

Séance n°12
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 13 décembre 2018

Validé le 11 septembre 2019

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Luc DE HARO
Jean-Michel DELILE
Muriel GRÉGOIRE
Marie-Anne LASSALLE
Bruno MEGARBANE
Cédric MOREAU
André NGUYEN
Fabrice OLIVET
Dominique PEYRAT

Membres de la Commission excusés :

Maryse LAPEYRE-MESTRE
Michel MALLARET
Joëlle MICALLEF

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

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

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

Marie-Lise MIGUERES, chef de pôle
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Luciano AMATO, DP-NEURO, équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP), évaluateur contrôle du marché
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURO, chef d'équipe produits STUP
Émilie MONZON, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur clinique et addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Participants internes ANSM :

Laurent DECUYPER, DP-NEURO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLORH), évaluateur publicité
Delphine ROUSSEAU, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), pôle réglementaire, évaluateur réglementaire

Participants externes en audioconférence :

Anne BATISSE, Adjointe du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Paris
Sylvie DEHEUL, Adjointe du CEIP-A de Lille
Valérie GIBAJA, Adjointe du CEIP-A de Nancy

Personnalités extérieures auditionnées :

Amélie DAVELUY, Responsable du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Bordeaux pour le dossier GBL et GHB : mise à jour de l'enquête d'addictovigilance et cas d'intoxications (en visioconférence)
Élisabeth FRAUGER, Adjointe du CEIP-A de PACA-Corse pour le dossier sur l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte de Nalscue 0,9mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (en audioconférence)

Autres participants : prestataires vidéo et rédacteur

Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice
Alba GARCIA, société 3.0. Production
Thierry MARCOS, société 3.0. Production

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
2	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	5
3	DOSSIERS THEMATIQUES	5
3.1	Médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions (excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool)	5
3.1.1	Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte de la spécialité Nalscue 0,9mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (chlorhydrate de naloxone) : Bilan (Information)	5
3.2	Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique (notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD))	8
3.2.1	Définition des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Buvidal) (Discussion)	8
3.2.2	GBL (gamma-butyrolactone) et GHB (gamma-hydroxybutyrate) : mise à jour de l'enquête d'addictovigilance et cas d'intoxications : mesures à prendre (Avis)	11
3.2.3	Impact à un an du passage en prescription médicale obligatoire (PMO) des spécialités à base de codéine, de dextrométhorphan, d'éthylmorphine et de noscapine (Information)	15
4	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	17

Le Président ouvre la séance à 13 heures 36.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents puis 11 membres présents (arrivée de Muriel GRÉGOIRE au cours du point 3.1.1 et de Bruno MEGARBANE au cours du point 3.2.1).

1 Point d'actualité (Information)

- Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives pour la spécialité Epidyolex (cannabidiol)

Nathalie RICHARD annonce que l'ANSM octroie depuis peu des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives pour l'Epidyolex (cannabidiol), dans les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut à partir de deux ans. Le médicament se trouve par ailleurs en cours d'examen pour une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne, et dispose déjà d'une AMM aux Etats-Unis depuis le mois de juin 2018.

- Forum Secours Expo

Nathalie RICHARD souligne que la Direction générale a donné son accord pour que l'ANSM participe au forum Secours Expo, qui se tiendra en avril 2019. Elle sera accompagnée d'experts et de représentants de la Fédération addiction notamment.

- Retour sur les séances du 12 novembre et 12 décembre 2018 du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique »

Nathalie RICHARD indique que le point d'information reprenant les avis du Comité a été publié sur le site Internet de l'ANSM. L'Agence instruira ensuite ces avis et les fera suivre de propositions de mesures.

Le Comité d'experts, nommé depuis le 10 septembre, a rendu un avis positif concernant la pertinence de l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique dans certains symptômes et indications. En outre, des avis spécifiques ont été rendus non seulement sur l'exclusion de la voie fumée, l'inhalation par vaporisation restant envisageable, mais aussi sur le suivi des patients qui seront traités avec du cannabis à visée thérapeutique, avec la proposition de mise en place d'un registre national.

Ces trois séances ont permis au Comité d'entendre des associations de patients ainsi que des professionnels de santé dans certaines indications et notamment les douleurs, les soins palliatifs, l'épilepsie, la spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP), ou encore les soins de support en oncologie.

Le Comité aura désormais pour mission de déterminer notamment les modalités d'utilisation, le circuit de prescription et de dispensation.

Des modifications réglementaires devront intervenir pour accompagner la mise à disposition, si l'avis rendu est suivi par l'ANSM.

Nicolas AUTHIER ajoute qu'un des avis rendu indique clairement qu'il convient de se préoccuper de l'usage actuel du cannabis à visée thérapeutique et de l'accompagner en encourageant l'échange entre les patients et leurs thérapeutes sur cet usage, dans une logique bénéfique/risque.

Fabrice OLIVET souhaite savoir si les initiatives permettant de mettre à disposition la substance doivent maintenant provenir des industriels.

Nathalie RICHARD répond qu'il convient, dans un premier temps, de modifier les textes, avant de définir les modalités concrètes de mise à disposition du cannabis à visée thérapeutique, en s'inspirant des expériences étrangères.

Nicolas AUTHIER ajoute que les premières tendances ressortant des débats ne s'orientent pas forcément vers l'autoproduction.

Au-delà des expériences montrant que le cannabis fonctionne dans certaines situations, souvent réfractaires aux thérapies existantes, les données scientifiques robustes restent insuffisantes. La mise à disposition du cannabis à visée thérapeutique en France devrait donc être mise à profit pour évaluer correctement cet usage, ce qui impliquera probablement un minimum de standardisation ou de contrôle de la qualité du produit.

Par ailleurs, pour que l'accès aux patients intervienne rapidement, la voie d'une expérimentation nationale, serait une solution. Tous ces éléments restent cependant à discuter encore, et la mise en œuvre de cette décision pourrait intervenir par étapes.

Jean-Michel DELILE se réjouit de ces trois annonces. L'octroi de l'ATU pour l'Epidyolex qui constitue une réelle avancée pour les patients concernés, tout comme le fait que la Fédération Addiction puisse s'impliquer

aux côtés de l'ANSM dans le cadre du salon Secours Expo pour promouvoir la nécessité de mettre à disposition la naloxone au plus près des besoins des usagers.

Enfin, la position du Comité sur le cannabis à visée thérapeutique ouvre le chantier énorme de la mise à disposition. Il compte d'ailleurs sur les acteurs de la santé publique pour que ce marché ne soit pas exclusivement placé entre les mains d'opérateurs mus par des motivations purement économiques. Il constate par exemple qu'au Canada, les petits producteurs ont été rachetés en deux mois par le propriétaire d'une multinationale, tandis qu'en Grèce, où aucun protocole d'utilisation du cannabis thérapeutique n'existe encore, les licences d'importation avec les producteurs ont déjà été signées. De la même façon, d'après le directeur de l'Observatoire européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT) 500 lobbyistes de l'industrie du cannabis sont déjà enregistrés à Washington.

- Groupe de travail de la Direction générale de Santé (DGS) sur les opioïdes

UN EVALUATEUR annonce qu'un groupe de travail, auquel l'ANSM participe, a été créé à la Direction générale de Santé (DGS) pour élaborer une feuille de route concernant les opioïdes, les surdosages et les décès. Après les deux journées d'échange partenarial de la Commission des stupéfiants et psychotropes, sur les antalgiques opioïdes d'une part et sur les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) d'autre part, l'ANSM a élaboré des propositions de mesures qui ont été transmises à la DGS, la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), la Haute Autorité de Santé (HAS), la Caisse nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

Le groupe de travail de la DGS s'est réuni à deux reprises, et la feuille de route qu'il produira devrait être publiée au premier trimestre 2019.

Nathalie RICHARD précise que l'ANSM a rédigé un rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes, qui devrait également paraître en début d'année 2019. Il présentera les données de ventes, de consommation, et de sécurité de ces produits.

2 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts de niveau 2 n'a été retenu ni déclaré en séance.

Concernant les experts externes, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

3 Dossiers thématiques

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

3.1.1 Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte de la spécialité Nalscue 0,9mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (chlorhydrate de naloxone) : Bilan (Information)

Élisabeth FRAUGER, du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - d'Addictovigilance (CEIP-A) de PACA-Corse rejoint la séance en audioconférence.

Élisabeth FRAUGER rappelle que le panorama des opioïdes consommés en France évolue depuis plusieurs années. S'agissant des médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), la buprénorphine reste utilisée de façon prédominante, mais voit son utilisation diminuer, tandis que celle de la méthadone augmente (en particulier la forme gélule). La consommation d'analgésiques opioïdes a augmenté (en particulier l'oxycodone et le fentanyl) et on observe l'émergence des opioïdes de synthèse depuis 2015.

En parallèle, les données évolutives et d'expertise du réseau français d'addictovigilance ont mis en évidence des problématiques de mésusage, d'abus et pharmacodépendance des analgésiques opioïdes et des mésusages des MSO. D'après le dispositif de pharmaco-surveillance DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), la majorité des décès (dans un contexte d'abus) sont liés à un opioïde (majoritairement la méthadone, suivi de l'héroïne, la buprénorphine et des médicaments analgésiques opioïdes). Le dispositif DTA (Décès toxiques par Antalgiques) met également en évidence des décès par analgésiques opioïdes (hors contexte d'abus). Des alertes ont également été données concernant des décès liés aux opioïdes de synthèse.

Le contexte international se caractérise quant à lui par « la crise des opioïdes » aux États-Unis.

En 2014, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a formulé des recommandations pour la mise à disposition de la naloxone auprès des usagers. Dans ce contexte, la spécialité Nalscue a été mise à disposition en France par le biais d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte, du 27 juillet 2016 au 7 janvier 2018. Cette spécialité est indiquée chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par les secours. L'Agence a ensuite délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette spécialité le 28 juillet 2017 (entrée en vigueur le 8 janvier 2018).

Le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) de Marseille a été chargé du suivi de l'ATU sur la période du 16 septembre 2016 au 7 janvier 2018.

Élisabeth FRAUGER présente le bilan de ce suivi :

L'ATU de la spécialité Nalscue s'accompagnait d'un Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) qui décrit les modalités de prescription, de dispensation et de suivi du médicament. Il comprenait notamment un recueil d'informations. La prescription était facultative et la dispensation, initialement réservée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées à rétrocéder, a été étendue en décembre 2016 aux équipes mobiles, aux PUI non autorisées à rétrocéder disposant d'un service d'addictologie, d'une ELSA ou d'un service des urgences ainsi qu'aux Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).

- 343 médecins ont été enregistrés dans l'ATU,
- 166 médecins ont inclus au moins un patient (1 623 patients inclus),
- 247 pharmaciens et 55 médecins-dispensateurs ont été enregistrés,
- 1 061 patients ont reçu au moins une dispensation (1111 dispensations au total),
- seuls 91 patients ont eu une fiche de suivi, dont 9 ayant fait une overdose (5 d'entre eux ont été traités par Nalscue ; 1 patient a fait 2 overdoses),
- 16 tiers ont été traités par Nalscue (+3 autres utilisations sans information),
- le produit a fait l'objet d'un mésusage 2 fois (administration hors d'une situation d'overdose),
- 15 % des patients étaient sans domicile fixe,
- 7 % sortaient de prison,
- 48 % avaient un compagnon de vie,
- ¼ présentait des antécédents d'overdose,
- environ ½ présentait des antécédents de sevrage aux opioïdes,
- 88,5 % des patients étaient sous MSO,
- à l'inclusion, 76 % des patients étaient consommateurs de méthadone, 48 % d'héroïne, 15 % de morphine, et 14 % de buprénorphine, de fentanyl/fentanylloïde (1,3%), d'oxycodone (1%) ou d'autres opioïdes (1,7% essentiellement de niveau II ou de synthèse),
- 16 % des patients inclus étaient injecteurs d'héroïne, 13 % de morphine et 2% de buprénorphine,
- 10 patients sur 21 consommateurs de fentanyl l'ont injecté,
- 6 sur 16 ont injecté l'oxycodone et 4 sur 1 241 de la méthadone,
- l'obtention était illégale dans 86 % des cas pour le fentanyl, 80 % pour l'oxycodone, 67% pour la morphine, 15,5 % pour la buprénorphine et 5 % pour la méthadone.
- dans environ 1/3 des cas, il y a eu une augmentation récente des doses.
- 27 % des patients avaient une dépendance à l'alcool,
- 39 % consommaient des benzodiazépines, 58 % du cannabis et 50 % de la cocaïne.

Concernant l'utilisation de Nalscue (n=22) : la spécialité a été utilisée sur 5 patients (pour 6 overdoses) durant la période de suivi. En ajoutant les utilisations par des tiers (n=16), la spécialité a été utilisée dans 22 contextes d'overdose, sur des hommes adultes. Sur les 22 overdoses, 12 étaient dues à l'héroïne, 6 à la morphine, 4 à la méthadone, 2 au fentanyl, 1 à la buprénorphine, et 1 à la codéine (3 cas non précisés). Les opioïdes étaient associés dans 7 cas (2 héroïne+méthadone ; 1 morphine+méthadone ; 1 héroïne+morphine ; 1 héroïne+fentanyl ; 1 héroïne+méthadone+morphine ; 1 buprénorphine+codéine). La diversité des opioïdes consommés et responsables d'overdose a été souligné. Le médicament a été administré par l'entourage dans 9 cas, par le personnel soignant dans 7 cas, par le sujet lui-même dans 4 cas, et par une autre personne dans 2 cas. Aucun décès ou effet indésirable grave n'a été observé suite à l'administration de Nalscue.

Muriel GRÉGOIRE rejoint la séance.

Élisabeth FRAUGER ajoute que pour 16 overdoses, la première administration a permis l'amélioration de la respiration. Pour les autres, une dose supplémentaire a été administrée avec un délai de trois à cinq minutes entre les deux doses. Dans tous les cas, une amélioration de la respiration a été constatée.

Les urgences n'ont en revanche été contactées que pour 15 overdoses. La naloxone par voie intraveineuse a été administrée dans 3 cas (dans 10 cas les données sont manquantes), et 8 patients ont été hospitalisés. Le kit a été jugé facile d'utilisation dans tous les cas.

Les principaux résultats de 2 études réalisées sur Nalscue (Barré et al de 2018, Serre et al de 2018) ont été présentés.

Élisabeth FRAUGER poursuit. Au vu de ces éléments, il paraît urgent d'élargir l'accessibilité de la naloxone, aussi bien concernant le lieu de dispensation (CAARUD depuis janvier 2018, officine pour une large diffusion, ...) que la typologie des sujets à risque d'overdose (injecteur, polyconsommateurs, usagers ayant une réduction de la tolérance aux opioïdes, consommateurs occasionnels, consommateurs de MSO et d'analgésiques opioïdes...). La formation des usagers et de leur entourage demeure une priorité, et le recueil de données sur les circonstances des overdoses, les modalités d'usage de la naloxone et l'évolution de l'overdose restent indispensables pour mieux adapter les programmes de prévention et de réduction des risques.

Jean-Michel DELILE observe que cette étude montre que la naloxone intranasale est efficace et qu'aucun effet indésirable majeur n'a été repéré. Une bonne mobilisation a permis de toucher 1 600 patients, ce qui constitue un chiffre non négligeable. À titre personnel, il a connaissance de 2 personnes sauvées par de la naloxone, par l'intermédiaire de voisins ou de proches qui en possédaient, ce qui souligne l'importance de la diffusion massive de ce médicament. La question de l'accessibilité du produit en officine et dans les services de sécurité et de secours devra donc être traitée. Par ailleurs, la hausse des hospitalisations et des décès par overdose aux médicaments opioïdes, qui concernent souvent des personnes très peu informées des risques, suggère que l'utilisation de la naloxone dans l'accompagnement de ces traitements représente un axe majeur à développer.

Nicolas AUTHIER note en effet que les overdoses par médicaments sont plus nombreuses que les overdoses par héroïne. La question récurrente de la morphine et donc du sulfate de morphine, utilisé en substitution, interroge en outre sur les modalités de dispensation et de sécurisation du produit.

Élisabeth FRAUGER confirme que la morphine était impliquée dans 6 cas d'overdoses. Parmi les patients inclus dans l'ATU, sur les 242 consommateurs de morphine, 205 l'injectaient et 67 % l'avaient obtenue sans prescription, ce qui pourrait suggérer un usage en autosubstitution. Cette population devrait bénéficier plus facilement de Nalscue, dès lors qu'il peut être dispensé en Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD).

Jean-Michel DELILE précise qu'en raison du contingentement en kits de Nalscue, les structures de terrain ont été amenées à privilégier certains types d'usagers. Les usagers de sulfates de morphine, qui sont injecteurs, ont ainsi pu être privilégiés par rapport aux patients stabilisés sous méthadone. Les chiffres présentés doivent donc être interprétés dans un contexte de mise à disposition limitée du produit.

Marie-Anne LASSALLE se heurte à un problème d'approvisionnement en Nalscue. Les CAARUD et les CSAPA peuvent y accéder à condition de payer 35 euros par kit, mais les endroits recevant des personnes en cure, tels que les communautés thérapeutiques ou les sites résidentiels de patients, ne peuvent que difficilement s'approvisionner. Les structures ont ainsi fait le choix de disposer de Nalscue en produit de secours, mais pas de le distribuer largement auprès des patients, en raison de son prix. Tous les kits reçus gratuitement et distribués atteignent désormais leur date de péremption.

Fabrice OLIVET confirme que le risque majeur d'overdose mortelle porte sur les usagers intermittents, en cure, ou sortant de prison, voire sur les jeunes usagers. Or, malheureusement, cette population n'est pas prioritairement concernée par Nalscue, qui n'est accessible qu'en CSAPA et CAARUD, où la population est prise en charge et substituée. La communauté thérapeutique constitue un très bon exemple d'une population à risque et difficile à toucher. Le même constat vaut pour les personnes utilisant des opioïdes en antidouleurs, qui doivent être formées et informées sur le risque. Il convient donc de cibler les personnes elles-mêmes pour les convaincre qu'elles sont à risque, et pas uniquement les professionnels de santé.

Nathalie RICHARD indique que l'ANSM a insisté sur la nécessité d'une mise à disposition large de la naloxone dans le cadre de la réflexion menée par la Direction générale de Santé (DGS) sur ce sujet. Plusieurs médicaments à base de naloxone disposent désormais d'une AMM, mais ces derniers doivent être commercialisés largement, et la DGS souhaite que ce dossier progresse rapidement.

UN EVALUATEUR précise que la prochaine spécialité à base de naloxone mise sur le marché sera Prenoxad, qui sera la seule naloxone injectable prête à l'emploi. La commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a conclu à un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du SMR (ASMR) de 5. L'accord avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) devrait intervenir rapidement. Trois autres spécialités à base de naloxone en pulvérisation nasale ont obtenu des AMM via des procédures européennes. Les laboratoires devront donc identifier des exploitants en France afin que ces derniers déposent les dossiers auprès de la HAS. La DGS a été sollicitée pour accélérer les mises à disposition de ces produits.

Cédric MOREAU confirme que le fait que la distribution soit limitée à des lieux de prise en charge spécifiques exclut une partie de la population, qui ne fréquente pas les structures de soins, d'où la nécessité de diffuser massivement ce type de médicaments, y compris sur des lieux récréatifs. Il juge également préoccupante la faible proportion de patients ayant pensé à contacter les secours en cas d'overdose. Ce constat témoigne de la méfiance d'une partie de la population vis-à-vis des autorités sanitaires.

Muriel GRÉGOIRE souligne que l'accompagnement des patients consommant des médicaments opioïdes se heurte également à une problématique de représentation, dès lors qu'il concerne des patients non-usagers de drogues. Elle confirme par ailleurs que les lieux festifs peuvent typiquement être le théâtre de consommations très ponctuelles d'opiacés, avec des usagers relativement naïfs présentant des risques d'overdoses mortelles. La mise à disposition de naloxone dans ces lieux paraîtrait donc pertinente.

Jean-Michel DELILE souhaite savoir pourquoi la HAS a donné un ASMR aussi faible pour un médicament aussi efficace.

Élisabeth FRAUGER précise que la HAS a pris comme comparateur la forme injectable de naloxone.

Jean-Michel DELILE souligne qu'au vu des données mondiales, qui sont reconnues par l'OMS, cette décision est insatisfaisante.

Nicolas AUTHIER en déduit que les membres des instances de décision ne sont visiblement pas sensibilisés à ce type de traitement.

Fabrice OLIVET suppose même qu'un présupposé idéologique peut entrer en jeu.

Nathalie RICHARD reconnaît que les experts de la HAS accusent potentiellement une méconnaissance sur ces produits, auxquels les critères de la Commission de la Transparence ne sont pas nécessairement adaptés.

UN EVALUATEUR précise que 2 500 kits de Nalscue ont été commandés entre le 8 janvier et le 7 octobre 2018, soit davantage que durant l'ATU.

Élisabeth FRAUGER quitte l'audioconférence.

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

3.2.1 Définition des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Buvidal) (Discussion)

Deux agents de l'ANSM concernés par le dossier rejoignent la séance.

UN EVALUATEUR rappelle que la spécialité Buvidal est une solution injectable de buprénorphine sous-cutanée à libération prolongée, avec des injections hebdomadaires ou mensuelles. Elle se présente sous forme de seringue sécurisée, avec sept dosages différents.

Le produit a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 20 novembre 2018 dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, à partir de 16 ans. Buvidal fait également l'objet d'une demande d'AMM aux États-Unis. Une spécialité concurrente est déjà commercialisée au Canada et aux États-Unis.

L'instauration du traitement diffère selon que les patients sont préalablement traités par buprénorphine sublinguale ou non. Les patients non traités par buprénorphine sublinguale doivent recevoir 4 mg en sublingual avant la première injection, et rester en observation médicale pendant une heure avant de recevoir la première administration de Buvidal, les premières injections devant être hebdomadaires. Chez les patients déjà traités par buprénorphine sublinguale, l'initiation du traitement par Buvidal peut se faire avec une injection hebdomadaire ou mensuelle, un tableau des équivalences de dosage ayant été défini.

Certaines des précautions d'emploi dans le Résumé des caractéristiques du Produit (RCP) européen sont liées à la forme galénique et à ses propriétés à libération prolongée. La demi-vie d'élimination est de trois à cinq jours et suppose une surveillance des signes et symptômes de toxicité plus étroite dans la mesure où le traitement ne peut pas être interrompu immédiatement en cas d'apparition d'effet indésirable. La surveillance est en outre plus importante en cas de prise concomitante d'autres substances. De plus, du fait de sa galénique, Buvidal forme une masse solide au contact de fluides corporels comme le sang, et l'administration intravasculaire, qu'elle soit accidentelle ou intentionnelle lors d'un détournement de la voie d'administration,

comporte un risque de lésion, d'occlusion vasculaire et d'événement thromboembolique. Par conséquent, l'administration de Buvidal est exclusivement réservée aux professionnels de santé. Les précautions adéquates doivent également être prises lors de la délivrance et de la prescription du médicament. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients sont interdites, et il convient de s'assurer, pendant le traitement, que le patient ne tente pas d'extraire le dépôt.

L'ANSM rencontrera le laboratoire en janvier 2019 pour évoquer les conditions de prescription et de délivrance (CPD) du médicament. L'AMM européenne exige une prescription spéciale, qui sera transposée dans la réglementation française par une prescription obligatoirement sur ordonnance sécurisée. L'AMM européenne exige également une prescription restreinte, qui peut être transposée soit en prescription réservée à certains spécialistes et/ou structures initiale soit pour toute prescription. Le fait que l'utilisation à domicile ne soit pas autorisée signifie que le produit ne pourra pas être directement délivré au patient. L'observation du patient pendant une heure après la première administration pourrait enfin être interprétée comme une prescription initiale hospitalière.

L'EVALUATEUR rappelle que les CPD des formes sublinguales de buprénorphine et de la méthadone gélule ou sirop prévoient une ordonnance sécurisée, une prescription limitée à 28 jours pour la buprénorphine et la méthadone gélule, et à 14 jours pour la méthadone sirop, avec une délivrance fractionnée de 7 jours. La méthadone nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. La méthadone gélule et sirop n'obéit pas aux mêmes conditions de primoprescription, et l'évolution vers la primoprescription de méthadone en ville reste évoquée.

Au vu de ces éléments, les possibilités de conditions de prescription et de délivrance suivantes peuvent être envisagées :

- une prescription hospitalière incluant les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) associatifs et une réserve à l'usage professionnel ;
- une prescription hospitalière réservée aux médecins exerçant dans des services spécialisés ou en CSAPA, et une réserve à l'usage professionnel ;
- une prescription initiale hospitalière associée à une réserve à l'usage professionnel ;
- une prescription initiale hospitalière réservée aux services spécialisés, associée à une réserve à l'usage professionnel ;
- une simple réserve à l'usage professionnel.

La réserve à l'usage professionnel permet aux médecins de se procurer le médicament et de le conserver jusqu'à l'administration au patient sans que le médicament soit délivré au patient.

UN AGENT DE L'ANSM précise que le médecin pourrait commander le médicament auprès du laboratoire ou de la pharmacie.

Nicolas AUTHIER doute du fait que les médecins soient prêts à se procurer ce médicament en pharmacie à chaque prescription.

Il précise que, dans le cadre des consultations externes en milieu hospitalier, les pharmacies ne seront pas contraintes de référencer cette spécialité. L'accès des services d'addictologie à cette spécialité n'est donc pas garanti.

Muriel GRÉGOIRE craint quant à elle qu'une injection hebdomadaire dans un cabinet médical ou un CSAPA s'avère excessivement contraignante pour le patient. Cette spécialité évoque en outre le précédent du traitement retard pour les antipsychotiques, qui ne fut pas concluant.

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Jean-Michel DELILE reste lui aussi perplexe quant aux différentes formes retard, même si elles peuvent présenter un intérêt pour certaines populations, comme celles voyageant fréquemment à l'étranger.

Il rappelle que ces médicaments ont été développés aux États-Unis dans un contexte de crise des opioïdes et d'accès restreints aux formes sublinguales. Pour des patients devant se rendre tous les jours dans un centre pour obtenir leurs comprimés, la forme retard permet d'assouplir considérablement le protocole de soins. En revanche, dans le contexte français dans lequel les conditions de dispensation des médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) s'avèrent beaucoup plus souples, ces formes retard présentent un intérêt plus faible.

S'agissant des propositions soumises à la Commission, il souligne que la voie d'administration sous-cutanée présente un risque d'accidents graves en cas de passage en intraveineuse, ce qui suppose de contrôler l'administration du traitement. Dans la pratique, les CSAPA ne disposent généralement pas d'infirmiers. Les actes seraient donc confiés aux médecins eux-mêmes, ce qui constituerait une réelle révolution. Pour autant, il reste assez réservé quant à l'hypothèse d'une prescription hospitalière, les lieux de grand recours pour les MSO étant la médecine libérale et les CSAPA. Pour ce qui est de la réserve à l'usage professionnel, il paraîtrait plus opérationnel de confier le geste d'administration à un infirmier. Il demande si cette possibilité serait ouverte.

UN AGENT DE l'ANSM répond que « l'usage professionnel » impose au professionnel de santé habilité à prescrire, d'administrer le médicament, sauf éventuellement dans le cadre de maisons médicales dans lesquelles des médecins et des infirmiers exercent.

Dominique PEYRAT demande si le médecin pourra obtenir ce médicament en pharmacie de ville.

UN AGENT DE l'ANSM le lui confirme.

Nicolas AUTHIER remarque que le fait de laisser les pharmaciens administrer cette spécialité permettrait de les positionner de nouveau comme acteurs de prise en charge de ces patients, et pourrait contribuer à améliorer leur perception de l'intérêt des traitements de substitution.

André NGUYEN souligne qu'une expérimentation est en cours en France sur la vaccination, et que la plupart des pharmaciens sont désormais formés en injections intramusculaires et sous-cutanées. Ils seraient donc potentiellement intéressés par ce type de nouvelles missions. Si l'Ordre et le Syndicat s'emparent de cette question, les protocoles mis au point seront bien respectés. Les pharmaciens travaillent en outre en lien étroit avec les professionnels de santé et ont l'habitude d'amener des médicaments en cabinet médical. En revanche, il insiste sur la nécessité de renforcer le lien direct entre prescripteur et pharmacien.

Nicolas AUTHIER confirme qu'il conviendrait de sensibiliser à nouveau les pharmaciens et de les réintégrer dans le dispositif de suivi de ces patients dépendants. Cette option permettrait de mettre en place un circuit relativement conventionnel, avec un médicament prescrit par un médecin puis délivré et administré par le pharmacien.

Cédric MOREAU demande si les médecins peuvent stocker des médicaments prescrits sur ordonnances sécurisées dans leur cabinet, et dans quelles conditions. Par ailleurs, tout geste réalisé par le médecin pose effectivement la question de sa rémunération. De la même façon, l'observation du patient pendant une heure après la première administration pose des questions de faisabilité. Enfin, il rejoint la préoccupation exprimée quant à la dangerosité potentielle du médicament en raison de sa forme et au risque d'accidents thromboemboliques majeurs, alors que des alternatives présentant peu d'effets indésirables existent.

Fabrice OLIVET estime que cette spécialité va à l'encontre de toutes les stratégies ayant réussi en matière de substitution jusqu'à présent, notamment en prétendant supprimer la prise quotidienne, qui fait l'intérêt même de la substitution. Il admet toutefois l'intérêt que pourrait effectivement présenter une forme retard pour certains patients, et notamment pour ceux voyageant à l'étranger. Cet intérêt ne concerne cependant que des patients très autonomes. La réussite des MSO est d'ailleurs largement basée sur l'autonomie, l'appropriation du traitement par les patients constituant un des facteurs clefs de réussite des traitements. Or, la solution proposée consiste précisément à réduire cette autonomie. Il perçoit donc une antinomie entre le type de patients potentiellement intéressés par ces traitements et la façon dont ils seraient mis en place.

Dominique PEYRAT signale que certains de ses patients, qui sont chauffeurs routiers, pourraient trouver un intérêt à une injection mensuelle de buprénorphine.

Cédric MOREAU remarque la nécessité de laisser le choix du type de traitements au patient. Il s'interroge en outre sur l'interdose pour les patients auxquels une forme retard aura été administrée.

Nicolas AUTHIER confirme que l'administration de cette spécialité pose la question de pouvoir prescrire également de la buprénorphine par comprimé, en cas de besoin, comme par exemple dans le cadre de la gestion d'une situation de « craving » exceptionnelle. Par ailleurs, compte tenu des conditions potentielles de délivrance de cette spécialité, si un patient en milieu carcéral faisait le choix du Buvidal, cette forme pourrait poser un réel problème à la sortie de prison en cas d'accessibilité limitée, et représenter un risque accru de rechute voire d'overdose.

Fabrice OLIVET ne croit pas qu'il existe de demande de la part des usagers pour ce type de traitement, qui semble plutôt répondre à une volonté d'administration supervisée et de limitation des risques de mésusage et de marché noir. Dans le cadre carcéral, ce type de traitement ne pourra être administré que s'il constitue un choix rationnel du patient. Si des administrations pénitentiaires décident de ne mettre à disposition que cette forme à libération prolongée, certains patients se trouveront mis en danger à leur sortie, car ils se trouveront dans l'incapacité de gérer leur addiction.

Nicolas AUTHIER demande si les autres dispositifs de buprénorphine retard en cours de développement répondent aux mêmes conditions de prescription et de délivrance que Buvidal.

L'EVALUATEUR indique que la spécialité Sublocade (BHD injectable en SC à longue durée d'action), disponible aux États-Unis, prévoit un programme de stratégie d'évaluation et de réduction des risques. Les professionnels de santé administrant et dispensant le médicament doivent être certifiés, et la délivrance directe au patient est impossible.

Luc DE HARO souligne que le risque d'erreur lors de l'injection d'un vaccin est bien plus faible que pour un produit comme Buvidal, qui n'est pas une injection sous-cutanée simple, et dont la mauvaise administration peut induire un risque vital. Il n'est donc pas certain que les pharmaciens soient favorables à prendre ce type de risque. À l'inverse, les médecins généralistes ne seront pas nécessairement disposés à récupérer des produits en pharmacie. Le produit proposé semble donc en inadéquation avec l'ensemble des acteurs du secteur.

Muriel GRÉGOIRE confirme qu'en qualité de psychiatre, elle ne se projette pas dans la réalisation de ce type de geste.

Jean-Michel DELILE rappelle qu'au Canada et aux États-Unis, l'objectif de ces spécialités consiste à bloquer les récepteurs opioïdes face au risque d'overdose. La France ne s'inscrit pas dans ce cadre, mais réfléchit à une alternative par rapport à des MSO existants. Le rapport bénéfice/risque n'est donc pas de même nature, et cette galénique relativement agressive peut paraître surprenante, face à des bénéfices peu évidents. Ce type de traitement ne pourra donc reposer que sur une demande explicite du patient, auquel les risques et contraintes devront être clairement expliqués. La liberté de choix devra donc se trouver au cœur du traitement, notamment dans les établissements pénitentiaires.

André NGUYEN confirme que les réserves exprimées par Luc DE HARO ont été évoquées par l'Ordre des pharmaciens. Ces derniers semblent cependant motivés pour se saisir de cette mission. Il précise en outre que la buprénorphine est placée sur liste I, et n'a donc pas besoin d'être conservée dans un coffre.

Les agents de l'ANSM concernés quittent la séance.

3.2.2 GBL (gamma-butyrolactone) et GHB (gamma-hydroxybutyrate) : mise à jour de l'enquête d'addictovigilance et cas d'intoxications : mesures à prendre (Avis)

Un évaluateur rejoint la séance.

Amélie DAVELUY rejoint la séance en audioconférence.

Amélie DAVELUY explique que le rapport présenté ce jour est un bilan, sept ans après la parution de l'arrêté du 2 septembre 2011 interdisant la vente et la cession au public de GBL (gamma-butyrolactone) et de GHB (gamma-hydroxybutyrate) comme matières premières et produits manufacturés ayant une concentration supérieure à 10 % ou un volume supérieur à 100 ml.

Ce rapport correspond à la quatrième enquête réalisée sur ce sujet. Il porte sur la période 2012-2018, les trois enquêtes précédentes ayant porté sur la période 2006-2012.

Ce bilan a été dressé en raison d'une augmentation des cas marquants impliquant la GBL et de signaux montrant une consommation importante de ce produit dans le contexte du chemsex et dans des établissements de nuit, ayant entraîné la fermeture de certains.

L'analyse porte sur les cas de GHB, de GBL et de 1,4-BD. Il s'avère en effet pratiquement impossible de distinguer ces trois produits. Si la GBL a progressivement remplacé le GHB du fait de sa plus grande accessibilité, le terme de GHB reste le plus souvent employé, ce qui entretient une confusion sur le produit réellement utilisé. En outre, la GBL étant précurseur du GHB, les analyses toxicologiques ne permettent pas de savoir quel produit a été consommé.

Les notifications d'usage et d'abus ont augmenté dans tous les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A), cette hausse étant particulièrement marquée à Nantes, Paris, Marseille, Bordeaux et Montpellier. Trois cent quarante-trois (343) cas ont ainsi été recensés sur la période 2012-2018, soit une multiplication par 3,5 par rapport à la période précédente.

Les notifications concernent principalement des hommes, âgés en moyenne de 35 ans, et généralement expérimentés. Les contextes sexuels et festifs sont les plus fréquemment mentionnés. Dix cas de consommation accidentelle ont été enregistrés.

La voie d'administration est très majoritairement orale, mais d'autres modes apparaissent, notamment les voies rectale, nasale, intraveineuse ou inhalée.

Les substances rapportées sont essentiellement le GHB et la GBL. Le 1,4-BD, a également été observé pour la première fois en 2018, et également impliqué dans un décès français décrit dans la littérature.

Lorsque l'information est connue, l'achat est essentiellement réalisé sur Internet. Le GHB/GBL est consommé seul dans 10 % des cas. Les produits associés sont majoritairement la cocaïne, les cathinones, l'alcool, le cannabis ou la MDMA.

Les contextes observés sont principalement des contextes d'intoxications, ayant donné lieu à cinq décès, dont quatre en 2018. Quatre cas d'intoxications accidentelles sont recensés. Les effets observés sont principalement neurologiques ou neuropsychiatriques. Près de 60 % des cas de troubles neurologiques sont sévères, ayant nécessité une hospitalisation pour réanimation, voire intubation. Egalement 58 cas d'addiction et de demande d'aide au sevrage, 24 usages simples, et 23 usages à risque et un cas de grossesse. Des dosages ont été réalisés dans 69 cas. Par ailleurs, dans cinq cas sans analyse de flacon, la notion de fabrication artisanale de GHB à partir de GBL est rapportée.

Dix-sept (17) cas de soumission chimique au GHB ont été rapportés depuis 2012, soit entre 2,4 % et 10,8 % du nombre total des cas de soumission chimique. Les victimes étaient essentiellement des femmes et incluent trois mineurs. Dans 15 cas, le GHB a été retrouvé comme seule substance.

Alors qu'aucun cas de décès n'avait été observé jusqu'en 2011, 7 cas, recensés dans l'enquête « DRAMES » (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), ont été comptabilisés depuis 2012, dont 5 dans lesquels le GHB était la seule substance impliquée. Quatre décès sont survenus en 2018. Ces décès concernent des hommes, âgés en moyenne de 37 ans.

Les données issues de l'enquête « OPPIDUM » (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) font état d'une nette augmentation du nombre de cas (22 personnes depuis 2012, contre 1 signalement en 2009). Ces personnes sont principalement suivies en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et en Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA). Elles ne consomment que minoritairement dans un contexte sexuel, et la prise semble essentiellement occasionnelle. Les populations les plus précaires, suivies en Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD), ne semblent pas consommatrices de GHB.

Sur la période 2010-2018, les Centres antipoison ont transmis 149 cas impliquant la GBL et 266 cas impliquant le GHB. Ces cas concernent majoritairement des hommes. Deux cas d'intoxication avec la GBL chez l'enfant ont été observés, contre 17 pour le GHB.

Le nom commercial est précisé dans 32 cas pour la GBL, l'achat se faisant sur Internet dans 30 cas. La consommation est associée à d'autres produits dans 34 % des cas pour la GBL et dans 52 % pour le GHB. Elle s'inscrit principalement dans des contextes addictifs ou festifs. Trois décès ont été identifiés avec le GHB, contre aucun avec la GBL.

Amélie DAVELUY poursuit. La littérature, très dense, fait état de cas d'intoxications (deux intoxications accidentelles) et de décès chez les enfants dans trois publications. Dix publications décrivent des décès, dont deux cas français. Plusieurs articles mettent par ailleurs en évidence une augmentation des décès au Royaume-Uni et en Finlande entre 1993 et 2016. Une publication montre que les intoxications par GHB/GBL arrivent en quatrième position en Europe, après l'héroïne, la cocaïne et le cannabis. Des troubles de l'usage sont décrits dans 7 articles, et des cas de chemsex dans 13 publications. La GVL était mentionnée dans un article de 2013 qui décrivait un cas de soumission chimique et deux cas de sujets connus pour consommer du GHB.

Elle précise que la GBL est largement utilisée dans l'industrie, ce qui a freiné les prises de décision de classement, malgré des saisies douanières en augmentation.

En novembre 2014, le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandait d'inscrire la GBL et le 1,4-BD sur le tableau 1 de la convention de 1971. Il n'a cependant pas été suivi par la Commission des Stupéfiants, pour des motifs liés à l'utilisation industrielle de ces produits. La substance est cependant couverte par la réglementation des stupéfiants dans certains pays, ce contrôle s'exerçant uniquement sur les particuliers.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, elle constate que l'arrêté du 2 septembre 2011 n'a eu aucune influence sur la consommation, et souligne l'urgence à réglementer la GBL et le 1,4-BD, par :

- un classement sur la liste des stupéfiants, avec des dérogations pour les industriels ;
- une interdiction d'importation ;
- une restriction de la vente en ligne, à l'instar des Pays-Bas ;
- une information de la population et des professionnels de santé sur la réduction des risques ;
- le déploiement de tests de dépistage rapides.

Elle précise que la Mission Interministérielle de lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) mène une réflexion sur la GBL.

UN EVALUATEUR ajoute que l'ANSM a interrogé des pays européens et des pays tiers afin de dresser un état des lieux des différentes réglementations nationales concernant la GBL et le 1,4-BD. En Europe, ces deux substances sont couvertes par le programme de surveillance volontaire des précurseurs chimiques, qui prévoit des signalements obligatoires pour toute transaction suspecte. Un questionnaire a été transmis à 25 pays, dont 17 européens et 8 tiers. Treize réponses ont été reçues :

Trois pays européens (Espagne, Pays-Bas et Roumanie) appliquent uniquement le règlement sur les précurseurs chimiques de l'Union européenne. Deux pays appliquent un contrôle strict des opérateurs et des opérations liées à la GBL. Ainsi, la réglementation relative aux produits dangereux pour la santé s'applique en Suède, tandis que les États-Unis appliquent une réglementation de la Drug Enforcement Administration (DEA) sur les risques chimiques. Les autres pays appliquent partiellement la réglementation des stupéfiants ou des psychotropes, qu'il s'agisse d'un contrôle de l'import/export et de l'usage par les particuliers (Suisse et Belgique), d'un contrôle de l'import/export par les industriels (Australie), ou d'un contrôle des opérations à des fins médicales et scientifiques (Danemark et Irlande), avec des exonérations possibles pour certaines entreprises. En Italie, en Hongrie ou à Hong-kong, ces produits sont classés comme psychotropes et toutes les opérations de fabrication, distribution, import/export, achat et vente doivent faire l'objet d'autorisations.

Nathalie RICHARD confirme que le problème de santé publique lié à ces substances s'aggrave, avec une augmentation des intoxications graves et l'apparition de décès. Dans ce contexte, le rôle de l'ANSM en tant qu'acteur de santé publique consiste à formuler des propositions fortes, quitte à déterminer leur applicabilité dans un second temps avec les différents ministères concernés. Elle rappelle que l'ANSM avait proposé, par le passé, de rendre les solvants à base de GBL amers, mais que cette suggestion avait été refusée par les industriels.

Luc DE HARO souligne que la GBL n'est indispensable que pour l'industrie lourde, qui se voit réserver l'usage de certaines molécules pour des produits qui ne sont pas des stupéfiants. Il paraîtrait donc possible de réglementer ce produit en rappelant qu'il est dangereux pour la santé et d'interdire sa vente au grand public, à l'instar de la décision prise en Suède.

Muriel GRÉGOIRE observe en effet que les nouveaux produits de synthèse restent largement achetés sur Internet, malgré leur interdiction en 2012.

Luc DE HARO estime tout de même que le fait de limiter la disponibilité du produit et de le signaler clairement comme dangereux pour la santé permettrait de limiter son utilisation.

Nathalie RICHARD admet que la consommation de GBL ne sera pas totalement éradiquée par des mesures réglementaires, mais que son accès pourrait néanmoins être restreint.

Muriel GRÉGOIRE suggère d'accompagner une telle mesure par une information des professionnels de santé et des usagers.

Nathalie RICHARD note que la réunion de la MILDECA sur le sujet incluait les représentants des milieux de la nuit, qui se montrent très concernés par ce dossier.

L'EVALUATEUR ajoute que la Suède a également proposé un classement du produit comme stupéfiant, qui reste en discussion.

Muriel GRÉGOIRE serait opposée à un tel classement, qui présenterait un risque juridique pour les usagers.

Nathalie RICHARD explique que l'ANSM ne doit pas se censurer dans les propositions qu'elle formule à propos d'un produit répondant à la définition d'un stupéfiant et se trouvant à l'origine d'un nombre élevé de cas d'intoxication voire de décès.

Fabrice OLIVET observe que, lors de la réunion à la MILDECA, les propriétaires d'établissements de nuit étaient moins réceptifs à l'idée de diffuser des messages de réduction des risques et de sensibilisation aux dangers de la co-consommation d'alcool.

Nicolas AUTHIER souligne le nombre élevé de cas graves, qui semblent avoir fortement augmenté en quelques années.

Marie BONNET et Luc DE HARO quittent la séance.

Jean-Michel DELILE a principalement connaissance d'une utilisation de la GBL et du GHB en milieu « *chemsexer* », généralement en association avec les cathinones. Le niveau de dangerosité du produit est non négligeable. Compte tenu du peu d'impact de l'arrêté de 2011, il serait favorable à la mise en place de dispositions permettant de limiter l'accès au produit, et au développement de campagnes d'information sur les risques associés.

Muriel GRÉGOIRE confirme que la période récente se caractérise par l'apparition de patientes dépendantes du GHB, en dehors de tout milieu « *chemsexer* ». Une information sur le produit paraît donc effectivement indispensable, son utilisation devenant beaucoup plus large que quelques années auparavant.

Nicolas AUTHIER en déduit que la proposition de classement comme stupéfiant serait utilisée pour insister sur les risques auprès de tous les acteurs concernés, et les responsabiliser.

Nathalie RICHARD confirme que le fait d'affirmer que le produit répond à la définition d'un stupéfiant constituerait un message fort, en réponse au signal inquiétant de santé publique détecté par le réseau d'addictovigilance.

Muriel GRÉGOIRE souhaite obtenir des précisions sur le test de dépistage rapide.

Bruno MEGARBANE confirme que les laboratoires d'analyse toxicologiques hospitaliers peuvent tester la présence de GHB dans un prélèvement biologique, par des tests enzymatiques parfaitement fiables. Les résultats sont connus dans l'heure, et permettent de poser un diagnostic en urgence. En Ile-de-France, toutefois, seul l'hôpital Lariboisière pratique ce test en situation d'urgence.

Amélie DAVELUY quitte la séance.

Le président met au vote les projets d'avis.

*Vu la Convention Unique des Nations Unies de 1961 sur les stupéfiants,
Vu la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes,
Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,
Considérant l'augmentation du nombre de notifications de consommation de gamma-butyrolactone (GBL) et de 1,4-butanediol (1,4-BD), précurseurs du gamma-hydroxybutyrate (GHB) au réseau d'addictovigilance ;
Considérant les effets graves décrits lors de la prise de ces substances, notamment des décès avec la GBL ;
Considérant le premier cas rapporté d'intoxication au 1,4-BD en France,
Considérant leur accessibilité sur Internet ;
Considérant le classement stupéfiant du GHB depuis 1999,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 6 voix pour et 3 voix contre¹,
un avis favorable à l'inscription sur la liste des stupéfiants :*

- *de la gamma-butyrolactone (GBL) ;*
- *du 1,4-butanediol (1,4-BD).*

*Considérant l'augmentation du nombre de notifications de consommation de gamma-butyrolactone (GBL) et de 1,4-butanediol (1,4-BD), précurseurs du gamma-hydroxybutyrate (GHB) au réseau d'addictovigilance ;
Considérant les effets graves décrits lors de la prise de ces substances, notamment des décès avec la GBL ;
Considérant le premier cas rapporté d'intoxication au 1,4-BD en France,
Considérant leur accessibilité sur Internet ;
Considérant le classement stupéfiant du GHB depuis 1999,*

*La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 8 voix pour et 1 voix contre²,
un avis favorable à l'interdiction d'importation de la gamma-butyrolactone (GBL) par les particuliers avec dérogation pour les industriels*

*Considérant l'augmentation du nombre de notifications de consommation de gamma-butyrolactone (GBL) et de 1,4-butanediol (1,4-BD), précurseurs du gamma-hydroxybutyrate (GHB) au réseau d'addictovigilance ;
Considérant les effets graves décrits lors de la prise de ces substances, notamment des décès avec la GBL ;
Considérant le premier cas rapporté d'intoxication au 1,4-BD en France,
Considérant leur accessibilité sur Internet ;*

¹ Pour : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Bruno MEGARBANE, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT
Contre : Muriel GRÉGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, et Fabrice OLIVET

² Pour : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Bruno MEGARBANE, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT
Contre : Fabrice OLIVET

² Pour : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Bruno MEGARBANE, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT
Abstention : Fabrice OLIVET

Considérant le classement stupéfiant du GHB depuis 1999,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 8 voix pour et 1 abstention³, un avis favorable à la restriction de la vente en ligne de produits industriels contenant de la gamma-butyrolactone (GBL) ou du 1,4-butanediol (1,4-BD).

Considérant l'augmentation du nombre de notifications de consommation de gamma-butyrolactone (GBL) et de 1,4-butanediol (1,4-BD), précurseurs du gamma-hydroxybutyrate (GHB) au réseau d'addictovigilance ;

Considérant les effets graves décrits lors de la prise de ces substances, notamment des décès avec la GBL ;

Considérant le premier cas rapporté d'intoxication au 1,4-BD en France,

Considérant leur accessibilité sur Internet ;

Considérant le classement stupéfiant du GHB depuis 1999,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite à l'unanimité⁴ la généralisation des analyses biologiques de la gamma-butyrolactone (GBL) et du 1,4-butanediol (1,4-BD), précurseurs du gamma-hydroxybutyrate (GHB), dans les établissements de santé.

Jean-Michel DELILE et Dominique PEYRAT quittent la séance.

L'évaluateur quitte la séance.

3.2.3 Impact à un an du passage en prescription médicale obligatoire (PMO) des spécialités à base de codéine, de dextrométhorphane, d'éthylmorphine et de noscapine (Information)

Sylvie DEHEUL, Anne BATISSE et Valérie GIBAJA rejoignent la séance en audioconférence.

UN EVALUATEUR rappelle que les différentes enquêtes d'addictovigilance ouvertes sur les spécialités à base de codéine, de dextrométhorphane, d'éthylmorphine et de noscapine avaient donné lieu à différentes propositions de mesures relayées par l'ANSM, puis à l'arrêté du 12 juillet 2017 supprimant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses pour ces spécialités. Les médicaments renfermant ces molécules sont depuis uniquement disponibles sur prescription médicale obligatoire (PMO).

Les données de ventes 2017-2018 font apparaître une chute des ventes en amont de l'arrêté, puis une reprise correspondant à la période hivernale, dans une proportion toutefois moindre qu'en 2017.

La pholcodine reste en tête des ventes, suivie du dextrométhorphane, de la codéine associée à l'éthylmorphine et de la codéine seule.

Les spécialités les moins vendues renferment de l'éthylmorphine et de la noscapine.

S'agissant de la **codéine (antitussif)**, 80 notifications spontanées (NOTS) avaient été rapportées en 2017, avec 44 % cas de dépendance, 23 % de demandes suspectes, 19 % d'abus, et 15 % de cas de mésusage. Un cas grave d'encéphalite secondaire et 17 autres signaux avaient également été comptabilisés.

Du 1^{er} janvier au 30 septembre 2018, le nombre de NOTS connaît une diminution importante pour s'établir à 22, dont 52 % de cas de dépendance, 26 % d'abus, et 13 % de mésusage. 75 % des cas enregistrés en 2017 et 2018 se rapportaient à des événements antérieurs à la mesure réglementaire de juillet 2017.

Les signes cliniques rapportés étaient des troubles neurologiques dans 45 % des cas, dont 3 comas, et des troubles psychiatriques dans 35 % des cas. Des syndromes de manque ont été rapportés dans 39 % des cas. L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illégitimes ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) de 2017 ne rapporte pas d'augmentation massive du nombre de patients pris en charge.

Les signalements connaissent quant à eux une forte hausse, pour toutes les tranches d'âge. Les signalements concernant les 15-25 ans ont quintuplé entre 2015 et 2017, tandis que le nombre de signalements concernant les moins de 15 ans a triplé. Ce chiffre a été multiplié par 1,6 pour les 40-60 ans.

Dès le premier semestre 2018, une diminution du nombre de signalements a été constatée pour toutes ces tranches d'âge. Pour les 15-25 ans, 30 NOTS ont été rapportées, dont 26 en 2017 et 4 en 2018. Les effets recherchés étaient principalement récréatifs et anxiolytiques. Parmi les 40-60 ans, 48 NOTS ont été rapportées, dont 36 en 2017 et 12 en 2018. Les usagers cherchaient à éviter un manque, à obtenir un effet antalgique, ou à éprouver une sensation de bien-être.

Pour ce qui est de la **codéine en association avec le paracétamol (antalgique)**, 110 NOTS et CIOMS ont été rapportés en 2017 et premier trimestre 2018, ainsi que 66 autres signaux, 19 cas de mésusage, et 5 cas de céphalées par abus médicamenteux. L'analyse des 110 cas montre que 49 avaient été rapportés avant

⁴ Pour : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Bruno MEGARBANE, Cédric MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT

juillet 2017, contre 33 au second semestre 2017 et 28 en 2018. Le nombre de cas déclarés diminue. La tranche des 40-49 ans étant la plus représentée (29 %), suivie par la tranche des 30-39 ans (27 %) et celle des 50-59 ans (18 %). Aucune recrudescence du nombre de syndromes de sevrage n'a été constatée depuis l'arrêt de juillet 2017.

Le « **Purple Drank** », qui associe un antihistaminique, de la codéine et du soda, avait fait l'objet de 40 notifications sur la période courant de septembre 2015 à mars 2017, soit 2,5 cas par mois, dont 60 % de cas graves. De juillet 2017 au 30 septembre 2018, ce chiffre a chuté à 0,9 cas par mois, dont 28 % d'intoxications aiguës. Le nombre de « divers autres signaux » (DIVAS) a également baissé entre les deux périodes, passant de 4 à 1,2 par mois. La tranche d'âge la plus représentée est celle des 14-24 ans. Le Phénergan a été examiné en juin 2018 en Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques, qui s'est prononcée en faveur d'une prescription médicale obligatoire et une réduction du nombre de comprimés à 5 par boîte.

Le **dextrométhorphan** a fait l'objet, en 2016 de 34 NOTS, contre 22 en 2017 et 4 en 2018. En revanche, par rapport à la période 2009-2013, la proportion de cas graves a augmenté, passant de 36 % à 64 %. Les utilisateurs étaient âgés en moyenne de 21 ans, contre 30 ans pendant la période 2003-2008.

André NGUYEN quitte la séance.

L'EVALUATEUR ajoute que les signes cliniques rapportés sont essentiellement psychiatriques (50 %) et neurologiques (45 %). Des cas de dépendance ont été observés dans 30 % des situations, dont cinq syndromes de sevrage. Des complications cardiaques et oculaires ont également été observées.

Une analyse a également été menée sur la pholcodine en 2017. Elle ne dégage aucune tendance particulière.

Enfin, les données concernant **l'éthylmorphine et la noscapine** portent sur de très faibles effectifs, avec 6 NOTS en 2017, 1 NOTS en 2018, et 8 autres signaux entre 2012 et septembre 2018. L'âge moyen atteint 41 ans, la tranche d'âge des 15-25 ans représentant 39 % des cas.

Par ailleurs, différentes études ont été réalisées pour évaluer l'impact de la mesure réglementaire :

Une étude d'opinion en ligne lancée en mars 2018, qui s'adressait à des professionnels de santé, a porté sur les consommations problématiques des spécialités contenant de la codéine, en association ou non : 63 % de pharmaciens, 17 % de médecins généralistes, 14 % d'addictologues, et 6 % de médecins de la douleur. À la question de savoir s'ils avaient identifié davantage de patients usagers de paracétamol en association ou non avec de la codéine depuis le changement de réglementation, 58 % des pharmaciens d'officine ont répondu oui, *versus* 15 % pour les médecins généralistes.

S'agissant de la prise en charge des patients depuis l'évolution réglementaire, les médecins généralistes préconisent majoritairement le sevrage complet (57 %) et 21 % orientent vers un addictologue. Ce sont les médecins de la douleur qui orientent le plus vers un addictologue (60 %) et ajustent la posologie dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché (64 %).

S'agissant de la question relative au transfert vers d'autres substances, le tramadol est rapporté en premier lieu par les patients, devant la poudre d'opium, la buprénorphine et le Skénan.

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) 2017 met quant à elle en avant une progression très nette des ordonnances falsifiées pour la codéine antitussive. Le nombre d'ordonnances falsifiées se limitait ainsi à 3 et 4 en 2014 et 2015, avant d'augmenter à 9 en 2016, pour atteindre 64 en 2017, dont 62 au second semestre. Les demandeurs sont devenus plus jeunes, les patients étant âgés en moyenne de 23 ans depuis juillet 2017, et la proportion d'hommes est passée de 60 à 85 %. Les autres spécialités ne semblent pas impactées par la mesure réglementaire.

Les données de Drogue Info-Service (DIS) font état de 611 appels et *chats* analysés entre janvier 2016 et juillet 2018, avec un pic d'appels à l'été 2017. Avant l'arrêt, les appels concernaient essentiellement les troubles de l'usage de substance, la prise en charge, le syndrome de sevrage, et le « **Purple Drank** ». À compter de juillet 2017, les demandes sur le trouble de l'usage et celles relatives aux risques liés au « **Purple Drank** » se font moins nombreuses. En revanche, davantage de questions portent sur le syndrome de sevrage, la prise en charge et le sevrage forcé.

L'étude MESMAAJUV (Mésusage Médicamenteux chez les Adolescents et Adultes juvéniles), qui a sollicité 3 200 pharmacies d'offices, a permis de recueillir 201 réponses. 13 % des pharmacies ont rapporté 41 demandes suspectes (37 % concernaient la codéine, 32 % des antihistaminiques, et 10 % du tramadol). Sur la deuxième période d'étude, 335 réponses ont été reçues : 7 % des pharmacies ont également rapporté 41 demandes suspectes (51 % concernaient la codéine, 34 % un antihistaminique, et 5 % du tramadol).

Enfin, l'enquête réalisée en ligne auprès de l'Union régionale des professionnels de santé – Pharmaciens Hauts-de-France (125 pharmacies participantes) montre que la moitié des pharmacies étaient confrontées à des demandes suspectes concernant des substances liées au « **Purple Drank** » avant juillet 2017. Cette proportion diminuait à 30 % après l'arrêt.

Une diminution des ventes des molécules concernées par l'arrêté, du nombre de cas de détournement et des cas graves est donc observée. Cependant, au vu de la persistance des signaux de détournement, l'ANSM et les CEIP-A proposent de poursuivre le suivi des données de vente de ces molécules et d'autres antihistaminiques, de poursuivre les enquêtes d'addictovigilance, de surveiller les potentiels reports vers d'autres substances, et de réaliser un bilan à deux ans de cette mesure.

Nicolas AUTHIER juge ces données relativement rassurantes, dans la mesure où elles mettent en évidence une diminution des complications liées à l'usage de ces substances.

Fabrice OLIVET indique avoir reçu des appels angoissés de personnes ne s'identifiant pas comme des usagers de drogues, qui s'interrogeaient sur cette mesure et ont témoigné avoir été relativement mal reçues par leur médecin généraliste. Il relève qu'il est difficile de savoir ce que ces usagers deviennent sur le long terme. Un suivi à deux ans de l'impact de l'arrêté paraît donc particulièrement pertinent.

Cédric MOREAU regrette le caractère brutal de la mesure. Cette brutalité est d'ailleurs mise en évidence par le nombre de personnes ayant contacté DIS à propos d'un syndrome de sevrage ou d'un sevrage forcé, probablement en raison d'un manque de préparation des professionnels de santé. L'arrêté a en revanche incité un nombre important de patients à consulter leur médecin et leur a permis d'en tirer un bénéfice.

Nathalie RICHARD confirme que cette mesure a été prise très rapidement. Au regard de la population touchée, particulièrement vulnérable car largement constituée d'adolescents, la ministre a en effet souhaité agir rapidement. Cette soudaineté a permis en outre de mettre en lumière la situation de certaines personnes dépendantes à la codéine, qui se fournissaient parfois depuis des années en pharmacie.

Nicolas AUTHIER ajoute qu'une des mesures évoquées à l'époque consistait à interdire l'accès de ces spécialités aux mineurs. Une telle option aurait cependant nécessité une évolution législative, et il a été décidé qu'il n'était pas possible d'attendre un tel changement, d'autant qu'il n'aurait pas protégé les jeunes adultes.

Fabrice OLIVET rappelle qu'un des arguments avancés résidait dans l'impossibilité pour les pharmaciens de refuser des ordonnances à de jeunes usagers. Or, parallèlement, des pharmaciens d'officines refusent de délivrer des TSO à des usagers de drogues munis d'ordonnance. Le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens d'Ile-de-France a enfin accepté de poursuivre ces pharmaciens. Toutefois, le *testing* réalisé par ASUD montre que ces pratiques, pointées en 2011, perdurent.

Valérie GIBAJA confirme la nécessité de poursuivre la surveillance quant aux éventuels reports et demandes d'aide au sevrage, notamment au vu des données 2018 de l'enquête OPPIDUM. Le suivi de la pholcodine paraît particulièrement important au vu du nombre de cas de mésusages concernant des jeunes de 15 à 25 ans, ainsi que des décès impliquant régulièrement cette molécule.

Muriel GRÉGOIRE quitte la séance.

Anne BATISSE souligne l'intérêt des données de DIS, qui montrent l'existence d'une catégorie de personnes dépendantes au paracétamol et codéine, qui appellent pour signifier qu'elles ne souhaitent pas arrêter leur consommation, mais envisagent de se procurer des opiacés dans la rue ou sur Internet, y compris des substances plus dangereuses que la codéine. Par ailleurs, elle relaie le témoignage des pharmaciens, qui ont indiqué être démunis face à la douleur aiguë des patients la veille des week-ends, notamment dans les déserts médicaux.

Sylvie DEHEUL précise que l'enquête relative à la prométhazine mériterait d'être accompagnée d'une enquête plus large sur les antihistaminiques pour identifier d'éventuels reports vers ces substances.

Anne BATISSE, Sylvie DEHEUL et Valérie GIBAJA quittent la séance.

4 Questions diverses (Information)

La prochaine séance aura lieu le 21 février 2019.

Nathalie RICHARD rappelle que le mandat de la Commission s'achèvera en mars 2019. Une présentation spécifique sera effectuée sur ce point. Si l'intitulé de l'instance évoluera probablement, son fonctionnement, sa composition et ses missions resteront probablement identiques.

Émilie NENOFF ajoute qu'une prorogation des mandats pourra intervenir afin de permettre les appels à candidatures.

Le Président clôt la séance à 17 heures 01.