

**Séance n°9**  
**Commission des stupéfiants et**  
**psychotropes**

---

**Compte rendu de la séance du 1<sup>er</sup> février 2018**  
**Adopté par voie électronique le 9 septembre 2018**

---

**Membres de la Commission présents :**

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

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Dominique MARTIN, directeur général  
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 des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)) :**

Patricia ESTRELLA, gestionnaire  
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances

**Intervenants de l'ANSM :**

Aldine FABREGUETTES, DP-NEURO, équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP), chef de produit  
Émilie MONZON, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur clinique et addictovigilance  
Charlotte PION, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

**Autres participants internes ANSM :**

Augusto FERNANDEZ, DP-NEURO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLOR)

Adrien INOUBLI, DSSE, Centre de Pilotage de la Stratégie Européenne Médicaments (CPSE), représentant CMD(h)

Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)

**Autres participants externes :****Présents**

Docteur Anne BATISSE, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Paris, pour le dossier relatif aux risques liés à la pratique du ChemSex

Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice

Alba GARCIA, société 3.0. Production

Thierry MARCOS, société 3.0. Production

**En audioconférence :**

Docteur Élisabeth FRAUGER, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de PACA-Corse, pour le dossier relatif à la méthadone

## Ordre du jour réalisé

1	REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION : MODIFICATION (INFORMATION)	4
2	POINT D'ACTUALITE : (INFORMATION)	5
3	APPROBATION DU COMPTE RENDU DU 7 DECEMBRE 2017 (AVIS) :	5
4	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	5
5	DOSSIERS THEMATIQUES	6
5.1	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))	6
5.1.1	Risques liés à la pratique du ChemSex : mise à jour du rapport d'expertise (information)	6
5.1.2	Méthadone (information et discussion/avis) :	10
	Suivi d'addictovigilance de la méthadone (gélule et sirop) après 9 ans de commercialisation de la forme gélule (information)	10
	Avis sur les mesures à proposer pour diminuer les risques d'overdoses et de décès liés à la méthadone (discussion/avis)	10
5.1.3	Discussion sur la préparation de la journée d'échange partenarial de la Commission du 21 juin 2018 sur les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO)	16
6	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	17
6.1.1	Point sur le projet d'ASUD relatif à la Plateforme d'information et d'échange sur la réduction des risques liés à la consommation de Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) vendus sur Internet (Information)	17

*Le Président ouvre la séance à 13 heures 35.*

*Le quorum est atteint avec 11 membres présents puis 14 (arrivées de Muriel Grégoire au cours du point 1, de Maryse Lapeyre-Mestre au cours du point 2 et de Bruno Megarbane au cours du point 5.1.1).*

## **1 Règlement intérieur de la Commission : modification (Information)**

Dominique MARTIN explique que le Conseil d'administration de l'Agence a adopté une délibération actant une évolution de l'organisation des Commissions, dont la mise en œuvre suppose la modification du règlement intérieur de ces dernières. Cette évolution prévoit la création de commissions *ad hoc*, réunies sur des sujets précis nécessitant de combiner les compétences d'une partie des deux ou trois Commissions permanentes.

Le directeur général souligne que cette idée a émergé dans la perspective de l'instruction de la demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de Baclofène. Cette dernière requiert la consultation de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques, mais, ce produit disposant déjà d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU), il implique également la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques. Le sujet concerne en outre, par nature, la Commission des stupéfiants et psychotropes. Il est donc apparu nécessaire de le traiter de la façon la plus large possible, en rassemblant une partie des compétences des trois Commissions. Une fois ce dossier traité, cette commission *ad hoc* sera dissoute. La création de chaque commission *ad hoc* ne requerra pas de nouveau passage devant le Conseil d'administration. Ce dernier disposera simplement d'un retour annuel sur l'activité de ces commissions mixtes.

Ces commissions *ad hoc* réuniront la moitié ou un tiers des membres de chaque Commission permanente, selon que le sujet traité concerne deux ou trois Commissions. Leur composition précise sera fixée par les présidents de chaque Commission, l'ANSM rappelant simplement la nécessité de garantir la représentation de toutes les catégories de membres.

S'agissant de la transparence des débats, il précise que la séance de certaines de ces Commissions sera diffusée sur la chaîne Internet de l'ANSM. Il donne pour exemple la séance de la Commission *ad hoc* Baclofène qui sera ainsi totalement ouverte durant les auditions, avec une diffusion en direct. La présence de journalistes pourra également être envisagée. En revanche, la partie débat et vote, interne à la Commission, ne sera pas diffusée en direct.

Carole LE SAULNIER précise que la présidence des Commissions *ad hoc* reviendra à l'un des présidents des deux ou trois Commissions, le ou les deux autres présidents assumant les fonctions de vice-présidents. Ces éléments sont prévus à l'article 4 du règlement intérieur modifié. Elle ajoute que ces Commissions seront par ailleurs soumises aux mêmes exigences de transparence et de déontologie que les Commissions permanentes. L'ordre du jour, les comptes rendus et les extraits vidéo seront ainsi publiés sur le site de l'ANSM, tout comme la décision de création et la nomination des membres de ces instances.

Joëlle MICALLEF s'enquiert de la différence entre ces commissions *ad hoc* et les Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST).

Dominique MARTIN répond que les commissions *ad hoc* regrouperont des membres des Commissions permanentes de l'ANSM, afin de disposer d'une vision transversale sur les sujets qui le nécessitent. Les CSST, en revanche, sont créés sur des sujets très spécifiques, et regroupent des compétences scientifiques plus pointues. Le dossier Baclofène combinera les deux types d'instances : un CSST Baclofène qui se réunira le 2 février, puis en avril et sera constitué de spécialistes français et européens du rapport bénéfice/risque et de la pharmaco-épidémiologie, qui travailleront exclusivement sur le rapport bénéfice/risque. Les Commissions, par contraste, mobilisent des compétences plus larges. Elles auront vocation à constituer l'interface entre les éléments scientifiques qui leur sont apportés et la nécessité de repositionner le produit dans son contexte sociétal. La richesse des Commissions réside en effet dans leur composition pluridisciplinaire, qui leur permet de jouer ce rôle d'interface avec la vie réelle.

Carole LE SAULNIER ajoute que les commissions *ad hoc* regrouperont uniquement des membres des Commissions permanentes, ce qui n'est pas le cas des CSST. Leur participation à ces commissions *ad hoc* ne représenterait pas un mandat supplémentaire, mais simplement une extension du mandat de membre d'une Commission permanente.

*Muriel GRÉGOIRE rejoint la séance.*

Jean-Michel DELILE se réjouit de cette initiative. Il confirme que la problématique du Baclofène ne se réduit pas à une évaluation du rapport bénéfice/risque, mais soulève également un enjeu sociétal important. La Commission des stupéfiants et psychotropes se situe à l'interface des pratiques de terrain.

*Carole LE SAULNIER et Dominique MARTIN quittent la séance.*

## **2 Point d'actualité : (Information)**

Nathalie RICHARD rappelle que la kétamine est fréquemment utilisée hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la douleur. En raison de plusieurs cas graves d'atteintes hépatiques et choléstatiques remontés depuis 2014, l'ANSM a publié un point d'information relatif aux risques d'utilisation. Par ailleurs, une enquête d'addictovigilance a été initiée. L'utilisation de la kétamine figure également dans les recommandations de bonnes pratiques publiées par l'AFSSAPS, dans la prise en charge des douleurs rebelles en situation palliative avancée. L'ANSM demandera à la Haute Autorité de Santé (HAS) de faire un point concernant ce produit.

Elle ajoute que la kétamine sous forme injectable a été classée comme stupéfiant en avril 2017.

Un EVALUATEUR annonce que l'AMM de la spécialité Nalscue® est entrée en vigueur le 8 janvier 2018, ce qui met fin à l'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). Le produit est disponible dans les conditions post-ATU, à savoir, dans les mêmes services que pour l'ATU, ainsi que dans les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) ayant signé une convention avec un Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou une pharmacie de ville. En revanche, ni le prix ni le taux de remboursement ne sont encore définis. L'avis de la HAS est nécessaire pour déterminer le service médical rendu et le taux de remboursement, tandis que le Comité économique des produits de santé devra se réunir pour fixer le prix du médicament.

Le laboratoire met à disposition une présentation destinée aux professionnels de santé pour leur permettre de poursuivre la formation des usagers de drogues ou des tiers, un livret et une carte-patient, ainsi qu'une vidéo, qui sera prochainement diffusée sur le site Internet du laboratoire. Il lui a également été demandé de mettre à disposition des professionnels de santé une fiche de recueil d'informations, que ces derniers rempliront lors de toute utilisation de Nalscue®. Le laboratoire rendra des rapports périodiques sur l'utilisation et la distribution du produit.

Aucun rappel de lot n'a été effectué. Les stocks des CSAPA pourront donc continuer à être dispensés, même s'ils ne disposent pas du nouvel étiquetage.

*Maryse LAPEYRE-MESTRE rejoint la séance.*

Marie-Anne LASSALLE demande si les pharmaciens ayant participé à l'ATU doivent continuer à s'approvisionner directement auprès du laboratoire. Elle souhaite en outre s'assurer que la date de péremption du médicament a été prolongée de six mois.

L'EVALUATEUR le confirme.

Nathalie RICHARD annonce que le dernier point d'actualité se rapporte à l'augmentation des cas d'intoxication à la cocaïne et au crack. L'ANSM a souhaité rendre publics les résultats de l'étude du réseau des CEIP-Addictovigilance, présentée en Commission. Ces données pourront être utilisées pour des actions de communication, de prévention et des mesures de réduction des risques, d'autres institutions.

## **3 Approbation du compte rendu du 7 décembre 2017 (Avis) :**

*Aucune remarque n'étant formulée, le compte rendu de la séance du 7 décembre 2017 est approuvé par 11 voix pour et 2 abstentions<sup>1</sup>.*

## **4 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. Seul un lien de niveau 1 a été détecté pour Fabrice OLIVET.*

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

---

<sup>1</sup> 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, André NGUYEN, Fabrice OLIVET, et Dominique PEYRAT.

2 abstentions : Maryse LAPEYRE-MESTRE et Cédric MOREAU

## 5 Dossiers thématiques

### 5.1 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))

#### 5.1.1 Risques liés à la pratique du ChemSex : mise à jour du rapport d'expertise (information)

*Docteur Anne Batisse du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - d'Addictovigilance (CEIP-A) de Paris.*

Anne BATISSE indique en préambule que le rapport d'expertise sur les risques liés à la pratique du « ChemSex » ne prétend pas décrire l'ensemble des comportements des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

Le « ChemSex » désigne l'usage de substances psychoactives avant ou pendant les relations sexuelles, afin d'améliorer performance, durée et plaisir sexuel. Le « Slam » implique l'utilisation de la voie intraveineuse. Ces pratiques se caractérisent par l'utilisation de nouvelles substances psychoactives (NPS), en particulier les cathinones de synthèse, et par le rôle catalyseur d'Internet dans l'achat des substances et l'utilisation d'applications de rencontre permettant le « chemtriage ».

L'utilisation de substances psychoactives est pourvoyeuse de comportements à risque, d'infections sexuellement transmissibles (IST) et de séroconversions. La prévalence du ChemSex n'est pas connue. Une réduction des risques spécifique se met cependant en place, par le biais de groupes de parole et d'une prise en charge communautaire très active.

Un premier rapport a été rédigé en 2014 par les Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Paris et de Montpellier suite au signalement de cas graves. En 2016, un signal d'addictovigilance avec des décès en lien avec cette pratique a conduit à une mise en jour de ce rapport (sur la période de janvier 2014 à août 2017). L'objectif consiste à évaluer l'évolution de la pratique du « ChemSex » en France et les complications associées et notamment les cas de décès. L'analyse se fonde sur les données du réseau d'addictovigilance, la Base nationale d'appels de Drogues Info Service (DIS), et une étude spécifique menée par le CEIP-A de Paris.

*Bruno MEGARBANE rejoint la séance.*

Anne BATISSE souligne qu'entre janvier 2008 et août 2017, 235 cas dont 24 décès ressortent des données d'addictovigilance. La base DIS a enregistré, entre janvier 2014 et juillet 2017, 162 appels concernant les cathinones. Les deux sources font apparaître une augmentation des cas de « ChemSex » : multipliés par 3,3 pour le réseau d'addictovigilance et par 4 pour la base DIS.

Le rapport 2014 mettait en évidence une très forte prédominance des cas en l'Île-de-France. La seconde période d'étude fait apparaître une diffusion dans l'ensemble des régions françaises, et même en dehors des grandes villes. La répartition par classes d'âge a également évolué entre les deux périodes, avec un aplatissement de la courbe en cloche observée en 2014 indiquant une diffusion des cas à l'ensemble des classes d'âges.

Parmi les antécédents médicaux des sujets, elle souligne une diminution de la prévalence des personnes atteintes du VIH ou de VHC, ce qui pourrait suggérer une banalisation de la pratique auprès d'une population plus jeune, et séronégative.

Les psychostimulants utilisés ont également varié. Les cathinones de synthèse les plus fréquemment utilisées en première période étaient la méphédrone, le NRG-3, la 4-MEC et la MDPV. La seconde période se caractérise par l'apparition du 3-MMC et l'augmentation de la prévalence de la 4-MEC. Les cas impliquant la cocaïne, la MDMA, et la métamphétamine ont également significativement augmenté. Enfin, on note les mentions de nouvelles cathinones (PVP-8, pentédrone, 4P) et de l'éthylphénidate.

Pour ce qui est de la voie d'administration, 90 % des cas renseignés sur la seconde période correspondent à la voie intraveineuse, la voie rectale étant également citée. La pratique dépasse un an dans 66 % des cas, contre 30 % dans la première période, ce qui met en évidence une installation et une chronicité des troubles liés à l'usage de ces substances.

Les complications rapportées sur les deux périodes d'études relèvent principalement des :

- troubles liés à l'usage de substances (63 % des cas) ;
- intoxications aiguës neurologiques ou cardiovasculaires (50 % des cas) ;

- troubles psychiatriques (39 % des cas, avec 14 tentatives de suicide) ;
- infections au VIH ou VHC, abcès, hypodermes ou nécroses (18 % des cas).

Onze cas de séroconversion, incluant huit cas de VHC, un cas de VIH, et deux cas de séroconversion VIH/VHC ont été comptabilisés. Deux cas de réinfections VHC illustrent la spirale de la problématique « chemsex » et des prises de risque.

Parmi les complications somatiques, 22 cas de coma, dont 95 % étaient associés à la prise de GHB. Deux syndromes coronariens aigus et deux cas de myocardite mettent en évidence la toxicité des cathinones et de la cocaïne qui peut leur être associée. Des pertes de poids ont été observées. Les deux cas de syndrome sérotoninergique posent quant à eux la problématique des interactions avec les antidépresseurs et d'autres SPA. Le « ChemSex donne » en effet lieu à une polyconsommation dans 75 % des cas, ce qui soulève le problème de la toxicité des associations, et des risques cardiovasculaires pour les produits ayant les mêmes propriétés que le sildénafil.

Peu de données ressortent de l'Observation des Produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM), les personnes pratiquant le « ChemSex » ne se rendant pas dans les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD).

L'enquête DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) rapporte 12 cas de décès. Douze autres décès sont issus de la notification spontanée (DivAS). Les décès ont ainsi quadruplé en quelques années. Cette augmentation pourrait cependant être liée à une meilleure détection analytique des produits dans les prélèvements biologiques. Une augmentation effective des décès pourrait être liée à une pratique du « ChemSex » plus large, mais également à une augmentation de la polyconsommation ou des quantités consommées.

Le Docteur Batisse précise que les 12 décès hors DRAMES incluent 3 décès directs, dont 2 arrêts cardiaques et 1 mort toxique, et 7 décès indirects. Cinq d'entre eux étaient des cas de mort violente par suicide dans un contexte probable de « descente » ou de troubles psychiatriques. DRAMES incluent 11 décès directs, principalement par mort toxique d'origine cardiaque, et 1 décès indirect. Les décès étaient associés à une polyconsommation dans 75 % des cas, avec plus de trois substances psychoactives dans près de 50 % des cas, les autres substances les plus souvent impliquées étant les Poppers, le GHB, les sildénafil-like, ou des NPS.

Les substances psychoactives impliquées dans les décès directs sont principalement les cathinones, la cocaïne, et le GHB. La littérature indique en outre que la méphédronne présente une toxicité dose-dépendante. Anne BATISSE poursuit. La méphédronne n'a cependant été retrouvée à une dose potentiellement létale que dans un des décès recensés. La MDPV (méthylènedioxypropylvalérone) est quant à elle réputée pour avoir des effets très puissants, ressemblant à ceux de la cocaïne, avec des groupements chimiques lui conférant une grande lipophilie et donc des risques psychiatriques importants. Les décès liés à la MDPV rapportés dans la littérature résultent d'arythmies cardiaques.

L'enquête DRAMES recense également plusieurs décès impliquant les cathinones, mais n'ayant pas été inclus dans l'étude « ChemSex », en l'absence de contexte sexuel avéré. Ce constat pourrait suggérer une sous-évaluation des cas de décès liés au « ChemSex ». Pour ce qui est des données hors DRAMES, les autopsies ne sont pas réalisées systématiquement en cas de suicide.

En 2015, la cocaïne était impliquée dans 31 des 215 décès directs par stupéfiant illicite recensés dans DRAMES, contre 10 pour les cathinones (le nombre d'usagers de cathinones étant largement inférieur à celui d'usagers de cocaïne), ce qui montre la dangerosité de la pratique.

Dans le cadre de l'étude spécifique menée par le CEIP-A<sup>2</sup>, 17 échantillons de 4-MEC ont été collectés. Leur analyse met en évidence une variabilité qualitative et quantitative très importante d'un échantillon à l'autre, le degré de pureté variant notamment de 13 % à 100 %. La même remarque vaut pour le 3-MMC.

Les groupes de paroles mis en place pour restituer ces résultats ont en outre permis d'aborder des sujets tels que les causes du « ChemSex », les complications associées, la réduction des risques, et les expériences émotionnelles vécues. Cette expérience met en évidence l'intérêt de l'analyse de produits comme mesure de réduction des risques.

Elle souligne donc une augmentation des cas notifiés, une plus grande proportion de sujets séronégatifs, une répartition géographique plus homogène, une banalisation de la pratique, une évolution des substances, un nombre élevé de comas liés au GHB, et des décès en augmentation.

<sup>2</sup> Etude collaborative entre le CEIP-A de Paris, le laboratoire de toxicologie du CHRU de Lille, AIDES, Muriel Grégoire et l'OFDT.

La littérature internationale ne permet pas d'évaluer la prévalence du phénomène. Une étude récente a par ailleurs mis en évidence une augmentation de 119 % des décès liés au GHB dans un contexte de « ChemSex » à Londres.

Le docteur Batisse présente les propositions des rapporteurs :

- communiquer sur les risques liés au « ChemSex » auprès des professionnels de santé ;
- améliorer et développer les processus de détection et de collecte grâce à des collaborations ;
- faire remonter plus spécifiquement les cas DRAMES à la région afin de pouvoir lancer des alertes ;
- créer un outil de pharmaco-épidémiologie spécifique de la surveillance du « ChemSex » ou un portail de déclaration spécifique aux NPS pour les professionnels de santé.

Fabrice OLIVET souligne qu'au regard de la définition du « ChemSex » retenue par Anne BATISSE, la population générale serait concernée par cette pratique, les premiers produits concernés étant le cannabis ou l'alcool. Le fait d'assimiler « ChemSex » et « Slam » semble problématique, le « Slam » constituant une pratique beaucoup plus minoritaire. Les deux populations concernées par ces pratiques sont en effet très différentes, numériquement et sociologiquement. Il craint donc que l'approche adoptée revête un caractère discriminant, y compris dans la remarque selon laquelle la forte prévalence de SPA chez les HSH serait due à « *plusieurs facteurs comme les normes sociales, l'homophobie, la dépression ou l'anxiété concomitante* ».

Anne BATISSE explique avoir repris la définition internationale et que la phrase ci-dessus est issue d'un article de la revue *The Lancet*. Au-delà de la question de l'étendue de la population concernée, il lui semble que l'intérêt d'une démarche d'addictovigilance consiste à évaluer les complications liées à une pratique.

Fabrice OLIVET souligne que les définitions retenues, même si elles reflètent la littérature internationale ne sont pas nécessairement exactes. Des risques importants peuvent par exemple exister dans des milieux libertins utilisant de la cocaïne dans un contexte sexuel. Le fait de focaliser l'attention sur le « Slam », qui met en jeu de multiples facteurs, y compris d'ordres sociologique et psychologique, s'avère problématique.

En outre, le caractère discriminant du traitement de ce dossier s'explique par le fait que la Commission s'interdit d'évoquer les aspects positifs de l'utilisation de produits, alors que ces derniers sont fréquemment consommés dans des contextes festifs. Il insiste pour que le terme utilisé pour décrire les pratiques d'injection soit bien celui de « Slam ».

Muriel GRÉGOIRE atteste du fait que les premiers usagers ayant commencé à consulter dans le cadre de cette pratique étaient des « slameurs ». Est ensuite apparu progressivement, dans la littérature, le terme de « ChemSex », pour désigner une population utilisant des produits dans un contexte sexuel, mais sans nécessairement les injecter. Dans son sens premier, le « ChemSex » ne se limite donc pas à la population HSH, même si ce vocable est désormais entendu de cette façon.

S'agissant des facteurs favorisant l'entrée dans la pratique du « Slam » ou du « ChemSex », elle indique que, dans les cas qu'elle traite, la question de l'homophobie joue souvent un rôle important, de même que la séropositivité. La population concernée semble toutefois évoluer, avec une proportion croissante de personnes plus jeunes, dont les problématiques rejoignent davantage celles de l'ensemble des usagers de produits. Une proportion importante de patients semble effectivement avoir commencé à consommer des substances psychoactives dans un contexte festif, mais les personnes ayant une pratique addictive évoquent généralement un mal-être et des facteurs sociétaux.

Michel MALLARET comprend les réserves exprimées, mais rappelle qu'il n'est pas toujours aisé d'effectuer une distinction claire entre « Slam » et « ChemSex » dans les cas rapportés, la voie d'administration n'étant pas toujours renseignée. Limiter l'analyse aux cas pour lesquels il existe une certitude que les produits ont été injectés pourrait ainsi conduire à sous-évaluer la problématique.

Il estime en outre que la Commission ne nie nullement les bénéfices que les usagers peuvent ressentir du fait de la consommation de substances psychoactives. Elle s'efforce simplement d'adapter son analyse à l'évaluation du risque.

Luc DE HARO souligne le caractère international de ce phénomène. Les statistiques espagnoles suggèrent qu'il est concentré à Barcelone et Madrid ; seul le « Slam » aurait tendance à se diffuser en dehors des mégapoles. Le même constat vaut pour le Royaume-Uni, où le « ChemSex » seul reste un problème essentiellement londonien. Il jugerait donc utile de disposer d'une synthèse des données internationales afin de connaître les pratiques dans les autres pays. Les données présentées mettent en évidence une diffusion du phénomène en France, mais il a le sentiment que le « ChemSex » reste très largement parisien.

Anne BATISSE répond que de nombreux cas ont été constatés à Montpellier et à Nîmes.

Muriel GRÉGOIRE ajoute que la population sollicitant AIDES à Marseille augmente progressivement, tout comme le nombre de consultations. Cette pratique ne se limite pas au « Slam ».

Cédric MOREAU confirme que le « ChemSex » pose la question plus large des relations sexuelles avec produits, dont le cannabis et l'alcool font également partie. Au-delà de la notion de plaisir, il convient d'ailleurs de prendre en compte la notion de performance. Il reçoit de plus en plus fréquemment de patients relatant un glissement entre l'état d'excitation procuré par la consommation de substances psychoactives et le décalage avec la performance du corps, qui génère à son tour la consommation de sildénafil ou apparentés.

Ces pratiques ayant été identifiées, des messages de réduction des risques doivent être diffusés en conséquence. À ce titre, il signale que la PrEP représente une opportunité d'établir un lien plus durable avec les patients, y compris les plus jeunes, et les réinterroger sur leurs pratiques sexuelles. Il appelle à réfléchir à une communication sur cette thématique, sans la limiter à une communauté donnée, sous peine d'ignorer une partie de la population concernée.

Fabrice OLIVET estime qu'il convient de prendre en compte la baisse des inhibitions, mais également la sociabilité. Dans le contexte du « Slam », notamment, les usagers forment une communauté. La prévention suppose de conserver à l'esprit cette dimension communautaire, qui ne joue pas uniquement sur des aspects négatifs. L'argument rationnel du risque ne suffit en effet pas à prévenir. La communication doit donc s'appuyer sur des vecteurs plus positifs. Parmi les « slameurs », la communauté peut constituer ce vecteur.

Les usagers eux-mêmes semblent dénoncer la dangerosité de la MDPV, de l'Alpha-PVP, etc. Une mesure de classement de ces substances pourrait d'ailleurs être envisagée, si elle était associée à l'autorisation d'un équivalent à la méphédronne.

Anne BATISSE remarque que les usagers ont effectivement fait état des dangers liés à la MDPV, qui génère notamment des troubles psychiatriques et des hallucinations.

Muriel GRÉGOIRE ajoute que les produits plébiscités dans le milieu HSH diffèrent de ceux qui prévalent parmi d'autres populations. Ces dernières peuvent continuer à consommer de la MDPV, dans des contextes non sexuels, alors que ce produit a été rapidement rejeté dans les milieux HSH.

Fabrice OLIVET nuance cependant ce constat, la cocaïne et la méthamphétamine commençant à être injectées en « Slam », ce qui suggérerait un rapprochement de cette population avec des profils plus classiques d'injecteurs.

Jean-Michel DELILE témoigne qu'à Bordeaux, les premiers cas qu'il avait reçus concernaient des « slameurs » qui avaient été initiés à Londres, Barcelone ou Ibiza, présentant des complications médicales gravissimes et étaient tous séropositifs au VIH. Ces cas l'avaient amené à se demander si ce phénomène pouvait concerner une population plus large. À ce titre, il confirme que la PrEP a permis aux professionnels de santé de détecter une population beaucoup plus large et semblable à la population générale, dans un contexte de « ChemSex » et non plus uniquement de « Slam ». L'augmentation du nombre de cas constatés lui semble être partiellement liée à l'évolution des techniques déployées pour entrer en contact avec les populations concernées.

Nicolas AUTHIER ajoute qu'au-delà de la toxicité intrinsèque des cathinones, la répétition des prises dans le contexte du « Slam » peut également jouer un rôle sur le risque lié à ces pratiques.

Nathalie RICHARD précise que les données ressortant de cette enquête pourront être utilisées par d'autres administrations ou institutions et pourront servir de base à des actions de communication et de réduction des risques.

Michel MALLARET estime que les communications futures devraient distinguer trois sujets, à savoir le « Slam », le « ChemSex », et le lien entre prise de substances et sexualité.

*Anne BATISSE quitte la séance.*

## 5.1.2 Méthadone (information et discussion/avis) :

### **Suivi d'addictovigilance de la méthadone (gélule et sirop) après 9 ans de commercialisation de la forme gélule (information)**

### **Avis sur les mesures à proposer pour diminuer les risques d'overdoses et de décès liés à la méthadone (discussion/avis)**

*Le Docteur 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 explique que, depuis la mise à disposition de la méthadone gélule en 2008, un suivi national d'addictovigilance a été mis en place afin d'évaluer les risques liés à cette molécule, en raison de son profil pharmacologique, la méthadone étant un agoniste puissant et complet des récepteurs opiacés de type mu. Les données présentées intègrent les dernières données médico-pharmacologiques d'addictovigilance recueillies et analysées sur la méthadone pour la période du 16 avril 2015 au 15 avril 2017, ainsi que celles des 9 ans de suivi (avril 2008- avril 2017).

Les données présentées proviennent du laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des données de ventes recueillies par l'ANSM, du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (base SNIIRAM), du réseau français d'addictovigilance, de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV), de la cyberaddictovigilance (forums d'usagers) et de la littérature.

Les données de ventes font apparaître une augmentation de 47 % du nombre de patients sous méthadone entre 2009 et 2016. En septembre 2017, les deux tiers des patients traités par méthadone utilisaient la forme gélule. La part représentée par cette forme varie de 35 % à 89 % selon les départements.

Entre avril 2015 et avril 2017, le laboratoire a reçu 65 notifications d'effets indésirables dont 16 décès. Pour 7 d'entre eux, les personnes se trouvaient sous traitement (4 EI sont survenus à l'instauration du traitement et 1 après son interruption). Quatre sujets décédés étaient naïfs, et sept avaient obtenu la méthadone illégalement. Parmi les notifications, on peut également noter quinze cas d'injection et 5 administrations de naloxone. Dans le cadre du Plan de Gestion des risques, 37 cas d'utilisation de méthadone dans la douleur (toutes ne sont pas superposables aux recommandations de l'Afssaps de 2010) ont également été rapportés au laboratoire ainsi que 82 cas de trafic ou revente.

Le réseau français d'addictovigilance a recueilli et analysé 804 cas d'addictovigilance en 9 ans (avril 2008-avril 2017), dont 479 portant uniquement sur les 3 dernières années de suivi. Entre avril 2015 et avril 2017, certaines notifications n'ont pas été retenues dans cette analyse car elles n'étaient pas en lien avec un abus/usage détourné de méthadone. Parmi elles on peut souligner 21 tentatives de suicide (dont le nombre a doublé entre 2015 et 2016), 3 cas de surdosage à l'instauration du traitement, plusieurs cas d'interactions médicamenteuses (dont plusieurs avec le nalméfène) et 7 utilisations de la méthadone dans la douleur (dont deux cas de surdosages).

Élisabeth FRAUGER poursuit. Parmi les 348 cas retenus, 168 concernaient des usagers ayant obtenu la méthadone illégalement. La méthadone était associée à un autre opioïde dans 195 cas. Soixante-trois sujets étaient naïfs ou consommateurs occasionnels. Quarante-vingt-dix personnes ont présenté au moins un signe de surdosage, et quatre décès sont survenus.

Concernant les principales tendances, on observe depuis plusieurs années une augmentation de différents indicateurs d'abus comme l'obtention illégale de méthadone et la nécessité d'une prise en charge hospitalière. Durant la 9<sup>ème</sup> année, on note également une augmentation du nombre de sujets naïfs/consommateurs occasionnels et des injections de méthadone.

Les données DRAMES montrent que la méthadone reste la substance la plus impliquée dans les décès et en 2016 on observe le nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée depuis 2008 (n=148 en 2016, soit 36,5 % des décès). Parmi les 148 décès liés à la méthadone, 7 impliquaient la méthadone seule et 4 ont concerné des sujets naïfs. La même année, 106 décès ont été liés à l'héroïne, 58 aux opioïdes licites hors médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), et 42 à la buprénorphine. Si l'on rapporte le nombre de décès par MSO au nombre de patients traités, on observe que le taux de décès par méthadone est 6 fois plus élevé qu'avec la buprénorphine puisqu'elles sont respectivement, en 2015, de 2 décès pour 1 000 patients traités par méthadone et de 0,32 décès pour 1 000 patients traités par buprénorphine. Une récente publication évalue par ailleurs le nombre de consommateurs d'héroïne en France à 107 000 en 2013. Si on rapporte le nombre de décès liés à l'héroïne en 2013 (n=57) au nombre de consommateurs estimé, on aurait un taux de décès estimé à 0,53 décès pour 1000 consommateurs d'héroïne. Le taux de décès pour 1000 patients traités par méthadone serait 4,5 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 consommateurs d'héroïne.

Le dispositif OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) met en avant, en 2016 le plus fort pourcentage de la consommation associée d'héroïne parmi les patients sous protocole méthadone (22 % parmi les sujets sous protocole ayant la forme sirop, et 15 % pour ceux ayant la forme gélule). Cette enquête montre également l'augmentation de la méthadone obtenue illégalement, dont la proportion est passée de 6 % à 10 % des sujets entre 2008 et 2016.

A partir du dispositif OSIAP (Ordonnances suspectes Indicateur d'Abus Possible), le nombre d'ordonnances suspectes comportant la méthadone a doublé entre 2015 et 2016, passant de 8 à 16.

D'après les données de la salle de consommation à moindre risque (SCMR) de Paris, entre octobre 2016 et août 2017, la méthadone représenterait 6,3 % des produits consommés sur place.

Les principaux faits marquants de ce suivi national d'addictovigilance sont les suivants :

- augmentation du nombre de patients sous méthadone, avec une part importante de la forme gélule,
- utilisation de la méthadone dans la douleur et comme traitement substitutif de pharmacodépendance aux antalgiques analgésiques,
- poursuite de l'augmentation d'indicateurs d'abus et de détournement de la méthadone exposant les patients à des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, surdosage) et un nombre de décès le plus élevé en 2016.

L'ensemble de ces faits marquants soulève plusieurs questions : Quel est le parcours de soins du patient et les patients sous gélules sont-ils tous « stables »? Quels sont les différents contextes d'usage de la méthadone en France ? Quelles sont les raisons de l'augmentation d'obtention illégale ? Quelles sont les circonstances de survenue des décès en France ?

Elle rappelle que la méthadone a des spécificités pharmacologiques rendant son maniement complexe par rapport aux autres opioïdes : agoniste opiacé puissant et complet, demi-vie variable et longue, des variabilités interindividuelles et intra-individuelles, de nombreuses interactions médicamenteuses, et une toxicité cardiovasculaire. En raison de ces différentes spécificités, lors de l'instauration d'un traitement par méthadone les méthodes de titration et d'équivalence de doses s'avèrent complexes, les sujets se trouvent plus largement exposés à un risque de surdosage par rapport à d'autres opioïdes, et la réponse à la naloxone peut être différente.

Ces résultats sont inquiétants dans le contexte international, et notamment aux États-Unis où de nombreux décès par overdose aux opioïdes ont été observés (dont certains liés à la méthadone). Plusieurs études convergent pour souligner qu'il existe deux grandes périodes à risque de surdosage et de décès parmi les patients sous traitement : à l'initiation et le mois qui suit l'arrêt. D'autres facteurs de risque de surdosage sont également connus tels que la consommation par des sujets naïfs ou les consommations associées (par exemple benzodiazépines, autres opiacés, alcool...). Dans ce cadre, il importe de sensibiliser la communauté médicale et les patients aux spécificités pharmacologiques de la méthadone et aux facteurs de risque d'overdose, et de mieux connaître les contextes de survenue des décès.

Élisabeth FRAUGER poursuit. L'augmentation du nombre de sujets traités par méthadone soulève la question des contextes d'usage, qui semblent se diversifier. Il convient de mieux connaître ces contextes, afin de s'assurer que les patients qui répondent aux bons critères bénéficient de la méthadone et que le rapport bénéfice/risque reste très favorable.

Les données mettent en évidence des cas d'utilisation de la méthadone comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux antalgiques opioïdes. En 2016, une recommandation de la Société française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) sur la prise en charge des patients consommant des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse suggère qu'en cas d'addiction aux antalgiques opioïdes, l'instauration d'un TSO pouvait constituer une alternative efficace. Se pose alors la question du TSO à privilégier et également de la stratégie à adopter pour les addictions aux antalgiques de niveau II. Il convient à ce titre de rappeler que les protocoles de conversions des opioïdes vers la méthadone sont complexes et les risques liés à son usage (surdosage, décès..) sont nettement plus élevés qu'avec la buprénorphine. Dans ce contexte, des recommandations sont nécessaires.

Les données mettent également en évidence des prescriptions de méthadone hors AMM dans la douleur qui, dans certains cas, ne respectent pas les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps de 2010 (douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte). Concernant la méthadone, ces recommandations insistent sur la complexité de la titration, qu'il est nécessaire que le traitement soit initié par une équipe hospitalière spécialisée, et l'extrême importance de la surveillance des patients. Les résultats de l'étude EQUIMETH2, menée auprès de 146 patients atteints d'un cancer, montrent que 16 d'entre eux ont fait un surdosage, 9 ont dû bénéficier d'une administration de naloxone et 2 sont décédés, en lien avec l'usage de méthadone.

Elle rappelle que la méthadone est autorisée dans le traitement de la douleur aux États-Unis, et que l'augmentation de cette utilisation a eu pour corollaire une augmentation des overdoses et des décès. La Food

and Drug Administration (FDA) a d'ailleurs lancé une alerte en 2006 sur les risques liés à cette utilisation dans la douleur (décès, overdose, toxicité cardiaque), ce qui a permis une diminution des décès et des détournements. Une demande d'AMM pour la méthadone dans le traitement des douleurs cancéreuses a récemment été déposée à l'ANSM.

Elle rappelle enfin, qu'au vu du profil pharmacologique de la méthadone, cette dernière a fait l'objet de conditions de prescription et de délivrance (CPD) extrêmement encadrées, qui ont été progressivement assouplies afin d'améliorer l'accessibilité du produit. Un renouvellement non restreint de la primoprescription en Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) est ainsi intervenu en 2011, et la durée de prescription de la gélule a été portée de 14 à 28 jours en 2014. En mars 2014, la Commission des stupéfiants et psychotropes s'est prononcée en faveur d'un élargissement de la primoprescription aux médecins libéraux agréés. Le texte réglementaire correspondant n'a cependant pas été signé. Les données du suivi national d'addictovigilance présentées sur la période avril 2008-avril 2017 mettent en avant une modification du panorama et notamment du risque depuis 2014.

En conclusion, le rapporteur recommande de prendre des mesures permettant de mieux connaître les différents contextes d'usage de la méthadone :

- rajouter la méthadone à l'étude permettant d'évaluer la rétrocession des médicaments concernés par un usage hors AMM dans les douleurs rebelles en soins palliatifs avancés ;
- inclure la méthadone dans la liste des médicaments concernés par les dispositifs Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS) et Décès toxiques par Antalgiques (DTA) ;
- mettre en place un groupe de travail pour établir une mise au point sur l'initiation et le suivi des patients sous méthadone, afin d'assurer son bon usage (en 2011 l'ANSM avait diffusé une Mise au Point sur la buprénorphine) ;
- demander au laboratoire exploitant la méthadone, les différentes indications et les CPD de chaque pays dans lequel elle est commercialisée.

S'agissant du risque d'abus et de détournement de la méthadone et les complications sanitaires graves associées, le rapporteur recommande de plusieurs propositions :

- Il est urgent de réaliser une information d'addictovigilance auprès de la communauté médicale, les CSAPA, CAARUD, les associations d'usagers et les patients. Cette information pourrait porter sur les spécificités pharmacologiques de la méthadone, l'augmentation de l'abus et du détournement, les risques sanitaires graves associés, les facteurs de risque de surdosage, l'intérêt de la naloxone, et l'usage hors AMM dans la douleur.
- mieux connaître les circonstances des décès liés à la méthadone, par exemple en levant l'anonymat du dispositif DRAMES et en effectuant un lien avec les données de prescriptions et de délivrances à l'instar de ce qui se fait dans les pays nordiques
- mieux connaître les modalités d'usage de la naloxone ;
- se rapprocher de la CNAMTS pour connaître la proportion de sujets concernés par le mésusage ou un protocole de soins ;
- maintenir le suivi d'addictovigilance.

Cédric MOREAU souhaite obtenir des précisions sur la toxicité cardiovasculaire de la méthadone, et demande s'il existe un dosage au-delà duquel le risque est augmenté. Il demande également les critères de définition d'un « *bon patient* ».

Élisabeth FRAUGER répond que la toxicité réside dans un allongement du QT et des torsades de pointes. La dose figure effectivement parmi les facteurs de risque, généralement au-delà de 120 mg/j.

Concernant la seconde question, elle explique qu'il faut rester pour la méthadone sur un rapport bénéfice/risque très favorable. Il convient d'évaluer pour chaque patient le rapport bénéfice/risque, en fonction des alternatives thérapeutiques, du profil du patient et de ses comorbidités, et des consommations associées.

Maryse LAPEYRE-MESTRE demande si la méthadone obtenue illégalement est la même que celle qui est prescrite.

Élisabeth FRAUGER répond que la forme galénique concernée n'est pas toujours connue.

Maryse LAPEYRE-MESTRE relève que la méthadone dispose, dans plusieurs pays européens, d'une indication antalgique. En Finlande par exemple, elle est positionnée en tête du *fatality index*, qui comptabilise les décès au regard de l'exposition de la population générale à la substance.

S'agissant des complications cardiovasculaires, elle précise que l'allongement du QT dépend effectivement de la dose, mais revêt un caractère multifactoriel. Des patients peuvent ainsi présenter des troubles du rythme

cardiaque sans consommer des doses élevées de méthadone, dès lors qu'ils sont exposés à un autre traitement ou qu'ils souffrent d'hypokaliémie, par exemple.

Adrien INOUBLI rappelle que l'utilisation de la méthadone dans la douleur est ancienne en Europe. Le produit dispose d'une AMM dans cette indication en Italie, en Espagne, en Irlande, ou au Royaume-Uni. Ces AMM correspondent généralement à des indications plus larges qu'en France. Dans le cadre de la demande en cours, l'ANSM s'efforce de définir l'indication la plus adaptée pour cibler au mieux la population qui bénéficiera de ce médicament avec un rapport bénéfice/risque favorable. Les conditions de prescription et de délivrance varient quant à elles fortement d'un pays à l'autre.

Fabrice OLIVET croit savoir que la France se positionne bien, à l'échelle européenne, en termes de mortalité par opiacés, notamment par rapport à l'Europe de l'Est, l'Allemagne ou la Suisse.

Michel MALLARET ajoute que la mortalité est également élevée au Danemark.

Adrien INOUBLI explique cependant que les comparaisons peuvent s'avérer plus ou moins pertinentes en fonction des populations observées. Il indique en revanche que, dans le cadre des essais cliniques réalisés pour la demande d'AMM, il est apparu que le traitement restait difficile à utiliser et qu'il entraînait fréquemment des dépressions respiratoires. Il s'agit donc d'un médicament associé à des risques élevés, mais qui apporte des bénéfices clairs dans certaines indications.

Muriel GRÉGOIRE souligne que le faible nombre de décès en France s'explique par sa forte utilisation de buprénorphine. Elle estimerait d'ailleurs préférable que cette situation perdure, même si la dynamique actuelle consiste plutôt à multiplier les prescriptions de méthadone comme TSO en première intention. Les considérations cliniques devraient en effet orienter les choix, davantage que la disponibilité des produits ou les souhaits des laboratoires. Elle s'interroge donc sur la pertinence de l'étendue des indications de méthadone et de l'augmentation de sa prescription. Elle relève par ailleurs que la méthadone a également une action antipsychotique, et peut donc être utilisée en complément de certains traitements. La buprénorphine reste cependant à ses yeux une solution plus sûre, et demeure le traitement de choix.

Dominique PEYRAT partage cette analyse.

Luc DE HARO relève que le réseau de toxicovigilance des centres antipoison a analysé plusieurs centaines de cas de consommation de méthadone, en étudiant plus particulièrement les comportements suicidaires et les comportements addictifs. Il apparaît que les comportements suicidaires concerneraient majoritairement des femmes, le plus souvent traitées par méthadone, consommant des doses dépassant largement leur prescription. En revanche, les comportements addictifs concerneraient avant tout des hommes, utilisant de la méthadone sur la voie publique, avec des doses plus faibles, mais affichant un taux de décès trois fois plus élevé. Les décès toucheraient donc principalement les personnes non traitées adoptant un comportement addictif, s'étant généralement initiées à la méthadone dans un contexte festif, et ne demandant aucune prise en charge médicale.

*Élisabeth FRAUGER quitte la séance en audioconférence.*

Nicolas AUTHIER rappelle que la Commission est appelée à s'exprimer dans un contexte de hausse du nombre d'overdoses et de décès associés à la méthadone, en lien avec l'augmentation du nombre de personnes exposées, et une hausse des obtentions illégales, malgré une accessibilité accrue. Le contexte se caractérise également par la potentielle arrivée de la primoprescription de la méthadone en ville, ainsi que par un élargissement des indications de la méthadone dans la prise en charge des douleurs cancéreuses. La question se pose donc de savoir quelles mesures pourraient être proposées afin d'infléchir la tendance actuelle, sans restreindre l'accès à ce médicament, dont les bénéfices sont réels.

Fabrice OLIVET rappelle que la France offre, avec la Belgique, le système de prescription le plus libéral du monde en termes d'accès aux TSO. Elle affiche de ce fait de bons résultats en matière de mortalité par opiacés.

Il explique par ailleurs que l'augmentation de la prescription de méthadone par rapport à la prescription de buprénorphine répond à la demande des usagers. L'instauration des traitements de substitution se caractérise en effet par une prépondérance de la demande. Ces demandes restent cependant contenues par une réticence des professionnels de santé à prescrire et délivrer la méthadone, générant une intensification du recours au marché noir. Il insiste donc sur la nécessité de maintenir l'actuel système libéral, qui fonctionne, même s'il ne permet pas de répondre complètement à la demande actuelle. Il estime en effet que les risques

rapportés sont liés à un problème d'accès au traitement, qui incite les usagers à se fournir sur le marché noir, sans aucun encadrement.

Nicolas AUTHIER relève toutefois que malgré l'élargissement progressif de l'accès à la méthadone, son obtention illégale augmente, tout comme les décès.

Fabrice OLIVET assure que la majorité des décès est causée par de la méthadone de rue, utilisée par des personnes naïves au produit à titre récréatif, ou par des usagers développant des syndromes de sevrage. Il importe donc de maintenir un système de prescription suffisamment libéral pour accueillir l'ensemble des patients.

Cédric MOREAU ajoute que l'augmentation du nombre de patients sous méthadone s'accompagne d'une diminution du nombre de prescripteurs. Il défend donc l'instauration de la primoprescription de méthadone en ville, qui permettrait de réduire l'obtention illégale et d'améliorer la qualité du soin. La multiplication des prescripteurs serait en effet de nature à lutter contre la concentration des patients dans quelques lieux, et à favoriser une meilleure prise en charge locale. Il ajoute que la prescription en ville, lorsqu'elle sera effective, concernera des médecins impliqués, qui travailleront en lien avec les CSAPA, et pourront consacrer davantage de temps aux patients.

S'agissant de l'utilisation par voie intraveineuse, il rappelle que la méthadone était considérée comme non injectable. En outre, le fait de la prescrire en deuxième intention, à des patients plus « compliqués », semble également de nature à expliquer sa comorbidité, notamment psychiatrique. Il insiste d'ailleurs sur l'importance du suivi des patients pris en charge par plusieurs prescripteurs et chez qui le cumul des médicaments est susceptible d'augmenter le risque de comorbidité et d'associations médicamenteuses.

Michel MALLARET relève que l'expérience de Marseille réalisée sur la buprénorphine et le « Doctor Shopping » a montré qu'il est possible de réduire le détournement des prescriptions sans réduire l'accessibilité au traitement. Il souligne en outre que les médicaments ne sont pas prescrits parce qu'ils sont demandés par les patients aux médecins. Il revient aux médecins de choisir ou non de les prescrire.

Par ailleurs, il reste indéniable que l'augmentation de la mortalité liée à la méthadone intervient parallèlement à l'augmentation des prescriptions. La méthadone disponible sur le marché noir provient d'ailleurs de France et a donc été prescrite et délivrée en France. Il convient cependant du fait que l'expérience des pays nordiques tend à prouver que les décès sont majoritairement liés à la méthadone obtenue illégalement (en France, pour des raisons de confidentialité, on ne sait pas si la méthadone responsable d'un décès a été prescrite au patient ou si elle est issue du marché noir).

Il considère toutefois que les risques liés à la consommation de méthadone sont avérés, que le fort taux de mortalité associé au produit constitue un réel problème, et que la comparaison avec le taux de mortalité de l'héroïne pourrait s'avérer dommageable. Cette information pourrait en effet conduire à des restrictions de l'accès à la méthadone, alors que ce médicament présente une réelle utilité. Il convient donc de prendre des actions pour réduire cette mortalité, sous peine de s'exposer à une restriction de l'accessibilité dans le futur.

Jean-Michel DELILE rappelle que la France se caractérise effectivement par une grande facilité d'accès aux TSO, mais également par la primauté accordée à la buprénorphine. Un rééquilibrage avec la méthadone avait été décidé au regard du risque de contamination lié à l'injection. Il convient cependant d'admettre que, s'agissant de la méthadone, le nombre de décès augmente à mesure que la diffusion se développe.

Il souligne par ailleurs, parmi les quelques décès récents observés à Bordeaux, une prédominance des jeunes consommateurs naïfs. Ce constat confirme l'importance de réaliser une information sur ce médicament. De la même façon, l'expérience américaine d'extension de la méthadone au traitement de la douleur chronique constitue un précédent important, la FDA s'étant depuis efforcée de freiner la diffusion de ce médicament en raison de son caractère dangereux.

Dominique PEYRAT souhaiterait obtenir des données relatives à l'usage de la méthadone en Belgique, ce pays appliquant des conditions de délivrance plus libérales que la France, avec des prescriptions effectuées par des médecins généralistes et des gélules remplies par les pharmaciens en officine.

Muriel GRÉGOIRE estime que la méthadone est relativement accessible, dès lors que les sujets se rendent dans un CSAPA. Un élargissement de l'accessibilité du produit supposerait d'assurer un suivi étroit des patients. En ce sens, elle confirme que la mobilisation des médecins impliqués sur ce sujet pourrait s'avérer utile, certains CSAPA se trouvant débordés et prescrivant parfois de la méthadone sans assurer le suivi nécessaire.

Elle relève en outre que la méconnaissance des opiacés semble s'accroître, parmi les consommateurs, mais également chez certains soignants. Un travail d'information doit donc effectivement être mené. Enfin, elle remarque que les débats portent peu sur l'arrêt de la méthadone. Elle reçoit pourtant fréquemment des

personnes qui s'inscrivent dans cette démarche et devraient bénéficier d'un suivi adapté, qui ne leur est pas toujours apporté.

Joëlle MICALLEF note qu'il peut paraître paradoxal d'observer une telle augmentation de la consommation d'un produit tout en déplorant son manque d'accessibilité. Le succès de la France en matière de mortalité liée aux opioïdes réside, à son sens, dans la coexistence des deux TSO. Or, la consommation de méthadone augmente fortement et certains prescripteurs commencent à la prescrire comme antipsychotique, alors même que plusieurs alternatives existent. Elle craint que ces mésusages s'avèrent préjudiciables à un médicament dont l'efficacité n'est, par ailleurs, pas remise en cause. Elle plaide donc pour la mise en place d'une information ciblée, portant sur les périodes à risque et rappelant que ce produit doit faire l'objet d'un maniement particulier.

Elle rejoint par ailleurs la remarque de Michel MALLARET, selon laquelle la méthadone de rue est nécessairement alimentée par des prescriptions. Le fait que la méthadone affiche un taux de Doctor Shopping de 2 % suggère que les prescripteurs constituent une des cibles centrales à atteindre dans le cadre de la communication.

Luc DE HARO souhaite savoir pourquoi l'augmentation du nombre de patients traités par méthadone ne s'accompagne pas d'une hausse comparable de la buprénorphine. Il demande si cette évolution provient des prescripteurs, ou de la demande des patients.

Fabrice OLIVET explique que la méthadone agit comme un agoniste pur et présente des effets beaucoup plus proches de l'héroïne que ceux de la buprénorphine. Cette caractéristique explique le rééquilibrage partiel, durant les années précédentes, en faveur de la méthadone. Ce rééquilibrage intervient toutefois dans un contexte global de restriction. Les produits TSO restent en effet distribués par quelques cabinets généralistes, qui assument la tâche de l'ensemble des généralistes, ces derniers refusant de prescrire ces médicaments. La demande des utilisateurs ne trouve ainsi de réponse qu'en CSAPA, ou auprès de ces quelques cabinets prescripteurs qui n'assurent pas, de ce fait, leur travail de suivi. Les refus de délivrance des TSO en pharmacie constituent un autre problème, qui a d'ailleurs été dénoncé par l'Ordre des pharmaciens. Le fait que la demande globale soit mal satisfaite en termes de suivi, encourage la dispersion de la méthadone vers le marché noir, avec des conséquences néfastes.

Maryse LAPEYRE-MESTRE relève que ces remarques s'appliquent également à la buprénorphine, pour laquelle il s'avère difficile de trouver des médecins généralistes acceptant d'initier le traitement. Elle n'est d'ailleurs pas certaine que l'ouverture des conditions de prescription et délivrance de la méthadone permette réellement d'élargir le panel de prescripteurs et de pharmaciens potentiels, d'autant que cette ouverture s'accompagnerait nécessairement d'un message de dangerosité. Elle ne saurait en outre affirmer que tous les décès observés sont exclusivement liés à la méthadone de rue, dans la mesure où ils peuvent également intervenir à l'initiation du traitement.

Elle rappelle en outre que le bon classement de la France en termes de mortalité par opioïdes est lié à la prédominance de la buprénorphine. L'accessibilité accrue à la méthadone doit donc être considérée avec précaution.

Nicolas AUTHIER ajoute que l'extension de la prescription à la médecine générale se heurte parfois au refus des patients de retourner en médecine de ville, ce qui explique partiellement la stagnation des files actives dans les CSAPA. Il rappelle d'ailleurs que ces derniers ont pour mission de prescrire et d'assurer un suivi de tous les TSO, y compris la méthadone. Soumettre l'intégralité des CSAPA à cette obligation constituerait déjà une piste d'élargissement de l'accessibilité au traitement, dans un contexte sécurisé, et permettrait d'assurer une transition plus rapide vers la médecine de ville, afin de mieux répondre à la demande des utilisateurs.

Il propose aux participants de se positionner sur le maintien des conditions de prescription et de délivrance actuelles, ou, au contraire, sur la mise en place d'une action de réduction des risques.

Muriel GRÉGOIRE tient à rappeler que les instaurations de TSO ne constituent pas une solution à l'addiction, et qu'ils n'exemptent nullement les professionnels de santé du suivi de leurs patients.

Jean-Michel DELILE estime qu'au vu des résultats présentés, et pour ne pas laisser l'initiative à des groupes de pression, la Commission doit se saisir de cette problématique et réfléchir à l'instauration d'éventuelles mesures correctives. Ces dernières supposent de mieux comprendre le phénomène et d'identifier la population concernée par les décès. Une levée de l'anonymat des données DRAMES permettrait d'œuvrer en ce sens.

Luc DE HARO demande s'il serait envisageable de présenter aux prescripteurs un comparatif des avantages et inconvénients des deux TSO, afin de freiner le mouvement actuel en faveur de la méthadone.

Nathalie RICHARD explique que ce type d'information relèverait plutôt du ressort de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Jean-Michel DELILE précise que, parmi les informations dont bénéficient les prescripteurs, figurent en bonne place celles des industriels qui n'ont, pendant longtemps, nullement communiqué sur la buprénorphine.

Marie-Anne LASSALLE relève que la buprénorphine se heurte à un problème d'observance thérapeutique, notamment parmi les patients précaires, qui ne ressentent pas l'effet recherché et préfèrent donc parfois s'orienter vers la méthadone. Elle confirme en outre qu'il s'avère très difficile de trouver des pharmacies de ville acceptant de délivrer les TSO, et plus particulièrement la méthadone.

Dominique PEYRAT rappelle que les médecins libéraux ont subi une réduction du nombre de journées de formations indemnisées, et disposent donc de moins d'opportunité pour évoquer collectivement ces problématiques. Il rejoint donc le constat d'une nécessaire formation et information des prescripteurs.

Fabrice OLIVET signale que l'ancien groupe TSO avait travaillé sur les critères de différenciation entre buprénorphine et méthadone, et était parvenu à la conclusion que, d'un point de vue purement médical, aucune différence objective ne pouvait être identifiée. Le seul facteur différenciant réside dans le ressenti subjectif du patient.

Il confirme en outre que les phénomènes de non-délivrance et de non-prescription sont largement répandus. Il juge ces refus des professionnels de santé, qui constituent un non-respect de la loi, inacceptables. Lutter contre ce phénomène évitera la constitution de quelques cabinets médicaux prescrivant de la méthadone sans aucun discernement.

*Dominique PEYRAT quitte la séance.*

Nathalie RICHARD rappelle que le Directeur général de l'ANSM a été saisi en mars 2014 sur la primoprescription de méthadone en ville. La Commission des stupéfiants et psychotropes s'était alors prononcée en faveur de cet élargissement. Quatre ans plus tard, la question du positionnement de la nouvelle Commission par rapport à cet avis pourra se poser, au vu des nouvelles données disponibles.

Nicolas AUTHIER soumet le projet d'avis au vote.

*Considérant l'augmentation continue des cas d'overdoses et de décès dans lesquels la méthadone est impliquée,*

*Considérant l'augmentation de l'obtention illégale de méthadone,*

*La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité<sup>3</sup>, qu'un plan d'actions de réduction des intoxications (overdoses) et des décès liés à l'usage de la méthadone, soit élaboré.*

Cédric MOREAU rappelle qu'un des éléments essentiels de la primo prescription consiste à assurer le travail de communication auprès des prescripteurs et à recréer un maillage de terrain, en faisant sortir les CSAPA de leurs territoires prédéfinis et en les remettant en lien avec les médecins généralistes, qui seront plus à même de s'investir dans la prise en charge des patients. Il ajoute qu'il ne s'agira nullement d'établir un mode de prescription semblable à celui de la buprénorphine, mais d'établir un réel système de partenariat entre les généralistes et les CSAPA.

### **5.1.3 Discussion sur la préparation de la journée d'échange partenarial de la Commission du 21 juin 2018 sur les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO)**

Nicolas AUTHIER explique que la séance du 21 juin de la Commission sera consacrée, comme cela a été fait en mai 2017 sur les antalgiques opioïdes, aux Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) sous forme de journée d'échange partenarial.

Il sollicite donc les membres de la Commission afin de recueillir leurs éventuelles propositions de participants à inviter et de thèmes à aborder.

*Luc DE HARO quitte la séance.*

---

<sup>3</sup> 13 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GRÉGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Fabrice OLIVET.

Jean-Michel DELILE souhaite que soient évoqués les traitements de substitution injectables, et les nouvelles formes de buprénorphine.

Muriel GRÉGOIRE suggère d'aborder la question du choix des MSO.

Marie BONNET ajoute qu'il conviendrait de traiter de la métabolisation aux opioïdes par des techniques non pharmacologiques, notamment sur le plan de l'adrénaline et des endorphines. Elle demande en outre s'il serait possible de faire intervenir un psychiatre du Service de santé des armées travaillant sur cette thématique.

Nicolas AUTHIER confirme que des experts extérieurs seront sollicités dans le cadre de cette journée. Il relève par ailleurs que le terme de Traitement de l'addiction aux opioïdes tend à supplanter celui de TSO. Il lui semblerait intéressant de présenter ces différents concepts.

Fabrice OLIVET confirme le caractère central de cette question de terminologie. Il souhaiterait par ailleurs qu'un expert défendant le point de vue des usagers soit auditionné, pour apporter un regard sociologique et un retour d'expérience sur la façon dont les usagers s'emparent de cet outil. Il appelle également à aborder, dans le cadre de cette journée, la question des sorties de traitement.

Cédric MOREAU propose d'aborder la question du sulfate de morphine et de la prise en charge des patients concernés, ainsi que celle de la primoprescription de méthadone. S'agissant des intervenants à solliciter, il cite les Ordres des médecins et des pharmaciens, ainsi qu'un représentant du ministère de l'Intérieur, qui pourrait présenter la pratique des interpellations, les prises en charge pendant les gardes à vue, et les messages diffusés dans les commissariats.

Fabrice OLIVET ajoute que la présence d'un représentant de la Mission de lutte anti-drogue (MILAD) paraîtrait pertinente, pour évoquer la question des contrôles des conducteurs.

*Jean-Michel DELILE quitte la séance.*

Cédric MOREAU estimerait également utile qu'un représentant de l'enseignement s'exprime sur les programmes dédiés aux TSO dans les facultés de médecine.

André NGUYEN propose de revenir, à titre d'introduction, sur l'historique français en matière de TSO.

## **6 Questions diverses (Information)**

### **6.1.1 Point sur le projet d'ASUD relatif à la Plateforme d'information et d'échange sur la réduction des risques liés à la consommation de Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) vendus sur Internet (Information)**

Fabrice OLIVET explique que l'ANSM a financé un projet d'ASUD de mise en place d'une plateforme d'information et d'échange sur la réduction des risques liés à la consommation de nouveaux produits de synthèse (NPS), qui inclura un portail interactif permettant de recueillir les impressions des usagers. Ces témoignages, qui resteront confidentiels, nourriront les débats de la Commission.

Émilie NENOFF précise que ce projet s'inscrit dans le cadre de l'appel à projets Associations de l'ANSM. Il conviendra donc qu'ASUD présente ses premiers résultats à l'Agence avant d'en faire part à la Commission.

*Le Président clôt la séance à 16 heures 58.*

Nicolas AUTHIER  
Président de la Commission des stupéfiants et psychotropes