

Séance n°9
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte-rendu de la séance du 16 décembre 2014

Approuvé le 12 février 2015

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Joëlle MICALLEF
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Mireille BECCHIO
Luc de HARO
Bruno MEGABARNE
Laurent MICHEL
Vivien VEYRAT

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)
Emilie NENOFF, pôle COCOM, coordonnateur Conseil et Commissions
Patricia ESTRELLA, pôle COCOM, gestionnaire
Hédia MIZOURI, pôle COCOM, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché
Martin GARRET, DP-NEURHO, équipe produits STUP, interne
Emilie MONZON, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur clinique
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants

Elena SALAZAR, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO), équipe produits stupéfiants et psychotropes (STUP), évaluateur
Violaine VERMILLARD, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (DPINFHEP), Pôle hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares (GASTRO), évaluateur vigilance

Céline LEVESQUE, société Ubiquis, rédactrice

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Lisa BLIN, Films de l'Arche
Julien ROCTON, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1	Approbation du compte rendu de la séance du 21 octobre 2014 (Avis)	4
2	Annonce des conflits d'intérêts (Information)	4
3	Dossiers thématiques	4
3.1	Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R.5132-98 du code de la santé publique, et leurs conséquences pour la santé publique	4
3.1.1	Enquête d'addictovigilance des spécialités à base de zopiclone (Information)	4
3.2	Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments	8
3.2.1	Etat des lieux des nouvelles substances psychoactives (NPS) identifiées en France en 2013 et 2014 (Information)	8
3.2.2	Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du 25I-NBOMe en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)	11
3.2.3	Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du AH-7921 en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)	12
4	Point d'actualité (information)	14
5	Questions diverses	14
	Bilan des attestations de transport des patients traités par un médicament stupéfiant se rendant à l'étranger (Information)	14

Le Président ouvre la séance à 13 heures 41.

Le quorum est atteint avec 7 membres présents puis 9 (point 3.1.1).

1 Approbation du compte rendu de la séance du 21 octobre 2014 (Avis)

Le compte rendu de la séance du 21 octobre 2014 est adopté à l'unanimité¹.

2 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

3 Dossiers thématiques

3.1 Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R.5132-98 du code de la santé publique, et leurs conséquences pour la santé publique

3.1.1 Enquête d'addictovigilance des spécialités à base de zopiclone (Information)

Marie-Anne COURNÉ indique en préambule que l'Agence a demandé au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Nantes de mener une enquête d'addictovigilance sur la zopiclone. Cette demande fait suite notamment à l'enquête conduite en 2013 sur le zolpidem.

Un évaluateur explique que la zopiclone est un hypnotique de structure chimique différente de celle des benzodiazépines, mais de mécanisme d'action et d'action pharmacologique proches. Le principe de la zopiclone est l'IMOVAINE®. Onze spécialités génériques possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle est commercialisée depuis 1987 (pour la forme dosée à 7,5 mg) et depuis 2003 (pour la forme dosée à 3,75 mg). Ses indications visent les troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle et en cas d'insomnie transitoire. Sa posologie recommandée est de 7,5 mg/jour, pour une durée de 2 à 5 jours pour une insomnie occasionnelle et pour une durée de 2 à 3 semaines pour une insomnie transitoire. La durée maximale de prescription est de 4 semaines.

Une première enquête ouverte en 2002 sur des données allant de 1993 à 2002 avait permis de mettre en évidence que peu de patients développaient un abus ou une pharmacodépendance à la zopiclone. L'effet recherché, autre que l'effet hypnotique, était l'anxiolyse. Cette enquête a conduit à modifier la rubrique 4.4. « Mises en garde : pharmacodépendance » du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités concernées. Suite à un passage en Comité technique et en Commission nationale des stupéfiants et psychotropes en novembre 2013, une deuxième enquête a été ouverte en juillet 2014 toujours pilotée par le CEIP de Nantes.

D'après les données de la littérature, 6 cas ont été enregistrés sur la période du 1^{er} janvier 2003 au 31 mai 2014. Ils sont comparables aux cas de la précédente enquête, avec une moyenne d'âge cependant plus élevée. Des problèmes d'addiction à la zopiclone chez des patients de plus de 75 ans traités pour des troubles du sommeil ont été rapportés alors que ces patients avaient augmenté les doses. Des problèmes d'addiction ont également été constatés chez des patients plus jeunes traités pour des troubles passagers du sommeil, avec des antécédents addictifs et/ou psychiatriques, pour la plupart. Dans la majorité des cas, des problèmes de sevrage à l'arrêt ont été observés.

D'après les données des laboratoires, on dénombre 302 cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné ou de surdosage sur la période de référence. Après suppression des doublons, 160 cas ont été analysés. Sur ce total, on recense 2 cas de syndrome de sevrage néonatal, 3 cas de soumission chimique, 109 cas de surdosage et autres effets hors abus et dépendance et 46 cas d'abus, de dépendance, d'usage détourné, de sevrage et/ou d'autre consommation problématique. Sur ces 46 cas, 14 sont identifiés comme graves (30,4 %). Des antécédents de troubles psychiatriques sont identifiés dans 21,7 % des cas et des antécédents de troubles addictifs dans 21,7 % des cas aussi. Les problématiques les plus fréquentes sont la dépendance (41,3 %), la chronicité (39,1 %) et la surconsommation (34,8 %).

¹ Voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Fabrice OLIVET, Ahmed SALMI et Caroline VICTORRI-VIGNEAU.

L'évaluateur poursuit avec les données issues du réseau d'addictovigilance : sur la même période (1^{er} janvier 2003 au 31 mai 2014), 744 notifications impliquant la zopiclone ont été rapportées dont 1 notification pour syndrome de sevrage néonatal, 196 notifications hors période d'enquête, 45 notifications pour intoxication médicamenteuse volontaire et 502 notifications simples. La part de la zopiclone était relativement stable jusqu'en 2011, mais a augmenté en 2012 et 2013 (3,14 % et 3,53 %). Sur les 502 notifications simples, l'âge moyen des sujets est de 46,4 ans. Des antécédents de troubles psychiatriques ont été notés dans 27,7 % des cas et des antécédents de troubles addictifs dans 38,6 % des cas. Les effets recherchés, autres qu'hypnotiques, sont surtout « relaxants ». Les doses sont peu élevées. Les problématiques les plus fréquemment identifiées sont le comportement de transgression (46 %), la chronicité (28,5 %), la dépendance (22,3 %), la surconsommation possible ou probable (10,6 %) et la surconsommation certaine (7,2 %).

D'après les données de la Banque nationale de la pharmacovigilance (BNPV), 435 cas ont été identifiés. Sur ces 435, on dénombre 26 cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné avec des cas graves dans 30,8 % des cas, des antécédents de pathologies psychiatriques dans 38,5 % des cas et des antécédents de pathologies addictives dans 46,2 % des cas. On compte aussi 18 cas de sevrage, 14 cas d'effets indésirables néonataux (zopiclone prise lors de la grossesse) et 6 cas dans un contexte de substitution de l'IMOVANE®.

La zopiclone est retrouvée dans l'ensemble des outils épidémiologiques des CEIP. Dans l'enquête DRAMES², on note 66 cas, mais aucun où la zopiclone est le seul médicament imputé au décès. Dans l'enquête OSIAP³, la zopiclone est fréquemment citée (entre la 4^{ème} et la 6^{ème} position). Dans les cas de soumission chimique, on dénombre 27 cas entre 2003 et 2012, mais la zopiclone n'est pas citée parmi les trois médicaments les plus impliqués. De plus, aucun cas n'est rapporté en 2012 avec la zopiclone. D'après l'enquête OPPIDUM⁴, les indicateurs ne sont pas préoccupants. Dans l'enquête OPEMA⁵, la zopiclone est retrouvée, mais très souvent dans un contexte d'utilisation chronique, de surdosage « modeste » et en association avec d'autres médicaments.

Il ajoute que les enquêtes ont permis d'identifier une sous-population de consommateurs problématiques pour le zolpidem (avec un important nomadisme pharmaceutique ou médical, une non-conformité aux recommandations et une surconsommation), mais que ce profil n'est pas retrouvé pour la zopiclone

L'analyse du score de gravité repose sur huit items, dont quatre relevant des signes physiques et compulsifs (tolérance, sevrage, doses/durées supérieures, désir d'arrêt) et quatre portant sur les conséquences dommageables (temps passé, problèmes relationnels, persistance malgré la connaissance des effets néfastes sur la santé, comportement de transgression). Sur une base d'étude de 20 notifications du CEIP de Nantes, on constate, pour la zopiclone, que 25 % des cas présentent trois items positifs et 28 % quatre items positifs. 80 % des notifications pour la zopiclone ont moins de six items positifs, taux à comparer à 45 % de notifications ayant plus de six items positifs avec le zolpidem. Les items les plus fréquemment positifs avec la zopiclone sont : les doses ou les durées supérieures aux prescriptions (80 %) et le désir et l'essai infructueux d'arrêter la consommation (75 %).

Sur le plan commercial, on peut retenir que les données de vente du laboratoire princeps sont nettement supérieures aux ventes des laboratoires génériques.

En conclusion, on peut retenir qu'il n'y a pas d'identification de problèmes majeurs spécifiques liés à la zopiclone. Les outils épidémiologiques comparant la zopiclone à d'autres médicaments ou substances permettent d'émettre l'hypothèse que la dépendance à cette molécule ne partage pas les caractéristiques retrouvées avec le zolpidem. Cependant, les problèmes rencontrés avec la zopiclone sont comparables à ceux des autres hypnotiques : dépendance, abus, prise chronique, tolérance, sevrage à l'arrêt, etc. Il est donc proposé de maintenir la surveillance de la zopiclone

Michel MALLARET note que la zopiclone ne semble pas présenter un profil différent des autres hypnotiques dans un contexte français de surconsommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Cette surconsommation prolongée augmente les effets néfastes (effets indésirables ; dépendance) tout en réduisant les bénéfices attendus (tolérance pharmacodynamique) de la prise de ces médicaments.

Nicolas AUTHIER observe que les effets indésirables des benzodiazépines et des apparentées étant sensiblement équivalents, notamment concernant l'abus et la dépendance, il convient de rester vigilant d'autant plus que les médicaments tels que le zopiclone et le zolpidem présentent un profil de sécurité qui sous-estime le potentiel d'abus et dépendance. Ces deux molécules, présentées comme des apparentées à

² DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

³ OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁴ OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

⁵ OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

la famille des benzodiazépines, bénéficient d'une fausse image de plus grande sécurité d'emploi alors que leur action pharmacologique est très proche des benzodiazépines.

Nicolas AUTHIER s'étonne par ailleurs que la dose prescrite en première intention soit de 7,5 mg plutôt que de 3,75 mg. Il suggère qu'au lieu de limiter la dose plus faible aux populations à risque, il faudrait prescrire cette posologie à l'ensemble de la population, ce qui limiterait encore plus le potentiel d'abus et de dépendance de la substance. Il souhaite par ailleurs savoir quelles suites ont été données après les recommandations de la Commission sur le zolpidem en novembre 2013, notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance.

Joëlle MICALEFF et Jean-Michel DELILE rejoignent la séance.

Marie-Anne COURNÉ rappelle que la Commission des stupéfiants et psychotropes avait recommandé en novembre 2013 la mise en place d'une prescription sur ordonnance sécurisée pour le zolpidem et la mise en place d'un protocole de soins en cas d'usage abusif ou de mésusage. Ces recommandations ont été transmises à la Direction Générale de la Santé (DGS) et à l'Assurance-maladie pour ce qui concerne le protocole. Cependant, la mise en place du protocole de soins semble conditionnée aujourd'hui par l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance. Il semblerait que les deux conditions ne puissent être désolidarisées, c'est-à-dire que l'on ne pourrait pas mettre en place un protocole de soins en cas d'usage abusif ou de mésusage sans inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance.

Nicolas AUTHIER s'étonne car tous les stupéfiants ne sont pas prescrits à la condition que soit inscrit le nom de la pharmacie sur l'ordonnance. Il se demande pourquoi ces deux dispositifs ne peuvent pas être désolidarisés. Il ajoute qu'il est actuellement possible de mettre en place un protocole de soins de manière souple en accord avec le médecin-conseil de la Sécurité Sociale, sans avoir besoin d'indiquer le nom du pharmacien sur l'ordonnance.

Marie-Anne COURNÉ ajoute qu'à ce jour, la DGS n'a pas publié l'arrêté relatif à la prescription sur ordonnance sécurisée. Quant à l'obligation de porter le nom du pharmacien sur l'ordonnance, elle émane d'une disposition du Code de la sécurité sociale qui prévoit que, pour une liste de médicaments fixée par arrêté (01/04/08), le nom de la pharmacie qui délivre le médicament soit mentionné sur l'ordonnance et que soit mis en place un protocole de soins systématiquement pour certains médicaments (méthadone gélule) ou en cas de mésusage ou d'usage abusif (méthadone sirop, buprénorphine haut dosage, méthylphénidate, flunitrazépam).

Par ailleurs, elle rappelle que la Commission des stupéfiants et psychotropes recommandait en novembre 2013 de mettre systématiquement en place un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin-conseil de la sécurité sociale et le patient en cas d'usage abusif ou de mésusage.

Claude MAGNIN considère que le dispositif du protocole de soins est tellement complexe, qu'il mériterait une séance *ad hoc* de la Commission. Le protocole de soins est, en théorie, un bon dispositif, mais il peut aussi entraver le travail des médecins-conseil de l'Assurance-maladie qui manquent déjà de temps pour effectuer un suivi rigoureux des patients.

Il rejoint par ailleurs les propos de Nicolas Authier pour reconnaître que la prescription quasi-systématique de zopiclone à 7,5 mg doit être revue. En pratique, il a constaté que la prescription à 3,75 mg est aussi efficace qu'à 7,5 mg (effet prescripteur ? effet placebo ?).

Il estime par ailleurs que certaines situations problématiques tiennent à la prescription d'hypnotiques et de benzodiazépines sur une même ordonnance.

Enfin, il souhaite par ailleurs savoir s'il est possible de prescrire des anti-H1 (THERALENE® ou ATARAX®) en sevrage de ces médicaments sans faire courir de risque aux patients.

Michel MALLARET rappelle que les anti-H1 sont des médicaments d'anciennes générations ayant des effets indésirables atropiniques non négligeables, notamment chez le sujet âgé. Ils ne sont pas non plus anodins en cas d'intoxication aiguë. Il faut plutôt proposer des thérapeutiques non médicamenteuses et rappeler que les problèmes de sommeil peuvent être intégrés dans une prise en charge plus globale (la personne âgée a physiologiquement un sommeil plus fragmenté et parfois moins « réparateur »). Il est aussi nécessaire de rappeler que les hypnotiques doivent être prescrits et délivrés pour une durée courte.

Par ailleurs, il confirme qu'il est préférable de prescrire la dose la plus faible possible d'hypnotique, notamment en première intention. Il conviendrait ainsi de rédiger une recommandation dans ce sens. Il conviendrait également de prévoir une communication sur les dangers encourus par l'association de médicaments de la même classe.

Marie BONNET rejoint les propos du Président sur les méthodes douces pour favoriser l'endormissement. Elle rappelle que les psychothérapeutes conseillent à leurs patients ces techniques qui peuvent se combiner à une médication ou en prendre le relais. Les patients sont, en général, réceptifs à ces conseils.

Nicolas AUTHIER souhaite que la prescription ne soit pas à durée indéterminée d'autant que ce médicament est censé traiter un trouble du sommeil transitoire et non chronique. Il serait donc préférable que le médecin qui instaure le traitement soit celui qui l'arrête.

Michel MALLARET estime que le médecin qui prescrit l'hypnotique devrait prévoir, dès l'instauration du traitement, la procédure d'arrêt et informer ses patients du rebond d'insomnie pouvant survenir, même lors d'un traitement bref de quelques jours : l'insomnie, plus intense qu'avant la prise d'hypnotique, survient alors au cours des nuits suivant l'arrêt du médicament. Ce rebond d'insomnie est un important facteur de poursuite irraisonnée et durable de l'hypnotique, pendant des années.

Joëlle MICALEFF demande si l'ANSM a étudié le profil de prescription de la zopiclone (médecin prescripteur, dosage du médicament au moment de l'initiation du traitement, éventuelles co-prescriptions, etc.) sur l'EGB (échantillon au 1/97^{ème} des données de remboursement des sujets affiliés au régime général de l'Assurance maladie - données sociodémographiques et médicales) sur les 20 dernières années.

Marie-Anne CURNÉ signale que ces éléments n'ont pas été étudiés depuis le rapport sur les benzodiazépines publié en début d'année (*Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – décembre 2013*).

Une actualisation de ces données pourrait être proposée en 2015, mais l'Agence n'a pas les moyens de mener des études sur l'EGB pour tous les médicaments suivis.

Claude MAGNIN souligne que la primo-prescription par un spécialiste entraîne une « reproduction » de l'ordonnance par le médecin généraliste. Il peut par ailleurs exister une tentation de surprescrire plutôt que de mener un entretien plus long avec son patient.

Michel MALLARET pense au contraire que la primo-prescription vient essentiellement des médecins généralistes.

Jean-Michel DELILE rejoint la remarque du président sur la primo-prescription des benzodiazépines et substances apparentées (rapport du Professeur Begaud), excepté pour le Rivotril® Il estime globalement que la zopiclone est une bonne molécule.

Par ailleurs, il fait remarquer que l'arrêt de la prescription pourrait conduire les patients à se reporter vers d'autres produits, notamment vers l'alcool ou le cannabis.

Il reconnaît aussi que la prescription des hypnotiques doit être limitée. En revanche, pour les personnes âgées, il faut rappeler que les problèmes de sommeil deviennent, par essence, chroniques pour des raisons biologiques comme psychologiques. Les réponses apportées à ces patients âgés sont souvent inadéquates sur le plan de la biologie, mais peuvent se comprendre dès lors que le trouble du sommeil s'inscrit dans la durée. Dans ce domaine, un important travail d'information doit être fourni pour rappeler que le médicament n'est pas une solution en soi et qu'il ne faut pas systématiquement répondre à la demande du patient ou de son entourage familial ou institutionnel.

Fabrice OLIVET estime que l'information doit être donnée aux patients comme aux professionnels. Si la prescription est arrêtée par le professionnel sans en convaincre le patient, celui-ci pourra se fournir sur Internet notamment. Pour une prise en charge par des méthodes psychothérapeutiques, il convient de travailler à la responsabilisation de tous et de convaincre les patients.

Michel MALLARET ajoute qu'il faut d'abord convaincre le médecin que le traitement doit être court, puis lui demander de convaincre ses patients. Par ailleurs, la facilité d'accès des produits sur Internet ne doit pas exonérer le médecin de rappeler les effets néfastes de la consommation au long cours de ces produits. De plus, certaines personnes âgées sevrées des hypnotiques se rendent compte que la qualité de leur sommeil n'est pas forcément altérée après l'arrêt.

Nicolas AUTHIER admet qu'il faille parler de coresponsabilité : du médecin et du patient. Dans le cas d'une population qui consomme le produit depuis longtemps, l'implication du patient sera forcément importante et nécessaire.

Michel MALLARET propose à l'ANSM que les messages proposés ce jour soient repris dans une communication sur les benzodiazépines et apparentés.

3.2 Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments

3.2.1 Etat des lieux des nouvelles substances psychoactives (NPS) identifiées en France en 2013 et 2014 (Information)

Marie-Anne COURNÉ introduit le sujet. L'Office des Nations-Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) a envoyé un questionnaire demandant aux Etats membres de lister les « nouvelles substances psychoactives » (NPS) identifiées sur leur territoire en 2013 et 2014. Ce travail a été mené en France à partir des données recueillies par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), mais aussi à partir des données de saisies des Douanes et de la Police et des données de l'Observatoire français des drogues et toxicomanie (OFDT). Cette présentation générale introduit deux dossiers pour avis de la Commission concernant deux substances psychoactives : le AH-7921 et le 25I-NBOMe.

Un évaluateur souligne que l'ONUDC définit les NPS comme « toute substance consommée à des fins abusives, pure ou en préparation, n'étant contrôlée ni par la Convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961, ni par la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971, et qui peut représenter une menace pour la santé publique ». Sur le territoire français, 21 saisies de NPS ont été enregistrées par la Police ou les Douanes en 2008 et 1 076 saisies en 2013. En 2013, 59 % des saisies contenaient au moins un stupéfiant et 41 % une substance sans statut légal. Ces NPS proviennent essentiellement de Chine, d'Inde et d'Europe. En 2013, une augmentation des saisies de « paquets » (500g-5kg) d'une seule substance a été observée marquant un possible achat sur Internet à des fins de trafic alors qu'auparavant les saisies concernaient essentiellement de petites quantités de plusieurs substances pour consommation personnelle.

Dans la famille des phénéthylamines, plusieurs NPS ont été identifiées. Le 25I-NBOMe est impliqué dans 4 décès (Belgique, Pologne, Grande-Bretagne) et 32 intoxications en Europe. Un premier cas suspect a été rapporté au réseau des CEIP en mai 2014. Au niveau européen, le 25I-NBOMe a fait l'objet d'une évaluation des risques qui a abouti à une décision du Conseil de l'Union européenne en septembre 2014 visant à le soumettre à des mesures de contrôle. D'autres NBOMe ont été identifiés en France, notamment le 25C-NBOMe, le 25B-NBOMe et le 25H-NBOMe.

La famille des phénéthylamines, compte aussi les 2C-x. Le 2C-B a été impliqué en 2014 dans 6 intoxications non fatales en Europe (Irlande). En France, le 2C-B n'a pas fait l'objet de signalement auprès du réseau des CEIP. En revanche, il a fait l'objet de 3 identifications SINTES (système d'identification national des toxiques et substances). Le 2C-B est classé sur le tableau II de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes et sur la liste des stupéfiants en France. D'autres 2C-x ont été signalés par les CEIP dont deux sont classés comme stupéfiants (2C-I et 2C-T-7).

La méthiopropamine (MPA) n'a pas fait l'objet d'une évaluation des risques européenne, mais d'une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance au niveau national. Cette évaluation a été présentée lors de la dernière réunion du Comité technique des CEIP qui envisagerait de proposer de classer cette substance sur la liste des stupéfiants en France en cas d'augmentation de sa consommation et des cas d'abus ou de pharmacodépendance. La MPA a été identifiée à deux reprises par SINTES.

La PMMA (para-méthoxyméthylamphétamine) et la PMA (paraméthoxyampéthamine) ont été impliqués dans des décès et intoxications graves en Ecosse et en Angleterre. En France, ces substances sont signalées par les CEIP et identifiées par SINTES. Ces deux substances sont classées sur la liste des stupéfiants.

Dans la famille des benzofuranes, plusieurs produits ont été signalés, identifiés, à savoir les 6-APB/5-APB (avec un décès), le 5 ou 6-APDB et le 5-MAPB. Aucune de ces substances n'est soumise à des mesures de contrôle.

Dans la famille des cathinones de synthèse, la substance la plus représentée est le MDPV qui est signalé en France par le réseau des CEIP, identifié par SINTES. En France, le MDPV est inscrit sur la liste des stupéfiants depuis 2012. Le MDPV a fait l'objet d'une évaluation des risques ayant abouti à une décision du Conseil de l'Union européenne en octobre 2014 visant à le soumettre à des mesures de contrôle. D'autres cathinones de synthèse ont été identifiées notamment les 3-MEC/4-MEC et le Bk-MDMA.

Entre 2011 et mai 2013, 9 cas d'abus ont été signalés pour 7 cannabinoïdes de synthèse différents et pour deux mélanges de plantes. En 2013 et 2014, la substance la plus saisie est la MAM-2201. Les cannabinoïdes de synthèse les plus saisis sont des mélanges de poudre ou d'herbe de JWH. Certains cannabinoïdes de synthèse sont déjà inscrits sur la liste des stupéfiants en France. La Commission des stupéfiants et des psychotropes en juin 2013 a rendu un avis favorable au classement générique des cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants.

L'évaluateur poursuit sa présentation avec la famille des aminoindanes, dans laquelle trois substances ont été signalées : le 5-IAI, le 2-AI et le MDAI. Ces substances ne sont pas soumises à des mesures de contrôle.

Dans la famille de la kétamine et des substances type PCP (phencyclidine), la MXE (méthoxétamine) est impliquée dans 20 décès dans 6 Etats membres de l'Union européenne depuis 2011. En France, cette substance a été signalée par les CEIP en 2013 et 2014. C'est la substance la plus identifiée par SINTES (17 fois). Le Conseil de l'Union européenne a décidé en juin 2014 de soumettre la MXE à des mesures de contrôle. En France, elle est inscrite sur la liste des stupéfiants depuis août 2013. La kétamine a également été signalée par les CEIP, identifiée 12 fois par SINTES. En France, la kétamine est inscrite sur la liste des stupéfiants à l'exception des préparations injectables. La Commission des stupéfiants et des psychotropes a rendu, le 19 juin 2014, un avis favorable à l'inscription des préparations injectables de la kétamine sur la liste des stupéfiants.

Dans la famille des pipérazines, la MT-45 (opioïde synthétique à structure unique) est responsable de 28 décès en Suède et de 18 intoxications non mortelles. Ce produit a également été identifié en Belgique. Après évaluation des risques, le Conseil de l'Union européenne a décidé de le soumettre à des mesures de contrôle. Les autres pipérazines citées sont le mCPP et le TFMPP.

Dans la famille des tryptamines, plusieurs substances ont été signalées par le réseau des CEIP en 2013 et 2014. Certains de ces produits ont fait l'objet de saisies et/ou d'identification SINTES. La diméthyltryptamine (DMT) est inscrite sur la liste des stupéfiants.

D'autres substances ont été rapportées comme le 4,4'-DMAR qui est un dérivé de l'aminorex. Le 4,4'-DMAR a été signalé dans 9 Etats membres et est associé à 31 décès en un an. En France, il a fait l'objet d'une première identification en 2014. Le Conseil de l'Union européenne a proposé de le soumettre à des mesures de contrôle. Il a également décidé de soumettre à des mesures de contrôle, le AH-79,21, opioïde de synthèse appelé aussi « doxylam », identifié en Europe en 2012 et impliqué depuis dans 15 décès en Europe.

En conclusion, 111 nouvelles substances psychoactives ont été signalées en 2013 et 2014 par les CEIP. Les familles les plus représentées en nombre de substances sont : les phénéthylamines (28 NPS), les cannabinoïdes de synthèses (25 NPS) et les cathinones (19 NPS). Les familles les plus représentées en nombre de saisies sont les cathinones, les cannabinoïdes de synthèse et les phénéthylamines.

La substance la plus fréquemment identifiée par SINTES est la méthoxétamine.

Les cathinones de synthèse sont inscrites sur la liste des stupéfiants par classement générique en France depuis 2012 et la Commission des stupéfiants et des psychotropes a rendu un avis favorable au classement générique des cannabinoïdes de synthèse. Ces classements génériques sont en accord avec une des propositions du rapport d'information parlementaire pour améliorer la lutte contre l'usage de substances illicites de novembre 2014, proposition qui consiste à favoriser le classement par famille.

Enfin, le Conseil de l'Union européenne a décidé de soumettre à des mesures de contrôle le 25I-NBOMe, la MDPV, la MXE et l'AH-7921 et a proposé de soumettre à des mesures de contrôle la MT-45 et le 4,4'-DMAR.

Michel MALLARET observe, au vu de ce bilan, une escalade des NPS dans tous les registres (hallucinogènes, stimulants, dépresseurs, etc.). Souvent, ces molécules ont des effets multiples comme les cathinones qui ont un effet proche des amphétamines, mais aussi un effet inhibiteur de recapture de la dopamine. Ces effets génèrent des risques de dépendance. De plus, certaines substances ont des effets mixtes (stimulants et hallucinogènes).

Jean-Michel DELILE relève également un phénomène en expansion. C'est d'abord la presse qui s'est fait l'écho du développement des NPS, mais c'est aussi aujourd'hui sur le terrain que l'on observe ces consommations nouvelles. En 2013, à l'occasion de l'enquête OPPIDUM⁶, le CEIP de Bordeaux, sur un échantillon de 73 personnes, avait noté que 50 % avaient entendu parler des produits de synthèse et que 10 % en consommaient. Au-delà de ces remontées locales, il faut surtout noter que les cas d'intoxication sévère se multiplient ainsi que les décès.

Il estime que l'on peut distinguer deux types de consommateurs de ces nouvelles substances : les acheteurs « éclairés », d'une part, qui sont des consommateurs « savants » qui passent des commandes sur Internet en choisissant des molécules de manière très précise et, d'autre part, des consommateurs de stupéfiants choisissant ces nouvelles molécules pour contourner le monde du « deal ». La première catégorie représente peu d'acheteurs qui sont inscrits dans des réseaux culturels particuliers. La seconde catégorie en revanche correspond à des acheteurs de 30-35 ans qui souhaitent modifier leur consommation en se tournant vers ces nouvelles molécules.

⁶ OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

Par ailleurs, il ajoute que des intoxications aiguës avec la méthoxétamine ont été rapportées, chez des acheteurs qui pensaient acheter de la kétamine.

Joëlle MICALEFF rappelle que le rapport OPPIDUM 2013 avait conduit à actualiser le thésaurus avec l'ajout de 23 produits dont 8 étaient de nouvelles formules. L'enquête OPPIDUM 2014 devrait conduire à abonder encore davantage cette liste. Ces nouvelles molécules sont identifiées dans de nombreuses régions et ne correspondent pas à un effet de mode.

Fabrice OLIVET confirme que les consommateurs utilisent de plus en plus Internet pour s'approvisionner et que, même les substances classées, sont disponibles à la vente. Ces nouveaux modes d'approvisionnement permettent aux consommateurs d'éviter le monde du « deal » et ses corollaires.

Il ajoute que l'information sur les risques doit concerner aussi ces nouvelles molécules afin d'aller dans le sens de la réduction des risques. Pour lui, le classement des NPS ne peut constituer une réponse en soi, sachant qu'il existera toujours de nouvelles substances mises à disposition sur le marché pour remplacer celles qui auront été interdites. Pour favoriser la prévention et la réduction des risques, il lui semble plus fructueux de privilégier le dialogue avec les usagers.

Michel MALLARET estime important d'engager un dialogue avec les usagers pour limiter les risques et communiquer sur les risques de dépendance. Le rôle de la Commission ne se limite pas au classement des substances psychoactives : elle doit informer à propos des risques de dépendance, d'effets indésirables et de toxicité et faire des propositions de prévention. Les professionnels de santé doivent être mieux informés ainsi que les patients et les usagers de drogues.

Claude MAGNIN demande si les risques d'accidents vasculaires peuvent être majorés par les cannabinoïdes de synthèse.

Michel MALLARET confirme que ces produits peuvent être identifiés dans les accidents cardiaques car ce sont des agonistes puissants qui agissent sur les récepteurs CB1.

Joëlle MICALEFF signale que des cas de décès ont été enregistrés chez des adolescents consommateurs d'un mono-produit.

Michel MALLARET ajoute que ces effets démontrent aussi que ces substances restent méconnues du grand public qui pense que les cannabinoïdes ne peuvent pas tuer.

Marie-Anne COURNÉ précise que l'état des lieux qui vient d'être présenté sera actualisé avec des informations sur l'évaluation des risques et sur la prévention, en l'alimentant par les travaux menés par le réseau des CEIP. Ce rapport pourra alors servir de support d'information pour le grand public et les professionnels. Il est par ailleurs prévu dans le programme de la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives) une information des urgentistes sur les NPS et la préparation de fiches produit sur les grandes familles de NPS ainsi que l'édition de fiches permettant une approche par symptômes.

Nicolas AUTHIER reconnaît que les urgentistes peuvent être dépourvus face au développement du phénomène ainsi que, plus largement, tous les professionnels de santé. Il conviendrait donc que le rapport vise aussi les réanimateurs, le SAMU et les services d'addictologie, notamment. Il convient également que l'information couvre les laboratoires hospitaliers de pharmaco-toxicologie afin que les professionnels sachent quels produits il faut rechercher et analyser.

Michel MALLARET constate qu'il existe un fort besoin de connaissance des professionnels de santé et des usagers sur les nouvelles substances et les risques associés. Les campagnes de prévention doivent être adaptées en conséquence pour réduire ces risques.

Fabrice OLIVET ajoute que ces nouveaux modes de consommation appellent aussi d'autres réponses. La prévention primaire qui consiste à décourager la consommation de produits illicites ne peut fonctionner dans ces cas. Les acheteurs visés ici sont des consommateurs déterminés. Une partie renoncera à la consommation de la substance si celle-ci est classée car elle ne souhaitera pas enfreindre la loi. En revanche, une grande partie des consommateurs ne sera pas freinée par un classement.

Par ailleurs, il souhaiterait de nouveau savoir s'il est possible d'évaluer la progression d'une substance dès lors qu'elle est classée. Une évaluation du nombre d'accidents avant classement et après classement serait aussi utile pour mesurer l'effet réel du classement.

Michel MALLARET indique que les CEIP effectuent ce suivi dans la mesure du possible. Cependant, dès lors que les consommations avant et après classement sont mal connues, cela rend difficile toute comparaison objective. Au-delà de l'effet du classement d'une substance, il rappelle que l'on peut aussi noter des effets de mode avec des substances qui disparaissent du marché après que les consommateurs ont constaté des effets indésirables ou ont considéré que la substance n'était pas suffisamment active. Dans ce cas, le classement n'a pas d'influence sur la consommation et n'est pas à corrélérer à la limitation de l'usage de la substance. Au-delà de son rôle sur le volume de consommation, il rappelle que la décision de classement permet aussi d'informer sur les risques.

Jean-Michel DELILE propose d'envoyer aux membres de la Commission un article portant sur les évolutions de la consommation d'une molécule avant, pendant et après son interdiction dans un Etat des Etats-Unis. Il en ressort que le nombre de connexions sur Internet en vue d'un achat de cette molécule a drastiquement baissé après classement de la molécule. Cet exemple pourrait tendre à démontrer que les consommateurs sont des personnes insérées socialement qui recherchent des « legal highs » et passent à une autre molécule non interdite pour contourner l'interdiction du produit qu'il consommait jusqu'alors.

Fabrice OLIVET considère que l'achat sur Internet suppose une connaissance des produits contrairement à une consommation spontanée lors d'une fête. Même l'utilisateur occasionnel doit entreprendre une démarche rationnelle et volontaire pour se fournir sur Internet et connaître le nom des molécules.

Michel MALLARET estime que ce changement de culture invite encore davantage l'ANSM et les CEIP à communiquer de manière adaptée.

3.2.2 Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du 25I-NBOMe en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)

Marie-Anne COURNÉ rappelle qu'une décision du Conseil de l'Union européenne de 2005 prévoit un échange d'informations et une évaluation des nouvelles substances psychoactives (NPS) au niveau européen. Dans ce cadre, un échange est organisé entre les points focaux nationaux [OFDT (Observatoire français des drogues et toxicomanies)] vers l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT/EMCDDA). Lorsqu'une substance fait l'objet de signalements plus importants, l'OEDT et Europol (Office européen de police) élaborent un rapport conjoint qui permet de présenter un état des lieux des données immédiatement disponibles et des signalements. Ce rapport peut ensuite aboutir à une demande d'évaluation des risques à la suite de laquelle le Conseil scientifique de l'OEDT rédige un rapport d'évaluation des risques qui est remis au Conseil de l'Union européenne et à la Commission. L'avis des Etats est alors demandé. Ainsi chaque fois que le Conseil de l'Union européenne prend une décision de mise sous contrôle, chaque Etat membre doit transposer la décision dans son droit national et dispose d'un délai d'un an pour se conformer à la décision. Ce processus concerne aujourd'hui deux substances : le 25I-NBOMe et le AH-7921.

Un évaluateur souligne que le 25I-NBOMe a pour la première fois été identifié en Europe en mai 2012 dans une saisie de buvards en Suède. Son signalement dans procédure européenne d'alerte précoce, le « Early Warning System » date de juin 2012. Sept intoxications au produit ont été signalées au Royaume-Uni en 2013. En décembre 2013, un rapport conjoint EMCDDA et Europol a été présenté au Conseil de l'Union européenne puis un rapport d'évaluation des risques en avril 2014 ayant conduit le 25 septembre 2014 à la décision du Conseil de l'Union européenne de soumettre le 25I-NBOMe à des mesures de contrôle dans tous les Etats membres avant le 2 octobre 2015.

Le 25I-NBOMe appartient à la famille des phénéthylamines. C'est un dérivé dix fois plus puissant du 2C-I, mais légèrement moins puissant que le LSD. Il est détectable par chromatographie à phase gazeuse et liquide et par spectrométrie de masse. Les études *in vitro* et chez l'Animal ont mis en évidence son effet agoniste complet sérotoninergique. Aucune utilisation industrielle, agricole, cosmétique ou médicale n'a été rapportée dans l'Union européenne.

Le produit est disponible sur Internet. Une quinzaine de distributeurs sont identifiés, en Chine et dans l'Union européenne. Aucune étude de toxicité n'a été publiée chez l'Homme. Il est consommé principalement sous forme de buvard par voie buccale ou sublinguale, mais il peut aussi être consommé par voie nasale, rectale, intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV). Il est souvent consommé dans un contexte « festif ». Ses effets recherchés sont hallucinogènes. Les effets non recherchés sont une agitation intense, une confusion, des hallucinations visuelles et auditives, des accidents violents, une agressivité et traumatismes auto-induits et de « sévères troubles psychologiques et comportementaux ». Il existe un risque d'interaction médicamenteuse, notamment avec les antidépresseurs.

Il poursuit sa présentation. Le 25I-NBOMe a été détecté dans 22 Etats membres et en Norvège. Il a été impliqué dans 4 décès (Belgique, Pologne et Royaume-Uni) et dans 32 intoxications. Dans 10 % des saisies,

il est associé à d'autres substances psychoactives. En France, un premier cas d'intoxication aigüe suspectant le 25I-NBOMe a été rapporté en août 2014 en France par le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Le 25I-NBOMe est soumis à des mesures de contrôle dans 6 Etats membres (Danemark, Lettonie, Lituanie, Slovénie, Suède et Royaume-Uni) et en Norvège par classement psychotrope ou stupéfiant. Il est en projet de classement en Allemagne et en Turquie. Dans 7 Etats membres, il est soumis à d'autres mesures de contrôle (Autriche, Finlande, Hongrie, Pays-Bas, Roumanie, Espagne). La décision du Conseil de l'Union européenne du 25 septembre 2014 conduit à soumettre le 25I-NBOMe à des mesures de contrôle et aux sanctions pénales prévues par les législations nationales, conformément aux obligations qui leur incombent en vertu de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes.

Considérant la décision du Conseil de l'Union européenne du 25 septembre 2014, il est demandé à la Commission si elle est favorable à l'inscription du 25I-NBOMe sur la liste des stupéfiants.

Michel MALLARET rappelle que la Commission des stupéfiants et psychotropes vise plutôt à raisonner par famille de substances, mais la décision prise par le Conseil de l'Union européenne la conduit à adopter, dans ce cas précis, une autre approche.

Claude MAGNIN demande des précisions sur la cause des décès enregistrés en présence de cette substance.

Michel MALLARET répond que ce sont généralement des troubles du comportement induits qui sont responsables, tels que noyades ou accidents.

Fabrice OLIVET explique que le 25I-NBOMe est connu des usagers lesquels font remonter que ce produit associe une dimension « speed » à l'effet hallucinogène, ce qui est de nature à aggraver les troubles du comportement en cas de « bad trip ».

La commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 8 voix pour et 1 voix contre⁷, un avis favorable à l'inscription du 25I-NBOMe sur la liste des substances classées comme stupéfiants en France.

3.2.3 Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du AH-7921 en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)

Un évaluateur présente le AH-7921 identifié pour la première fois dans un échantillon acheté sur Internet au Royaume-Uni en juillet 2012. En 2013, il est impliqué dans 2 décès en Suède. En décembre 2013, un rapport conjoint EMCCDA et Europol a été présenté au Conseil de l'Union européenne puis un rapport d'évaluation des risques en avril 2014 ayant conduit le 25 septembre 2014 à la décision du Conseil de l'Union européenne de soumettre le AH-7921 à des mesures de contrôle dans tous les Etats membres avant le 2 octobre 2015.

Le AH-7921 a une structure analgésique synthétique opioïde atypique et est détectable par chromatographie à phase liquide et gazeuse, spectrométrie de masse, ainsi que par spectroscopie infrarouge. Les études *in vitro* et chez l'Animal ont mis en évidence son activité agoniste des récepteurs opioïdes mu avec un effet analgésique proche de celui de la morphine. Ses effets supprimés par les antagonistes opioïdes de type naloxone. Il n'existe aucune utilisation industrielle, agricole, cosmétique ou médicale dans l'Union européenne. Le développement médical dans le traitement de la douleur et l'addiction a été abandonné en 1989, pour une raison inconnue.

Il indique que le AH-7921 est disponible sur Internet, le plus souvent sous le nom doxylam. Il existe une vingtaine de distributeurs basés en Chine et dans l'Union européenne. Chez l'Animal un effet dose-réponse important a été observé, ainsi que, des symptômes de sevrage, un risque de dépression respiratoire similaire à la morphine et le même potentiel de dépendance que la morphine. Aucune étude de toxicité n'a été publiée chez l'Homme.

D'après les usagers, la consommation du AH-7921 se fait par voie orale ou intraveineuse, avec parfois des prises multiples, et plutôt au domicile hors cadre festif. Les effets recherchés sont une légère euphorie, une relaxation et une automédication pour douleur ou pour syndrome de sevrage aux opioïdes. Les effets non recherchés sont des nausées, des démangeaisons, une hypertension, une hypothermie, une dépression respiratoire, des symptômes de manque et la tolérance.

⁷ 8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEFF, Ahmed SALMI et Caroline VICTORRI-VIGNEAU

1 voix contre : Fabrice OLIVET

Le produit est impliqué dans 6 intoxications en Suède, dont 5 cas confirmés par analyses toxicologiques, ainsi que dans 15 décès (Suède, Royaume-Uni et Norvège) en 10 mois, toujours en association avec d'autres substances. La présence de AH-7921 a été confirmée par analyses toxicologiques dans 14 cas. Le produit n'a pas été signalé par le réseau des CEIP en France.

Il est soumis à des mesures de contrôle en Suède par classement psychotrope ou stupéfiant et à d'autres mesures de contrôle dans 5 Etats membres (Finlande, Pays-Bas, Pologne, Roumanie et Espagne) et la Norvège.

La décision du Conseil de l'Union européenne du 25 septembre 2014 conduit à soumettre le AH-7921 à des mesures de contrôle et aux sanctions pénales prévues par les législations nationales, conformément aux obligations qui leur incombent en vertu de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes.

Considérant la décision du Conseil de l'Union européenne du 25 septembre 2014, il est demandé à la Commission si elle est favorable à l'inscription du AH-7921 sur la liste des stupéfiants.

Michel MALLARET souligne que le AH-7921 est un dérivé des benzamides, mais n'aurait pas d'effets antidopaminergiques. C'est une substance proche de la morphine quant à ses effets.

Claude MAGNIN s'enquiert des différences entre cet agoniste opioïde et le tramadol, par exemple.

Michel MALLARET relève que le AH-7921 est plus puissant que le tramadol qui présente un effet dépressur respiratoire moindre que la morphine.

Claude MAGNIN demande si le AH-7921 pourrait être utilisé par l'industrie pharmaceutique, notamment comme antalgique majeur.

Michel MALLARET estime que le potentiel d'utilisation de cette molécule par l'industrie est limité, sachant qu'elle est proche des effets de la morphine et n'apporterait pas de bénéfice thérapeutique supplémentaire. Si le développement industriel de l'AH-7921, à des fins antalgiques, avait été effectué dans le passé, la substance aurait été classée comme stupéfiant, en analogie avec la morphine.

Joëlle MICALIEFF observe que les deux produits étudiés (25I-NBOMe et AH-7921) ont été identifiés pour la première fois en Suède. Elle souhaite en connaître la raison. Elle demande si ces signalements tiennent à l'organisation du système de surveillance dans ce pays.

Michel MALLARET répond que la Suède est très attentive aux causes de décès de ses concitoyens et que ses registres sont de très bonne qualité.

Fabrice OLIVET ajoute que la Suède mène une politique plus répressive et propose un accès aux produits de substitution beaucoup plus tardif et contrôlé. Culturellement, le contrôle social est plus appuyé en Suède qu'en France. Le regard des voisins et de la famille est plus intrusif et peut justifier que la Suède mène une politique répressive plutôt qu'une politique de réduction des risques.

Marie-Anne COURNÉ confirme que les signalements des nouvelles substances psychoactives viennent souvent des pays du nord de l'Europe.

Jean-Michel DELILE suppose que la difficulté d'accès aux produits de substitution en Suède pourrait conduire les usagers à rechercher des produits alternatifs. Par ailleurs, force est de reconnaître que les registres sont parfaitement tenus dans les pays scandinaves. Enfin, il existe, dans ces pays, une pratique de prise de médicaments stimulants amphétaminiques. En effet, c'est en Islande, en Suède et en Norvège que la Ritaline® est la plus consommée.

La commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 8 voix pour et 1 voix contre⁸, un avis favorable à l'inscription du AH-7921 sur la liste des substances classées comme stupéfiants en France.

⁸ 8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Joëlle MICALIEFF, Ahmed SALMI et Caroline VICTORRI-VIGNEAU
1 voix contre : Fabrice OLIVET

4 Point d'actualité (information)

Nathalie RICHARD fait un point d'actualité et évoque le sujet du lancement en France de la KanaVape, cigarette électronique à partir de cannabis sans THC (tétrahydrocannabinol). Cette cigarette électronique contient un liquide à base de cannabidiol qui n'est pas classé comme stupéfiant en France. *A priori*, il n'a pas d'effets psychoactifs. De plus, la cigarette électronique n'est pas considérée comme un dispositif médical. La publicité institutionnelle des fabricants de KanaVape se contente de promouvoir les effets relaxants de la consommation. En revanche, une interview des fabricants laisse supposer un positionnement du produit à des fins thérapeutiques.

Michel MALLARET souligne que le cannabidiol (CBD) n'aurait pas d'effets ou peu d'effets sur le récepteur CB1, mais des effets sur le récepteur CB2 et sur le récepteur 5HT1A, ce qui peut expliquer l'effet anxiolytique. On ne peut donc pas dire que le produit n'a aucun effet psychoactif. Devant l'aspect contradictoire du message du fabricant (pas d'effet du cannabidiol mais « effet relaxant » de la consommation du cannabidiol), la communication sur la KanaVape est « problématique », sachant par ailleurs que le débat sur les effets de la cigarette électronique à la nicotine oppose encore partisans et détracteurs.

Fabrice OLIVET rappelle que le CBD est le principe actif utilisé dans le cannabis thérapeutique, ce qui explique que l'industriel qui commercialise la KanaVape se positionne sur ce segment. Il semblerait en outre que le CBD n'ait pas d'effet psychoactif.

Michel MALLARET répond que cette dernière affirmation peut être discutée.

Joëlle MICALEFF invite à documenter l'effet de ce produit pour en mesurer la dangerosité associée à cette voie d'administration.

Claude MAGNIN signale que le cannabidiol a été étudié par une équipe franco-américaine de Baltimore pour ses propriétés anticancéreuses et notamment anti-métastatiques avec des résultats très positifs. Les scientifiques ont indiqué, lors d'une communication, que les effets psychotropes étaient quasi-absents avec ce composé.

Nicolas AUTHIER précise que les usagers de cannabis à visée thérapeutique n'attendent pas nécessairement de consommer le produit par inhalation. Ils perçoivent cette substance comme un médicament. Souvent, il est utilisé pour des pathologies chroniques pour lesquelles la médecine est en échec thérapeutique ou soulage trop partiellement les patients. Il s'étonne donc du lancement récent de la cigarette électronique au cannabidiol car il n'est pas certain que ce produit réponde à l'attente des personnes qui recherchent un cannabis thérapeutique et qui pourraient préférer par exemple des formes à administration orale ou cutanée. Il s'inquiète aussi de la manière dont la société communiquera sur le produit. De plus, si la communication institutionnelle s'appuie sur l'effet « relax » du vapotage de cannabidiol, les propos tenus en interview par ses fabricants sont d'une autre nature et pourraient imposer une réaction de l'ANSM.

Nathalie RICHARD indique que la Ministre de la Santé s'est saisie du sujet le 16 décembre 2014.

Nicolas AUTHIER ne souhaite pas que le lancement commercial de ce produit vienne desservir le « vrai » cannabinoïde thérapeutique s'il arrive sur le marché.

Jean-Michel DELILE note que le fabricant de la KanaVape fait directement référence au cannabis pour vendre un produit qu'il présente comme inoffensif contrairement aux produits aux noms complexes examinés dans les deux points précédents et qui avancent masqués. Cependant, le vapotage transposé au cannabis peut venir brouiller les messages de prévention.

5 Questions diverses

Bilan des attestations de transport des patients traités par un médicament stupéfiant se rendant à l'étranger (Information)

Un évaluateur rappelle qu'il existe deux procédures distinctes qui s'appliquent aux patients traités par un médicament stupéfiant se rendant à l'étranger, selon leur lieu de destination (Schengen ou hors Schengen), pour attester du caractère légal de l'obtention du traitement par le patient.

Au niveau de l'espace Schengen, l'article 75 de la Convention d'application de l'Accord de Schengen (appliqué en France par le décret n°95-304 du 21 mars 1995), dont les modalités sont précisées par une circulaire de la Direction générale de la santé (DGS) du 12 octobre 2011, prévoit que tout patient qui se déplace dans l'espace Schengen doit avoir une autorisation.

En France, l'autorisation de transport est délivrée par l'Agence régionale de santé (ARS) (formulaire Cerfa) en présentant l'ordonnance du médecin. Elle est valable 30 jours et ne peut excéder la durée maximale de prescription. Elle doit être présentée aux autorités de contrôle compétentes le cas échéant.

Hors espace Schengen, il n'existe pas de réglementation internationale, mais l'Office des Nations-Unies contre la Drogue et le Crime (UNODC) a publié des principes directeurs en 2003 dans l'objectif d'aider les autorités nationales à mettre en place un cadre réglementaire pour renforcer la sécurité des patients en les informant des exigences en vigueur dans les pays de destination.

En France, il existe deux procédures différentes selon la durée de prescription. Pour une durée du séjour inférieure à la durée maximale de prescription, l'ordonnance reste le seul document requis. En revanche, si la durée du séjour est supérieure à la durée maximale de prescription, le patient peut faire une demande d'attestation de transport délivrée par l'ANSM au vu de la prescription médicale et d'un certificat du médecin. Entre 160 et 180 attestations sont délivrées par l'ANSM par an. En 2013, 50 % des attestations concernaient la méthadone gélule et 26 % la méthadone sirop. Les trois principales destinations concernées par ces attestations sont le Maroc, l'Algérie et la Thaïlande.

L'évaluateur rappelle que la durée de prescription est fixée, en France, par arrêté sans cadre dérogatoire. Souvent, ces attestations sont considérées à tort par le médecin ou le pharmacien comme une autorisation à prescrire ou délivrer en dehors des conditions de prescription et de délivrance de l'AMM. Par ailleurs, il n'existe pas de cadre réglementaire relatif à la délivrance de ce type d'attestation. Les principes directeurs recommandent qu'un relais soit mis en place dans le pays de destination si le séjour excède 30 jours. En France, la présentation d'une ordonnance sécurisée permet de justifier du caractère licite du produit. Il faut noter qu'il existe une rupture d'égalité entre l'importation et l'exportation pour un transport personnel de médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants : pour l'importation, le Code de la santé publique ne prévoit pas d'autorisation ni de certificat du pays d'origine. Chaque pays applique ses propres dispositions, la difficulté étant que ces réglementations nationales sont plus ou moins connues. Il existe donc le risque qu'une attestation soit délivrée à destination d'un pays où l'importation du médicament est, elle-même, interdite.

Il conclut que, face à ces problématiques et dans une démarche de simplification, il est envisagé de supprimer la délivrance de cette attestation.

Michel MALLARET souhaite savoir si des patients ont signalé des problèmes en dépit des attestations délivrées par l'ANSM. Il s'enquiert par ailleurs des relais qui existent pour s'approvisionner si la durée du séjour est longue. Il ajoute que, face à ces contraintes, le risque est que les médecins prescrivent une dose journalière plus importante pour répondre à la difficulté d'approvisionnement de leurs patients.

L'évaluateur répond que l'Agence n'a aucun retour sur les difficultés rencontrées par les patients après délivrance d'une attestation. Aucune information ne permet de dire si les attestations sont présentées aux autorités. Elle ajoute, concernant les relais d'approvisionnement, que quelques structures existent au Maroc et en Thaïlande, mais la sollicitation de ces structures nécessite de s'organiser en amont et de prendre contact avec les ambassades et consulats.

Nicolas AUTHIER rappelle que les traitements de substitution doivent laisser la possibilité aux patients de voyager librement. Il ne faudrait pas prendre de décisions qui entraveraient ces libertés.

L'évaluateur répond que la proposition de cesser la délivrance de ces attestations est guidée par le fait que le dispositif actuel semble inadapté.

Fabrice OLIVET connaît peu de personnes utilisant le formulaire Cerfa au sein de l'espace Schengen. Dans la majorité des cas, les usagers emmènent simplement leur ordonnance. Hors des frontières de l'espace Schengen, de nombreux patients préfèrent ne pas se déclarer à l'ambassade dès lors que le médicament consommé est interdit dans le pays de destination. De plus, il faut reconnaître que les relais locaux sont souvent peu nombreux, notamment en Thaïlande un seul centre délivre de la méthadone et se situe à Bangkok. Au Maroc, dans le centre de Tanger, l'utilisateur doit s'y rendre quotidiennement pour obtenir une dose. Ces difficultés expliquent que les patients tendent à contourner la réglementation. Il encourage les autorités à se mettre en relation avec les autorités locales pour faciliter la prescription des médicaments sur place.

Claude MAGNIN rappelle que la situation est aussi complexe à gérer pour les médecins prescripteurs. Dans l'espace Schengen, l'ordonnance suffit dans la plupart des cas mais aussi en Algérie et au Maroc. Hors espace Schengen, il convient de réviser des procédures trop complexes. De plus, aux Etats-Unis, l'attestation délivrée par l'ANSM à un patient consommateur de méthadone ne vaut pas droit d'entrée dans le pays. Il signale par ailleurs que des patients ont été fouillés par la police des airs et des frontières en revenant des territoires d'Outre-Mer.

Marie-Anne COURNÉ rappelle qu'un patient a été verbalisé par les Douanes car n'ayant pas pu présenter son ordonnance sécurisée lors d'un voyage sur le territoire français.

Claude MAGNIN recommande, dans tous les cas, à ses patients de toujours avoir leur ordonnance en leur possession.

Un évaluateur précise que les formulaires qu'il convient de remplir à l'arrivée dans un pays étranger posent souvent la question de savoir si le voyageur transporte des narcotiques ou psychotropes. Le voyageur doit signer un document attestant de la non-possession de ce type de substances. Ces questions sont notamment posées à l'entrée aux Etats-Unis, en Australie et au Japon. Or cette signature engage leur responsabilité.

Michel MALLARET demande à clarifier les mesures à prendre en cas de voyage à l'étranger d'un patient pour raisons personnelles ou professionnelles. Il convient aussi de mieux informer sur les réglementations locales, notamment *via* l'OICS. Il faut aussi que des relais soient mis en place de manière plus systématique.

Claude MAGNIN propose d'édicter un guide de bonnes pratiques qui permettrait de sécuriser le prescripteur comme l'usager.

Michel MALLARET souhaite que les risques encourus en cas de mensonge soient clairement annoncés.

Nathalie RICHARD signale que le site Internet de l'ANSM donne déjà certaines informations. La communication sera affinée sur les procédures à suivre et les informations à prendre avant tout voyage.

Fabrice OLIVET ajoute que le fait que l'ordonnance soit rédigée en français peut aussi poser problème.

Michel MALLARET demande à la Commission si elle souhaite une simplification de l'attestation et son remplacement par un dispositif plus lisible.

Claude MAGNIN y est favorable dès lors qu'une alternative peut être proposée.

Nathalie RICHARD propose une démarche d'information plus complète sur les dispositifs en vigueur dans les pays. L'information disponible sur le site de l'Agence sera modifiée suite aux échanges qui viennent d'avoir lieu. Un retour sera ensuite organisé vers la Commission.

Michel MALLARET souhaite également que l'ANSM encourage les usagers à évoquer les problèmes rencontrés pour les cartographier et permettre d'adapter le dispositif en conséquence.

En l'absence d'autres questions diverses, le Président clôt la séance à 17 heures.