure chimique commune à une molécule « parent ». Ce dispositif est utilisé dans 3 Etats Membres : Irlande, Royaume-Uni et plus récemment en Pologne. Le Royaume-Uni a ainsi classé de façon générique la méphédronne et les autres cathinones substituées. L'Irlande a également mis sous contrôle la méphédronne et ses dérivés, mais aussi les cannabinoïdes de synthèse et la benzylpipérazine (BZP) et ses dérivés.
- Classement analogique des substances. Les substances sont définies par leurs analogies structurales ou pharmacologiques à une substance « parent ». Seule la Norvège utilise en pratique cette procédure, même si la Lettonie déclare disposer aussi de cette alternative.

Selon le CEIP de Caen, l'OEDT a répertorié plus de 160 substances psychoactives, appartenant principalement à 5 familles : phénéthylamines, cathinones, tryptamines ou indolalkylamines, pipérazines, cannabinoïdes. Une mise sous contrôle générique d'une famille de substance expose au risque de placer sous contrôle :

- une substance faisant l'objet d'une utilisation thérapeutique ou industrielle,
- des isomères, n'ayant aucun lien avec la classe chimique visée (formule brute identique, mais formule développée différente),
- isomères optiques ou dérivés n'ayant pas d'activité pharmacologique,
- substance se fixant sur un récepteur différent,
- substance se fixant sur le même récepteur, mais ayant une activité antagoniste.

Au contraire, une approche générique peut conduire à l'oubli de substances qui présentent un risque pour la santé publique :

- autres dérivés : esther, éther, amide...
- substance avec une autre fonction chimique simple : fonction alcool, cétone, amine...

Si le dispositif d'évaluation et de mise sous contrôle en France devait évoluer pour passer d'une approche individuelle, substance par substance, vers une approche générique des substances, il faudra s'assurer que chaque substance au sein d'un groupe générique satisfasse aux critères de classement établis par l'OMS, c'est-à-dire que chaque substance présente bien un risque pour la santé publique.