

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 82^{ième} réunion du 8 janvier 2009
Adopté le 19 février 2009*

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 23 OCTOBRE 2008	3
3. EVALUATION DE LA MISE A DISPOSITION DE LA NALOXONE EN CAS D'OVERDOSE AUX OPIACES	4
4. EXAMEN DES MESURES DE CONTRÔLE CONCERNANT LE BUTORPHANOL	7

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

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

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

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

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

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

M. LAHAIE, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

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

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

M. MALLARET, Président,

M. LAGIER, Vice-Président,

M. BEAUGRAND, M. BEAUVÉRIE, M. BINDER, Mme COLLIN, M. DALLY, Mme DEBRUYNE,

M. DELILE, M. GOULLÉ, M. KAMMERER, M. QUÉNEAU, M. LAQUEILLE, M. LAMARCHE,

Mme MASSOUBRE, M. PEPIN, M. POLOMENI, Mme SIBENALER, Mme THÉVENOT, M. TURCANT.

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Mme FOSSET-MARTINETTI, Affaires réglementaires de l'Afssaps

Mme GIBAJA, CEIP de Nancy

Mme COURSELAUD, Direction Générale des Douanes (Bureau E2),

Dans le cadre du point 4 :

Les représentants des laboratoires suivants commercialisant en France les médicaments à base de butorphanol :

- Intervet
- Fort Dodge Santé Animale

Dans le cadre du point 6 : Les représentants du laboratoire Prostrakan Pharma

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, M. LUCAS, Mme MESSINA.

ÉTAIENT EXCUSÉS

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

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

Mme DORLÉAC, représentant le Directeur Général des Entreprises,

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

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

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

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance.

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance,

Mme BUREL, Mme DJEZZAR, Mme JOLLIET, M. PORTAL, M. QUESTEL, M. THIRION.

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

En tant que co-investigateur d'une étude clinique portant sur l'EFFENTORA® (fentanyl), Madame COLLIN a un conflit d'intérêt mineur ne lui interdisant pas de prendre part au débat et au vote concernant le plan de gestion des risques et les conditions de prescription et de délivrance de ce médicament.

2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 23 OCTOBRE 2008

Le compte-rendu de la réunion du 23 octobre 2008 est adopté à l'unanimité des membres présents.

3. EVALUATION DE LA MISE A DISPOSITION DE LA NALOXONE EN CAS D'OVERDOSE AUX OPIACES

Les systèmes d'observation relatifs aux drogues et à leurs usages en France font apparaître plusieurs tendances inquiétantes voire alarmantes concernant l'héroïne, en particulier une augmentation continue de sa consommation et la circulation de produit plus concentré. La conséquence directe et majeure serait une augmentation des overdoses (OD) mortelles. La dernière enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) a par exemple relevé que sur 192 décès chez les toxicomanes en 2007 (177 en 2006), l'héroïne était en cause dans 43% des cas (37% en 2006) et la méthadone dans 31,5% contre 17,5% en 2006.

C'est dans ce contexte et afin de réduire la mortalité et la morbidité liées aux OD aux opiacés, que le groupe de travail sur les Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO), rattaché à la Commission des Addictions de la Direction générale de la Santé, a souhaité faire un point bibliographique et engager une réflexion sur l'utilisation de la naloxone dans le traitement des OD. Il s'est ainsi posé la question de sa mise à disposition directement pour les usagers de drogues (*naloxone take-home*) comme cela est déjà mis en place dans différents pays.

Ce point a été présenté à la Commission des Addictions du 26 novembre 2008 qui a approuvé le principe de cette mise à disposition large. L'Affsaps a été chargée de faire la synthèse des données bibliographiques présentées aujourd'hui.

▪ Données sur la naloxone

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des opiacés agissant sur la dépression respiratoire, le myosis et l'analgésie. Elle n'a pas de propriété agoniste des récepteurs opiacés ni de potentiel d'abus. Son délai d'action est très rapide : 30 secondes à 2 minutes après injection par voie intraveineuse (IV), 3 minutes après injection par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC). Sa durée d'action diffère selon la voie utilisée : elle est de 20 à 30 minutes après administration par voie IV et 2,5 à 3 heures après administration par voie SC ou IM. Sa demi-vie est de 45 à 60 minutes. Elle est inactive par voie orale.

La naloxone et ses spécialités figurent sur la liste I des substances vénéneuses. Elle est disponible en ville et à l'hôpital, sous forme de solution injectable dosée à 0,4mg/ml, indiquée notamment dans le traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques avec une dose initiale recommandée de 0,4 à 2mg.

Les effets indésirables sont à type de frissons, hyperventilation, vomissements, anxiété, hypertension artérielle. A de très fortes doses, sont relevés des cas d'hypertension artérielle et d'œdème pulmonaire chez des sujets présentant des antécédents cardiovasculaires. Chez les sujets dépendants aux opiacés, la levée brutale et complète des effets morphiniques provoque habituellement un syndrome de sevrage.

▪ Revue de la littérature concernant les programmes de distribution de la naloxone aux usagers d'opiacés

Les publications américaines ou australiennes rapportent qu'en moyenne plus de 80% des usagers de drogues ont été témoins d'au moins une overdose au cours de leur vie. Les décès par overdoses d'héroïne surviennent, souvent au domicile et 1 à 3 heures après l'administration et le plus souvent en présence d'un témoin qui reconnaît les symptômes de l'overdose. Par contre, les gestes de réanimation effectués par le tiers témoin se révèlent le plus souvent insuffisants ou inadaptés, voire dangereux (injection de cocaïne ou d'amphétamine, stimulation physique : douche froide, marche...) De plus, une enquête a montré (Lagu T, 2006) que 88% des usagers de drogues se disent volontaires pour administrer de la naloxone si une OD se produit devant eux.

Des programmes de mise à disposition de la naloxone aux usagers d'opiacés ont été initiés dès 1995 en Europe (Allemagne puis Royaume Uni, puis Italie). Aux Etats-Unis, la naloxone a été distribuée d'une façon large aux usagers de drogues par le biais de programmes spécifiques dès 1999, d'abord à Chicago puis à San Francisco. En juin 2001, le Nouveau Mexique a été le premier état à encourager les médecins à prescrire de la naloxone « take-home » aux injecteurs d'héroïne. Depuis 2000, beaucoup de programmes de prescription de ce type sont maintenant en place (Chicago, San Francisco, Baltimore, New York, Nouveau Mexique) avec des centaines d'injecteurs d'opiacés inclus (plus de 8 000 entre 2000 et 2006) et près de 1 000 OD traitées par naloxone avec succès. Les effets indésirables observés sont uniquement des syndromes de sevrage.

La législation de plusieurs Etats américains (New York, Nouveau Mexique, Connecticut) a été modifiée pour autoriser l'utilisation de naloxone par des non professionnels de santé en cas d'OD. En 2005, au Royaume-Uni, le statut légal de la naloxone a été modifié pour permettre son administration en urgence par des tiers non médecins.

La voie IM est la voie majoritairement préconisée et utilisée dans les programmes : elle est plus facile et sa durée d'action par rapport à la voie IV est plus longue. La voie SC est comparable à la voie IV mais pose plus de problèmes de formation de l'entourage.

La voie nasale a également été utilisée dès 2002 aux Etats-Unis, en Australie et au Pakistan. Le délai d'action est plus long que la voie IM mais elle présenterait moins d'effets indésirables à type d'agitation, vomissements et syndrome de sevrage. Le recours à la voie nasale peut se poser afin d'éviter les accidents infectieux liés à l'utilisation de seringues.

La plupart des programmes de prescription comportent également des programmes d'éducation et de formation spécifique pour les usagers de drogues comprenant les mesures de prévention des OD aux opiacés, l'identification des causes et des signes d'OD, des informations sur la naloxone, l'apprentissage des gestes de réanimation. Des kits comprenant par exemple 2 seringues pré remplies, des gants, des masques et un guide pratique sont très souvent distribués.

▪ **Discussion**

Un certain nombre d'arguments ont été avancés contre une telle utilisation. Il a notamment été dit qu'elle pouvait être perçue comme une incitation à la consommation voire à l'augmentation de la consommation d'opiacés. Une étude a pourtant montré que des usagers volontaires et formés appartenant à ces programmes diminuaient significativement la fréquence de leurs injections d'héroïne alors que le programme ne prônait aucunement la réduction de l'usage, l'abstinence ou le traitement de la dépendance (Seal, 2005).

Un autre argument est soulevé : la demi-vie de la naloxone étant plus courte que celle de l'héroïne (et bien plus que celle de la méthadone), la sédation et la dépression respiratoires peuvent récidiver chez des sujets victimes d'une OD et traités par naloxone. Toutefois, la totalité des études réalisées sur des cohortes d'usagers volontaires n'a pas relevé de récurrences d'OD. De plus, une étude rétrospective sur un an effectuée à San Diego (Vilke, 1999) a montré qu'aucun des patients traités par naloxone par les services d'urgence mobiles et non hospitalisés ensuite n'était décédé dans les 12 heures suivantes.

Un syndrome de sevrage plus ou moins intense peut accompagner l'administration de naloxone. Il survient dans 17 à 33% des cas. Il peut être associé à des complications comme un œdème pulmonaire ou une arythmie. Ces effets indésirables sont à contrebalancer avec le risque de décès si aucun traitement n'est administré. De plus, l'administration d'une dose de 0,4 mg, considérée comme faible, diminuerait le risque d'un syndrome de sevrage sévère.

Par ailleurs, il pourrait être avancé que les services d'urgence ne sont pas appelés après une réanimation réussie avec la naloxone ; il faut rappeler néanmoins que les témoins d'OD ne contactent les secours que dans 21 à 50% des cas, la raison majeure étant la peur de l'intervention de la police.

L'utilisation de seringue non stérile peut induire la transmission du VIH et hépatites : ce risque peut être largement réduit en mettant systématiquement à disposition des seringues avec la naloxone ou des seringues pré remplies.

▪ **Conclusion**

Au vu de la littérature, de l'efficacité, de la sécurité d'emploi de la naloxone et dans un contexte de ré-augmentation des OD aux opiacés, la mise à disposition large de la naloxone pour les usagers de drogues présente un rapport bénéfice-risque favorable et permet d'envisager un nouvel outil de réduction des risques.

D'autre part, l'importance des mesures d'éducation et de formation nécessite l'élaboration d'un projet prenant en compte l'ensemble des problématiques soulevées. Les autorités sanitaires doivent étudier les diverses modalités de la mise en œuvre effective d'un tel programme, le cas échéant de manière expérimentale (recherche-action).

Ce point a été présenté à la Commission addiction du 26 novembre 2008 et le principe de cette mise à disposition large a été approuvé à l'unanimité.

Discussion de la Commission

L'utilisation des médicaments de substitution aux opiacés s'est traduite par une nette diminution des décès par overdoses d'héroïne. Mais les jeunes usagers, aujourd'hui moins conscients des dangers

liés à la consommation de ce produit, peuvent avoir des pratiques associées à un risque accru d'overdose.

Par ailleurs, les overdoses surviennent le plus souvent chez des usagers de drogues, très marginalisés, exclus des circuits de prise en charge médicale. Dans la plupart des cas, ils sont seuls au moment de l'injection ou en compagnie d'un autre usager, qui ne contacte que rarement les secours par crainte de l'arrivée des services de police.

Dans ce contexte, la mise à disposition de naloxone présente un réel intérêt pour limiter les décès par overdose d'héroïne. Les effets indésirables de ce médicament sont peu importants, le principal étant la survenue d'un syndrome de sevrage qui peut être à l'origine de réactions violentes.

Un certain nombre de points sont soulignés par les membres :

Certains relatent une relativement faible utilisation de la naloxone par les professionnels de santé et notamment les services d'urgences mobiles. Ces services sont souvent amenés à intervenir pour prendre en charge des cas de dépression respiratoire, le plus souvent consécutifs à la consommation d'alcool associée à des médicaments, pour lesquels la naloxone est inefficace.

La Commission souligne la nécessité d'accompagner cette mise à disposition de campagnes d'information et d'éducation à la santé visant notamment à expliquer la conduite à tenir en cas d'overdose et les circonstances et les conditions d'utilisation de la naloxone. Elle ne devra pas être perçue comme une incitation à la consommation de plus fortes doses d'héroïne.

Les usagers susceptibles d'avoir recours à la naloxone étant le plus souvent éloignés des circuits sanitaires, il serait particulièrement intéressant de s'appuyer sur des usagers « relais » ayant reçu une formation spécifique, sans que cela dispense d'orienter secondairement l'utilisateur en overdose vers les services d'urgences.

Ce dispositif présenterait le double avantage d'améliorer l'implication des usagers de drogues pour relayer les structures de bas seuil, diffuser des informations sur les pratiques, et permettre un premier contact avec des structures de prise en charge pour les usagers les plus marginalisés.

La mise en place d'une étude pilote permettant de définir les modalités pratiques de mise en œuvre de cette proposition s'avère nécessaire.

Avis de la Commission

La Commission est favorable, à l'unanimité des membres présents, à la mise en place d'un protocole expérimental permettant d'étudier, dans le contexte français, l'intérêt d'un tel programme en termes d'efficacité et de sécurité. Il faudrait notamment définir si la naloxone devrait être prescrite par un médecin ou être plus accessible.

La Commission a retenu la notion d'usagers relais qui, dans le cadre de ce programme de mise à disposition, recevraient une formation spécifique et pourraient faire le lien entre des usagers très marginalisés et des structures de soins.

La Commission souligne l'importance de la mise en place de mesures d'éducation sanitaire et de sensibilisation des usagers de drogues. Ces mesures sont indissociables de la mise à disposition de la naloxone auprès des usagers de drogues par voie intraveineuse.

Enfin, la Commission recommande que, dans ce cadre, les usagers de drogues puissent disposer de naloxone présentée sous une forme adaptée pour une utilisation en dehors d'un cadre médical afin d'être rapidement utilisable et limiter les risques infectieux. Des seringues pré-remplies ou des kits d'injection pourraient ainsi être développés.

4. EXAMEN DES MESURES DE CONTRÔLE CONCERNANT LE BUTORPHANOL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a saisi l'Afssaps par courrier en date du 13 octobre 2008 afin de soumettre le butorphanol et les médicaments en contenant à des mesures de contrôle. Cette demande fait suite à un premier examen par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en avril 2008.

En France, il existe deux spécialités injectables de butorphanol (Torbugésic® 1% pour les chevaux et Dolorex® pour les chevaux et les chiens). L'administration des ces médicaments se fait obligatoirement par un vétérinaire (usage réservé aux professionnels).

1. Pharmacologie

Le butorphanol est un dérivé des morphinanes, agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ , κ et δ . Administré par voie intramusculaire, son effet est 4 à 7 fois supérieur à celui de la morphine.

L'effet agoniste μ est responsable de ses propriétés analgésiques. Utilisé à une dose unitaire moyenne de 2 mg, la durée de l'analgésie est comprise entre 3 et 4 heures.

Le butorphanol peut également entraîner une dépression respiratoire à partir de 0,03 mg/kg (ce qui correspond environ à 10 mg de morphine) avec atteinte d'un plateau à 15 mg/70 kg (ce plateau est discuté dans certaines études récentes).

L'effet agoniste κ sur la diurèse a été observé chez le Rat mais pas chez le Singe.

2. Toxicologie

Chez l'Animal, le butorphanol entraîne une sédation et une myorelaxation. Ces effets sont antagonisés par la naloxone.

Chez le Chien, la DL 50 (dose létale 50) par voie orale est supérieure à 50 mg/kg.

Aux Etats-Unis, un décès humain a été rapporté chaque année entre 1979 et 1992 après la consommation de butorphanol par voie intra-musculaire. Aucun cas de décès n'a été signalé en France.

3. Pharmacocinétique

Le butorphanol est rapidement absorbé par voie orale. Il est métabolisé en hydroxybutorphanol et norbutorphanol, deux métabolites inactifs.

Sa biodisponibilité est de :

- 5 à 17% par voie orale, en raison d'un effet de premier passage hépatique ;
- 19% par voie sublinguale ;
- 29 % par voie buccale ;
- 48-70% par voie nasale ;

La C_{max} atteint 2,2 ng/ml après une injection par voie intra musculaire de 2 mg. L'élimination est essentiellement rénale, la demi-vie d'élimination varie de 6 à 10 h.

4. Pharmacodépendance et potentiel d'abus

Des études de discrimination montrent que, chez le Rat, le Singe rhésus et le Pigeon, le butorphanol entraîne une généralisation pour l'étorphine, la morphine, le fentanyl, la buprénorphine et la nalbuphine.

Le butorphanol entraîne une préférence de place conditionnée.

Le Singe rhésus et le Babouin s'auto-administrent le butorphanol mais à des fréquences moindres que la codéine, la morphine et l'héroïne.

Le développement d'une tolérance et d'une dépendance physique spontanée ou provoquée par les antagonistes μ , κ et δ peut apparaître avec le butorphanol.

Une étude de discrimination montre que chez l'Homme, le butorphanol entraîne une généralisation pour la nalbuphine et partiellement pour la pentazocine.

Les effets subjectifs du butorphanol et de la pentazocine sont comparables.

Les scores ARCI (Addiction Research Center Inventory) du butorphanol et de l'hydromorphone sont proches.

Le butorphanol ne provoque pas de syndrome de sevrage chez les morphino-dépendants. Selon une étude menée par Jasinski (1976), l'administration de nalorphine peut provoquer un syndrome de sevrage chez des patients traités par 48 mg par jour de butorphanol.

5. Epidémiologie de l'usage et de l'abus / Estimation du potentiel d'abus

Un essai clinique contrôlé sur l'utilisation pendant 6 mois de butorphanol en spray chez des patients ayant des douleurs chroniques a permis d'observer un usage excessif du médicament chez 2,9 % des patients.

Aux Etats-Unis, une étude rétrospective chez des patients traités, présentant des antécédents d'anxiété ou de dépression, montre que 22% ont eu une consommation excessive ou ont développé une conduite addictive.

La base de données d'effets indésirables UMC (Uppsala Monitoring Centre) de l'OMS révèle que 42,9% des effets indésirables chez les utilisateurs de butorphanol étaient des cas de dépendance, 3,5% des syndromes de sevrage et 1% des cas d'abus.

Enfin, en 2004, 0,1% des Américains du Nord (Etats-Unis) de 12 ans et plus ont déclaré avoir déjà utilisé du butorphanol dans leur vie en dehors d'une indication médicale.

Au Canada, 15 cas de dépendance (dont un patient ayant consommé 257 flacons en 9 mois) et 53 vols ont été signalés.

6. Nature et magnitude des problèmes de santé publique

Les cas d'abus et de dépendance ont principalement été observés aux Etats-Unis et au Canada.

En Suisse, seuls 2 cas ont été signalés (un cas d'abus chronique par un vétérinaire et un "empoisonnement accidentel") ; en France, les différents outils des CEIP n'ont révélé aucun cas.

7. Mesures de contrôles

En France, le butorphanol n'est inscrit sur aucune liste de substances contrôlées.

Le butorphanol est contrôlé en Australie, en Colombie, en Irlande (classement comme psychotrope), en Italie et au Royaume-Uni.

Aux Etats-Unis, il est inscrit au tableau IV du « Controlled Substance Act » (comparable au « tableau IV de la Convention 1971 des Psychotropes ») depuis 1997. En 1998, 19 cas de prise en charge pour abus de butorphanol ont été signalés par le système DAWN (Drug Abuse Warning Network) contre 239 en 1996.

Actuellement, aucun contrôle n'a été mis en place au niveau international.

8. Usage thérapeutique et industriel

Le butorphanol est commercialisé sous forme injectable, de spray nasal et de comprimé dans d'autres pays. En Europe, seuls des médicaments à usage vétérinaire sont commercialisés.

9. Production illicite, trafic

Aux Etats-Unis, on observe des fausses prescriptions, des vols, des polyprescriptions. Parmi les saisies, la DEA (Drug Enforcement Administration) détecte le butorphanol en moyenne 5 fois par an.

En Australie, une saisie de faible importance a eu lieu en 2004 et 2005.

10. Comparaison avec d'autres agonistes partiels opioïdes

Le butorphanol peut être comparé à 3 autres agonistes partiels opiacés : la pentazocine, la buprénorphine et la nalbuphine.

La pentazocine est agoniste des récepteurs κ et agoniste partiel des récepteurs μ . Présentant un potentiel d'abus important, elle est inscrite au tableau III de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. En France, elle figure sur la liste des stupéfiants.

La buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ , possède un potentiel de dépendance avéré. Elle est inscrite au tableau III de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. En France, elle figure sur la liste des psychotropes et la liste I des substances vénéneuses. De plus, les formes administrées par voie orale et dont le dosage unitaire est supérieur à 0,2 mg sont soumises à une partie de la réglementation des stupéfiants : prescription sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours, sans renouvellement possible ; délivrance fractionnée pour une période de 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur ; conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans. Les préparations injectables sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses et réservées à l'usage hospitalier.

La nalbuphine, agoniste κ et agoniste partiel μ , est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses en France. Au niveau international, elle n'est soumise à aucune mesure de contrôle. Peu de cas de pharmacodépendance sont rapportés dans le monde.

Le butorphanol a un profil de dépendance et d'abus intermédiaire entre celui de la buprénorphine et celui de la nalbuphine.

Conclusion du rapporteur

Le butorphanol est un agoniste partiel des récepteurs μ et κ opioïdes. Il possède un potentiel d'abus et de dépendance manifeste en raison de ses effets narcotique et psychodysléptique. La facilité d'accès du spray aux Etats-Unis a été pourvoyeuse d'abus fréquents, qui ont diminué dès le classement du butorphanol au tableau IV du « Controlled Substance Act ».

Compte-tenu de son potentiel d'abus, il paraît nécessaire de soumettre le butorphanol à des mesures de contrôle encadrant son commerce et son utilisation.

Le profil pharmacologique du butorphanol est similaire à celui de la buprénorphine et de la nalbuphine. Se basant sur le principe de l'analogie, le rapporteur propose d'inscrire le butorphanol, à l'exception de ses préparations injectables sur la liste des psychotropes et d'inscrire le butorphanol et ses préparations sur la liste I des substances vénéneuses.

L'inscription sur la liste I des substances vénéneuses rend obligatoire la prescription de butorphanol, y compris dans le cadre d'un usage professionnel. L'inscription du butorphanol, à l'exception de ses préparations injectables, sur la liste des psychotropes permet un encadrement du commerce des préparations de butorphanol qui seraient susceptibles d'entraîner des abus.

Le rapporteur propose également de demander aux laboratoires commercialisant du butorphanol de déclarer les cas de vol à l'Afssaps et de sensibiliser les vétérinaires à la notification des cas d'usage détourné et de vols.

Discussion en présence des laboratoires

Le laboratoire Intervet indique que le Dolorex® (butorphanol) est indiqué :

- dans la sédation ou l'anesthésie générale.
- en peropératoire pour son effet analgésique. Il est alors utilisé seul ou en association.

Le recours à ce médicament de courte durée d'action est limité à des problèmes médicaux aigus, nécessitant une hospitalisation.

Le résumé des caractéristiques du produit précise bien que le médicament est réservé à l'usage professionnel vétérinaire et qu'il ne doit pas être délivré au public.

Depuis sa commercialisation en 2007, 14 cas de pharmacovigilance ont été notifiés au laboratoire dont un cas chez l'homme suite à des projections oculaires accidentelles.

Le laboratoire Fort Dodge, commercialisant le Torbugésic® (butorphanol), estime que les mesures proposées par le rapporteur permettront de sensibiliser les vétérinaires à la nécessité de veiller au bon usage de ce médicament.

Avis de la Commission

Compte tenu de l'analogie pharmacologique du butorphanol avec la buprénorphine et de son potentiel d'abus et de dépendance, la Commission est favorable, à l'unanimité des membres présents, à l'application de mesures suivantes :

- **inscription du butorphanol et de ses préparations sur la liste I des substances vénéneuses.**
- **inscription sur la liste des psychotropes du butorphanol, à l'exception de ses préparations injectables**

Par ailleurs, la Commission souhaite que les laboratoires commercialisant des spécialités à base de butorphanol déclarent les cas de vol à l'Afssaps et sensibilisent les vétérinaires utilisant ce médicament à la notification des cas d'usage détourné et de vols.