

Séance n°14
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 4 février 2016

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Luc de HARO
Jean-Michel DELILE
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Vivien VEYRAT

Membres de la Commission absents ou excusés :

Mireille BECCHIO
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

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

Marie-Lise MIGUERES, responsable du pôle
Emilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Cédric COLLIN, Direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE), pôle épidémiologie, évaluateur
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)

Autres participants

Amandine ARMENOULT Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO), équipe produits STUP, stagiaire
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché
Emilie MONZON, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur clinique/addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance
Elena SALAZAR, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur

Holi WARIN, société Ubiquis, rédactrice
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Autres participants invités (en visioconférence) :

Céline VILLIER, du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble, pour le dossier relatif au suivi d'addictovigilance de la buprénorphine haut dosage (BHD)

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ du CEIP de Grenoble, pour le dossier relatif au suivi d'addictovigilance de la BHD

Ordre du jour réalisé

1. **POINT D'ACTUALITE : NALOXONE ADMINISTREE PAR VOIE NASALE : MISE EN PLACE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC) (INFORMATION)** 4

2. **APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 17 DECEMBRE 2015 (INFORMATION)** 4

3. **DOSSIERS THEMATIQUES** 5
 - 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 5
 - 3.1.1 Méthadone : suivi d'addictovigilance de la méthadone (gélule et sirop) après sept ans de commercialisation de la forme gélule et présentation des résultats préliminaires de l'étude rétrospective des intoxications à la méthadone (Information) 5
 - 3.1.2 Buprénorphine haut dosage (BHD) : Suivi d'addictovigilance et présentation des résultats de l'étude en conditions réelles des prescriptions, modalités de délivrance et usages détournés de la BHD (Information) 11

4. **QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION) - BILAN DES AVIS : SUITES DONNEES AUX AVIS RENDUS PAR LA COMMISSION DE 2013 A 2015** 13

Le Président ouvre la séance à 13 heures 40.

1. Point d'actualité : Naloxone administrée par voie nasale : mise en place de l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) (Information)

Nathalie RICHARD rappelle que la Commission a été informée des développements relatifs à la naloxone dès 2008. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a formulé des recommandations en 2014.

Elle fait ce jour un point sur la mise à disposition de la naloxone administrée par voie nasale. La spécialité Nalscue®, des laboratoires Indivior, a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) en novembre 2015. En parallèle, un arrêté d'exonération de la liste I des substances vénéneuses a été pris pour la naloxone administrée par voie nasale.

L'ANSM finalise la validation du Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) ainsi que les actions de formation et d'information des professionnels de santé et des usagers de drogues qui sont de la responsabilité du laboratoire.

Enfin, l'Agence a confié le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance de cette ATU au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille.

D'après les dernières informations communiquées par le laboratoire, la spécialité Nalscue® sera disponible fin mars 2016.

Elle précise que des actions de communication ont déjà été lancées en direction des associations et de certains professionnels de santé. Le prochain plan de communication de l'ANSM et de la Direction générale de la santé (DGS) sera étendu à l'ensemble des professionnels de santé (pharmaciens hospitaliers ou d'officine même si ceux-ci ne distribueront pas d'emblée de naloxone, urgentistes...) et s'adressera au grand public. Les services de police seront également informés de la mise à disposition de Nalscue®.

Elle rappelle par ailleurs, que Nalscue® est, à ce jour, le seul produit pour lequel une demande d'autorisation de mise à disposition a été déposée en France pour une forme de naloxone adaptée à un usage en dehors d'un cadre médical.

Jean-Michel DELILE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET rejoignent la séance.

Michel MALLARET ajoute que la communication doit être déployée avant la mise à disposition du produit et s'enquiert de l'information des sociétés savantes.

Nathalie RICHARD répond que les sociétés savantes ont pris part aux réflexions concernant le plan de d'information.

Jean-Michel DELILE annonce qu'à l'instar des Journées nationales de la Fédération addiction à Marseille début juin, l'audition publique de la Haute autorité de santé (HAS) sur la réduction des risques début avril sera l'occasion d'évoquer la naloxone. Par ailleurs, il fait état du récent rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT).

Michel MALLARET indique que des réflexions sont en cours concernant les outils de prévention de l'addiction médicamenteuse. Avec le dossier pharmaceutique patient, le rôle des pharmaciens pourrait être valorisé dans la prévention.

Vivien VEYRAT confirme que l'historique des quatre derniers mois de consommation de médicaments dans toutes les pharmacies, qui visait la détection d'interactions médicamenteuses, permet un suivi des surconsommations. Toutefois, les patients qui se sentiraient contrôlés pourraient demander la fermeture de leur dossier.

Michel MALLARET convient de ce risque. Il estime néanmoins que la confiance instaurée entre pharmacien et patient serait un premier pas en faveur de la prévention.

2. Approbation du compte rendu de la séance du 17 décembre 2015 (Information)

L'approbation du compte rendu de la séance du 17 décembre 2015 est reportée. Elle sera organisée par voie électronique les 6 et 7 février 2016. Le mandat des membres de la Commission arrivant à échéance à cette dernière date, l'approbation ne peut avoir lieu postérieurement.

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 Méthadone : suivi d'addictovigilance de la méthadone (gélule et sirop) après sept ans de commercialisation de la forme gélule et présentation des résultats préliminaires de l'étude rétrospective des intoxications à la méthadone (Information)

Suivi d'addictovigilance de la méthadone

Joëlle MICALLEF rappelle que la méthadone forme sirop possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1995 dans le « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

La méthadone forme gélule dispose quant à elle d'une AMM depuis 2007, « en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives ».

La commercialisation de la gélule, effective depuis avril 2008, a été accompagnée de la mise en place d'un suivi national d'addictovigilance et de toxicovigilance des deux formes, placé sous la responsabilité du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et du Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CapTv) de Marseille.

Ce suivi national donne lieu à des bilans périodiques présentés notamment à la Commission des stupéfiants et psychotropes et au Comité technique des CEIP (CT-CEIP).

Ce suivi vise à évaluer la sécurité d'usage de la molécule, compte tenu de son profil pharmacologique particulier (agoniste puissant et complet des récepteurs opiacés de type mu).

Après le bilan à six ans présenté à la Commission le 21 octobre 2014, la présentation de ce jour concerne la période allant du 15 avril 2008 au 15 avril 2015 et les dernières données relatives à la méthadone sous formes gélule et sirop.

Les données du réseau des CEIP, les outils pharmaco-épidémiologiques spécifiques (OSIAP¹, OPPIDUM², OPEMA³, DRAMES⁴), la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les données de ventes transmises par les laboratoires ont notamment été utilisés.

Données relatives aux patients

En 2014, le nombre de patients traités par méthadone était estimé à environ 50 000 (+44 % par rapport à 2008). La part de la forme gélule est devenue majoritaire (54 % en décembre 2014 contre 13 % en décembre 2008).

Selon les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), le nombre de sujets ayant une posologie quotidienne moyenne supérieure à 140 mg par jour et ayant plus de trois prescripteurs sur six mois a augmenté et est deux fois plus important pour la forme gélule que pour le sirop.

Des disparités régionales sont observées : les patients sous forme sirop se trouvent surtout dans le Nord-Est de la France et à Paris au 1^{er} trimestre 2015.

Ceux sous forme gélule sont pour 26 % en Meurthe-et-Moselle et 74 % dans les Bouches-du-Rhône.

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Données du réseau des CEIP

En sept ans de suivi, 456 cas de suspicion ou cas avérés d'abus et d'usage détourné de méthadone ont été identifiés, dont 302 ont été enregistrés durant les trois dernières années. Les difficultés pour distinguer la forme sirop de la forme gélule sont de plus en plus récurrentes, en dépit des demandes. D'avril 2014 à avril 2015, 131 notifications liées à l'usage de la méthadone ont été enregistrées.

¹ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Pharmacodépendance

² Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

³ Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

⁴ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

Les indicateurs d'abus ont été étudiés selon les critères d'obtention illégale, de prise en charge hospitalière, de sujets naïfs (consommation occasionnelle), d'administration de naloxone et d'injection. La progression de plusieurs de ces indicateurs impose une grande vigilance dans un contexte de hausse des notifications.

Joëlle MICALLEF poursuit sa présentation : selon les données issues de l'outil DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), 285 décès sous méthadone ont été dénombrés en 2013. La hausse des années 2010 à 2012 n'est pas reflétée dans le chiffre 2013. On constate par ailleurs six fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine.

En 2014, OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) fait ressortir une augmentation de la part de la forme gélule parmi les usagers de méthadone en 2014 (42 %). L'écart de données socio-économiques entre populations sous protocole méthadone sirop (1 400 sujets) et celles sous la forme gélule (1 085 sujets) se réduit. Les patients sous traitement par gélule restent plus âgés. L'obtention illégale (aussi bien de gélule que de sirop) progresse de 3 à 5 % entre 2012 et 2014. S'agissant de la consommation associée, 13 % des patients sous traitement méthadone gélule ont eu une consommation associée d'héroïne (versus 20 % pour la méthadone sirop).

L'outil OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) montre une hausse significative de la forme gélule. Le profil des patients sous traitement de méthadone sirop s'avère spécifique.

Les données du Plan de gestion des risques (PGR) du laboratoire ont été étudiées pour la méthadone utilisée dans le cadre du traitement de la douleur. 67 cas d'utilisation de méthadone ont été identifiés, pour des douleurs cancéreuses ou non, avec un nombre équivalent entre les formes gélule et sirop. Elle rappelle qu'une Recommandation de Bonne Pratique de l'Afssaps de 2011 sur le traitement de la « douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte » prévoit son utilisation dans un cadre précis : « dernier recours après rotation des opioïdes et traitements adjuvants bien conduits ». Or, dans certains cas, la méthadone ne semble pas être utilisée dans le cadre de cette Recommandation.

De nombreux articles ont été publiés dans plusieurs pays, en particulier nordiques où il existe des dispositifs de recueil de données précisant la mortalité et l'exposition à des produits. Il en ressort que la survenue des décès est souvent liée à la prise de méthadone hors prise en charge, en début de traitement ou à l'arrêt. Le risque de décès est plus important avec la méthadone qu'avec d'autres opiacés (sulfate de morphine ou buprénorphine haut dosage-BHD). La méthadone est la principale substance la plus souvent impliquée dans le décès. Ces dernières années, la tendance observée est celle d'une augmentation du nombre de décès lié à une overdose de méthadone.

Au regard des études menées, la Commission des stupéfiants et psychotropes a rendu, en mars 2014, un avis favorable à l'allongement de la durée de prescription de la méthadone gélule à 28 jours. Des textes réglementaires sont en outre en cours de préparation concernant la primo-prescription de la méthadone par des médecins agréés.

Elle rappelle les principaux faits marquants de cette 7^{ème} année de suivi :

- hausse du nombre de patients sous méthadone forme gélule, avec une grande variabilité régionale ;
- les décès liés à la méthadone sont importants ;
- progression de la part de l'obtention illégale des formes sirop et gélule et hausse de la consommation associée d'héroïne ;
- hausse des cas d'injections ;
- persistance d'une consommation occasionnelle et chez des sujets naïfs ;
- existence de prescriptions hors AMM d'utilisation de méthadone dans la douleur en dehors des recommandations de l'Agence.

Elle souligne par ailleurs le rôle actif de l'ANSM dans l'évolution du dossier de mise à disposition de la naloxone, essentielle pour les patients. Elle ajoute que les professionnels de santé sont convaincus de l'utilité de la méthadone, mais que des interrogations subsistent concernant :

- le parcours de soins des patients sous méthadone ;
- la part entre la méthadone correctement prescrite au bon patient, la méthadone pas assez prescrite et celle mal prescrite ou mal consommée ;
- les raisons de la hausse de l'obtention illégale.

Pour conclure, elle présente les principales propositions du CEIP de Marseille :

- La Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) cherche à élargir l'accès à la méthadone par un assouplissement des conditions de prescription et de délivrance (CPD). Un dispositif devra être mis en place pour améliorer l'accessibilité sans nuire à la sécurité. La mise en place de la primo-prescription doit ainsi être particulièrement suivie.
- Les CEIP menant l'enquête sur la rétrocession de la kétamine par les pharmacies à usage intérieur proposent d'y intégrer la méthadone.

- La mise à disposition de la naloxone.

Elle conclut qu'il est essentiel dans ce contexte de maintenir le suivi d'addictovigilance de la méthadone.

Résultats préliminaires de l'étude rétrospective des intoxications à la méthadone

Luc de HARO précise que l'étude rétrospective des intoxications à la méthadone a été menée du 15 octobre 2010 au 18 octobre 2014, en exploitant les données du système d'information des centres antipoison (SICAP) et de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI).

Il rappelle le contexte .

- Mise à disposition de la méthadone sous forme gélule en avril 2008, avec un PGR impliquant les centres antipoison et de toxicovigilance(CapTv).
- Surveillance prospective par les CapTv pendant deux ans des comportements suicidaires et durant six ans des accidents pédiatriques, montrant que les intoxications sont graves, sans différence majeure entre les deux formes galéniques (les deux études ont été publiées dans un journal américain).
- Le 18 octobre 2015 début de l'allongement de la durée maximale de prescription de la forme gélule à 28 jours (avis Commission du 20/03/14). L'ANSM a demandé aux CapTv d'évaluer l'impact potentiel de cet allongement de la durée maximale de la prescription quatre ans avant et deux ans après.

L'étude rétrospective montre que l'item « méthadone » est impliqué dans l'exposition toxique pour 1 047 dossiers. Après exclusion notamment des dossiers d'accidents pédiatriques, 817 dossiers ont été retenus. Ces derniers concernent 571 hommes et 246 femmes. L'âge moyen est de 33 ans, avec des extrêmes à 10 ans (premiers contextes suicidaires et d'addiction) et 76 ans (erreur thérapeutique). On note parmi les antécédents une toxicomanie pour 90 % des dossiers, un traitement en cours par méthadone pour 73 % ou un traitement par buprénorphine pour 7 % des dossiers.

L'étude des circonstances fait état de contexte :

- d'addiction dans 46 % des cas (380 cas) ;
- suicidaire dans 44 % des cas ;
- accidentels et volontaires autres (dont criminels).

La forme galénique n'est pas précisée dans 22 % des dossiers. Pour ceux précisés, 41 % des cas impliquent la forme gélule.

L'étude de la dose par circonstance montre une différence significative : les doses ingérées sont deux fois plus élevées dans un contexte suicidaire que dans un contexte d'addiction.

La méthadone est le seul produit dans 22 % des cas. Elle est associée à d'autres médicaments : les benzodiazépines dans 46 % des cas, BHD dans 7 % des cas et d'autres psychotropes (22%). Sont également constatées des associations à l'alcool (30% des cas), au cannabis (14 % des cas), à l'héroïne (7 %), à la cocaïne (6 %).

Le lieu d'exposition est le plus souvent le domicile (80 %) puis la voie publique (12%), le milieu carcéral et l'hôpital (3%).

Le tableau clinique a été analysé pour 747 dossiers (70 cas de décès avant prise en charge médicale ont été constatés). Les symptômes rapportés sont principalement neurologiques, mais le nombre de troubles cardiologiques n'est pas négligeable : un patient sur quatre exposés à la méthadone présente des troubles cardiaques.

S'agissant de la gravité des intoxications, le critère de référence PSS (poison severity score) et le score de gravité en toxicovigilance (score français non publié) montrent une différence nettement significative : l'association avec un autre toxique accroît la gravité.

Le lieu de prise en charge est principalement les urgences hospitalières et en réanimation. Pour 70 dossiers, le décès avant prise en charge médicale a été enregistré.

En termes d'évolution, une guérison est constatée dans 87 % des cas, des séquelles neurologiques dans 3 % et un décès dans 10 %. Au cours de la période étudiée, 1 914 décès tous toxiques confondus ont été enregistrés à l'échelle nationale. Parmi les 1 151 dossiers dans lesquels au moins un médicament est impliqué, la méthadone est présente dans plus de 7 % de cas d'intoxications mortelles.

Les patients exposés à la forme gélule sont statistiquement et significativement plus âgés que ceux exposés à la forme sirop.

Les comportements suicidaires sont plus élevés avec la forme gélule. Seuls ces deux critères sont significatifs parmi ceux analysés. Il est ainsi confirmé qu'il n'existe pas de différence d'intoxication entre formes gélule et sirop, notamment en termes de gravité. Par ailleurs, l'étude prospective menée lors des deux premières

années faisait état d'un risque relatif d'intoxication par la méthadone dans un contexte suicidaire plus élevé avec la forme gélule. En l'occurrence, l'étude rétrospective indique que ce sur-risque diminue et n'est plus significatif en fin d'étude en 2014.

Luc de HARO poursuit sa présentation : L'âge moyen des patients est identique dans les contextes suicidaires et d'addictions. En revanche, l'on enregistre deux fois plus d'intoxication dans un contexte suicidaire chez les femmes et 20 % d'hommes en plus dans un contexte d'addictions. En outre, les gélules sont plus utilisées dans les comportements suicidaires et les sirops dans les addictions. 93 % des patients présentent des antécédents de pratiques addictives et 7 % ne sont pas connus comme toxicomanes. Par ailleurs, le nombre de patients traités par méthadone est plus élevé en contexte suicidaire : ceux qui se suicident le font avec leur propre traitement. De manière surprenante, le traitement par buprénorphine se retrouve davantage dans les comportements addictifs (10 % de la série) : ceux traités par buprénorphine expérimentent la méthadone dans un contexte d'addiction.

Le lieu d'intoxication est majoritairement le domicile dans les contextes suicidaires et la voie publique dans les contextes addictifs.

Pour les produits associés, l'alcool est autant présent dans les contextes suicidaires qu'addictifs (1/3 des cas). En revanche, le cannabis, l'héroïne, la cocaïne sont surreprésentés dans les addictions. La buprénorphine ressort pour les addictions : dans 12 % des cas, la buprénorphine et la méthadone sont utilisées en association. Dans un contexte suicidaire, les benzodiazépines ou d'autres psychotropes ou médicaments sont plus utilisés.

Le tableau clinique est identique pour les deux types de circonstances d'intoxication. En revanche, la gravité de l'intoxication diffère totalement. L'absorption de méthadone est deux fois plus importante en contexte suicidaire. Or, les décès sont trois fois plus nombreux en contexte d'addiction qu'en contexte suicidaire, probablement du fait d'une moindre intervention médicale.

Il souligne que le profil des intoxications par méthadone en fonction de la forme galénique est similaire. Le risque relatif de surreprésentation des comportements suicidaires avec la forme solide disparaît en fin d'étude. Les intoxications par la méthadone sont ainsi aussi graves avec les deux formes.

Par ailleurs, les patients suicidaires sont le plus souvent des femmes qui ingèrent à domicile leur traitement (sous forme solide). Inversement, le contexte d'addictions concerne le plus souvent des hommes qui ingèrent plus la forme sirop, souvent associée à d'autres drogues ou à la buprénorphine, sur la voie publique et avec une gravité d'intoxication bien plus marquée que lors des expositions suicidaires (avec une évolution mortelle trois fois supérieure).

Il souligne que l'étude, certes préliminaire, apporte néanmoins des informations importantes à l'échelle nationale.

Bruno MEGARBANE s'étonne du taux de complications cardiovasculaires avec la méthadone. Il a en effet rarement constaté de telles complications dans sa pratique.

Luc de HARO explique que le taux de 24 % n'illustre pas des complications, mais la présence de signes cardiaques notables. Une hypotension attendue dans le cadre d'une somnolence n'apparaîtrait pas.

Bruno MEGARBANE l'invite en conséquence à préciser par exemple qu'il s'agit d'hypotension et non d'une complication cardiovasculaire. Par ailleurs, le pourcentage d'allongement de l'intervalle QT serait intéressant à connaître.

Luc de HARO répond avoir constaté une vingtaine de dossiers présentant des troubles de QT, qui ne sont certes pas majoritaires. Les signes cardiologiques sont, en tout état de cause, suffisants pour apparaître dans le codage.

Michel MALLARET estime que ces signaux justifient une exploration approfondie.

Luc de HARO précise qu'il s'agit d'une étude rétrospective de ce qui a été codé. Peut-être des biais de codage des symptômes cardiologiques ou de recrutements existent-ils. Les problèmes cardiologiques n'ont pas été notables dans l'étude prospective des comportements suicidaires sur deux ans.

Jean-Michel DELILE relève que 7 % des décès par intoxications médicamenteuses sont liés à la méthadone. Il s'enquiert des médicaments généralement en cause dans ces décès et demande si le rapport entre intoxications et nombre de personnes bénéficiant du médicament concerné a été étudié.

Luc de HARO répond que la méthadone est présente dans 7 % des cas de décès de la BNCI, ce qui ne signifie pas que tous les décès sont liés à la méthadone. A titre de comparaison, la Flécaïne®, médicament pour lequel on éprouve des craintes considérables, est présente dans 0,05 % des décès.

Nicolas AUTHIER signale que méthadone et Flécaïne® ne sont généralement pas prescrits aux mêmes personnes. Le patient traité par méthadone présente probablement plus de risque d'avoir un comportement d'abus, de surdosage et donc de faire une overdose.

Luc de HARO précise avoir présenté des données brutes. Il répète qu'il est surprenant de voir cette molécule apparaître dans 7 % des cas.

Michel MALLARET estime important de suivre cet indicateur. Par ailleurs, les formes graves, davantage liées aux comportements addictifs, seront plus inquiétantes avec l'élargissement de l'accessibilité de la méthadone.

Luc de HARO répond à la seconde question de JM Delile : le risque d'intoxication augmente avec l'accroissement du nombre de patients traités, l'entourage étant également exposé.

Michel MALLARET aimerait connaître la part des cas d'intoxications par les membres de l'entourage d'un patient traité par méthadone : cet entourage s'intoxique-t-il souvent ou pas à la méthadone.

Luc de HARO répond que 90 % de personnes intoxiquées le sont par leur traitement. Les 10 % restantes sont de l'entourage proche, des naïfs en méthadone. Dans un seul cas, la méthadone impliquée a été achetée dans la rue.

Claude MAGNIN demande si les troubles cardiologiques ont été constatés pour des personnes ayant associé méthadone et IRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ou antipsychotiques.

Luc de HARO répond ne pas avoir eu le temps d'étudier ce sujet.

Claude MAGNIN rappelle que les alertes formulées concernant les risques cardiologiques pointent souvent l'association entre méthadone et certains IRS ou antipsychotiques. Par ailleurs, il s'étonne de l'association méthadone et buprénorphine dans les contextes suicidaires.

Luc de HARO explique que l'association de ces deux produits est constatée dans les comportements suicidaires, mais surtout dans les contextes d'addictions. Les personnes suicidaires ignorent sans doute les effets de cette association. Elles ingèrent ce qu'elles trouvent. Les décès en contexte suicidaire sont d'ailleurs rares. Par ailleurs, il pense que les intéressés expérimentent l'association méthadone et buprénorphine dans un contexte d'addiction.

Claude MAGNIN rappelle que l'accès aux traitements de substitution aux opiacés (TSO), à la méthadone en particulier, est relativement aisé en France. Une comparaison avec les autres pays européens où l'accès est plus contraint lui paraîtrait intéressante.

Joëlle MICALLEF confirme l'intérêt de cette comparaison. Cela pose la question de l'accessibilité des patients.

Michel MALLARET ajoute que l'on ignore la trajectoire des patients décédés en France et s'ils ont obtenu la méthadone au marché noir ou par prescription d'un médecin généraliste. Dans les pays scandinaves en revanche et en Suède en particulier, l'on sait que 4/5^{ème} des personnes décédées sous méthadone n'avaient pas de suivi médical. Il serait ainsi important d'obtenir cette information en France.

Claude MAGNIN ajoute qu'au moment où l'accessibilité doit être élargie, il faut connaître ces données pour garantir la sécurité et rassurer les autorités sanitaires

Laurent MICHEL pense que l'usage en dehors des CPD de TSO perdurera puisqu'un certain nombre d'usagers prend des produits pour se « défoncer » ponctuellement ou pour gérer seuls des périodes de manque vis-à-vis de leur produit habituel. Ces personnes ne souhaitent pas intégrer le système de soins.

Michel MALLARET regrette que l'entrée dans la substitution ne soit pas prolongée. Il relève ensuite la légère baisse des décès par méthadone en 2013 et la hausse des décès par héroïne. Il se demande si la relative diminution du nombre de décès par méthadone n'est pas due à une plus grande accessibilité de l'héroïne.

Jean-Michel DELILE indique qu'il est relativement logique que les personnes dans un contexte suicidaire prennent plus de méthadone et meurent moins. En effet, les suicides évoqués concernent surtout les femmes qui choisissent davantage la voie médicamenteuse que les hommes. En outre, pour se suicider, ces personnes prennent leur traitement pour lequel elles sont tolérantes. Dans le contexte d'addictologie en revanche, les doses plus faibles sont à haut risque pour les usagers ponctuels, sujets naïfs. Il précise que tous les cas récents de décès par méthadone dont il a été informé impliquent un produit non pas acheté au marché noir, mais donné ou partagé avec des connaissances.

Fabrice OLIVET estime qu'il faut relativiser l'inquiétude que peut susciter la méthadone. Il confirme que les usagers consomment la méthadone cédée plus qu'acquise dans le cadre d'un marché noir établi comme dans le cas de la buprénorphine. Par ailleurs, l'utilisation de méthadone par voie intraveineuse est bien inférieure à celle de la buprénorphine. Il est à noter que l'injection est très précocement présente dans certaines cultures, de l'Est en particulier.

Enfin, s'agissant de l'allongement de la durée de prescription de la méthadone en gélule, il souligne le caractère problématique de la définition du « patient stabilisé », qu'il juge subjective. La forme sirop reste appréciée par de nombreux usagers, eu égard à la sortie de traitement afférente. Cet enjeu de sortie de traitement mériterait d'ailleurs d'être éclairé. Certains considèrent en effet que la sortie de traitement de méthadone est problématique.

Michel MALLARET confirme qu'il importe de communiquer davantage concernant la durée, l'évolution et la sortie de traitement. Ensuite, il demande s'il existe des freins à la prescription de méthadone par les médecins généralistes ou les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), qui pourraient expliquer les dons.

Jean-Michel DELILE répond que ce sont des personnes hors indication qui sont concernées par les intoxications. Elles ne sont pas forcément dépendantes aux opiacés et sont hors cadre des prescriptions légales des TSO. Un CSAPA prescrira difficilement de la méthadone en continu à une personne n'ayant pris des opiacés qu'occasionnellement. Aussi, ce sont des indications particulières d'utilisation des produits de substitution en dehors de la dépendance aux opiacés qui méritent réflexion.

Michel MALLARET relève la problématique de l'usage festif de la méthadone qui requiert un travail de prévention. Par ailleurs, le nombre de décès par méthadone en Suède est lié à son accessibilité restreinte et à son obtention au marché noir.

Jean-Michel DELILE rapporte qu'un état des lieux des CSAPA a été publié par la Fédération Addiction. Dans la plupart des CSAPA de province, le délai d'attente se situe entre une et deux à trois semaines. Cela étant, les pratiques sont très hétérogènes selon les régions. Il indique que ce sont dans les lieux les plus éloignés des grandes villes et des CSAPA que la question de l'accessibilité est la plus prégnante. Le refus des médecins de campagne explique le développement des consultations avancées et la prolongation des prises en charge. Il doute que ses confrères soient volontaires pour faire des primo-prescriptions de méthadone. Sans doute celles-ci seront-elles mieux acceptées dans les grandes villes, proches des centres de soins, notamment par ceux dont les prescriptions de BHD peuvent être hasardeuses.

Claude MAGNIN confirme cette grande hétérogénéité des pratiques. Il ajoute que certains CSAPA, du Nord-Franche-Comté par exemple, sont en déficit de médecins addictologues, ce qui induit de longues files d'attente. Dans sa ville en revanche, le délai est d'une journée et au maximum d'une semaine.

Laurent MICHEL indique avoir également constaté lors de l'enquête « Methaville » en 2010 l'hétérogénéité des pratiques dans les structures participantes.

Fabrice OLIVET souligne l'existence d'un problème structurel de prescription et de délivrance des TSO en France. Par ailleurs, l'usage de drogue est souvent induit par un pair, dans un cadre de confiance et de proximité. De même en termes de soins, une discussion relative à la méthadone est plus convaincante en dehors du circuit médical. La « défonce » recherchée apparaît encore dans le terme « substitution ». Il indique que l'utilisation récréative de la méthadone peut aboutir au traitement de personnes consommant des opiacés. Par ailleurs, il précise que très souvent les médecins dont la file d'attente est très importante remplissent le rôle que leurs confrères refusent. Il estime qu'il serait plus judicieux de généraliser les prescriptions plutôt que de les contrôler ou de les limiter.

Laurent MICHEL souligne qu'une formation est nécessaire en matière de primo-prescription. Une adhésion à un fonctionnement en réseau serait également utile, permettant une forme de régulation.

Claude MAGNIN fait observer qu'il faut être volontaire pour la primo-prescription. Les médecins volontaires devront suivre une formation validée, établir et signer une convention avec un centre de soins et s'inscrire sur la liste de l'Agence régionale de santé (ARS). Par ailleurs, la moitié des médecins se désintéressent de ce sujet en particulier et des addictions en général.

Nicolas AUTHIER précise que l'évolution prévue officialisera la primo-prescription de méthadone en ville, et améliorera l'encadrement, mais n'élargira peut-être pas l'accessibilité.

Il note que la gélule est de plus en plus prescrite et dépasse logiquement le sirop. La durée du traitement sous la forme sirop d'une année avait un sens lors de la commercialisation de la gélule en 2008, pour éviter les intoxications pédiatriques, par crainte d'une explosion du marché noir, la gélule étant plus facilement échangeable dans la rue. Depuis, toutefois, les données n'alimentent pas d'inquiétudes majeures en ce sens. Il suggère en conséquence d'initier un questionnement sur le passage du traitement sirop à la gélule dans un délai plus court. La Commission pourrait s'emparer de ce sujet. Selon lui, la durée d'une année n'est plus pertinente du fait de l'impact de la forme sirop : problèmes de poids ou buccodentaires accrus pour les usagers de drogues. Le sirop est toutefois très pertinent à l'instauration. Par ailleurs, certains patients pourraient souhaiter conserver cette forme sirop.

Michel MALLARET s'enquiert de l'ampleur du problème relatif à la méthadone utilisée dans le cadre de la douleur. Il rappelle qu'aux Etats-Unis, la mortalité due à la méthadone est plus liée à la prescription d'antalgiques que dans le cadre de la substitution.

Joëlle MICALLEF confirme que ces données sont probablement sous-estimées. La tendance qu'elles révèlent constitue néanmoins un signal fort. Il est ainsi proposé de suivre ce produit en rétrocession.

3.1.2 Buprénorphine haut dosage (BHD) : Suivi d'addictovigilance et présentation des résultats de l'étude en conditions réelles des prescriptions, modalités de délivrance et usages détournés de la BHD (Information)

Suivi d'addictovigilance

Céline VILLIER, représentante du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble, intervient en visioconférence pour le dossier relatif au suivi d'addictovigilance de la buprénorphine haut dosage (BHD).

Céline VILLIER indique que le princeps de la buprénorphine haut dosage (BHD) est le Subutex®. Il est commercialisé depuis 1996 et le premier générique apparaît en 2006.

En raison de la différence d'excipients entre les spécialités, un Plan de gestion des risques (PGR) et un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance ont été mis en place.

Outre le mésusage, les effets indésirables hépatiques, les complications liées aux injections, à l'exposition pendant la grossesse et les décès étaient ciblés par ce suivi. Depuis 2008 la réglementation impose l'inscription du nom du pharmacien sur la prescription, ainsi que l'obligation de soins en coordination avec les Caisses primaires d'assurance maladie.

En 2012, la Suboxone® (association de BHD et naloxone) est mise sur le marché.

En 2015, les excipients vasculotoxiques sont supprimés dans les formes génériques pour limiter le risque de lésion nécrotique.

Les données du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), les outils pharmaco-épidémiologiques spécifiques (OSIAP⁵, OPPIDUM⁶, OPEMA⁷, DRAMES⁸ notamment), la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les données de ventes transmises par les laboratoires ont notamment été utilisés.

En termes d'exposition, les ventes de BHD augmentent jusqu'en 2013 pour diminuer ensuite légèrement au profit de la méthadone. La Suboxone® représente une part minoritaire dans les traitements.

La population traitée est estimée à au moins 100 000 patients en 2012.

Selon les données des enquêtes OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) et OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), environ 30 % de patients utilisent les génériques.

⁵ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Pharmacodépendance

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

⁷ Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

⁸ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

Céline VILLIER poursuit sa présentation par les caractéristiques des patients :

Environ 1 000 notifications spontanées sont enregistrées, avec une prédominance des hommes et un âge médian plutôt jeune (36 ans). Quelques intoxications accidentelles d'enfants de moins de six ans ont été constatées.

Usage détourné de la voie d'administration de la BHD : Le mésusage par injection représente plus d'un tiers des notifications (363 cas). La plupart sont sans complication, la majorité des complications étant des réactions au point d'injection (139). Plus rarement, l'on observe des complications infectieuses à distance telles que des septicémies.

Le mésusage par voie injectable est plus souvent observé avec le Subutex®. Entre 2012 et 2014, l'injection intraveineuse (IV) concerne 7 % des utilisateurs de Subutex® et 1 % des utilisateurs de génériques. On constate une progression des injections IV chez les patients ayant une prescription de Subutex® comme chez ceux hors protocole, signal jugé important.

Les mésusages par sniff (187 soit 17 % des notifications) et par inhalation (19 soit 2%) sont minoritaires.

Par ailleurs, le fractionnement des prises concerne 12% des notifications et il est plus fréquent chez les utilisateurs de doses faibles. Parmi ces derniers, il existe un fractionnement pour 28 % des notifications, contre 10 % chez ceux qui dépassent les doses de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

La dose médiane sur l'ensemble des cas observés est de 8 mg/jour.

Concernant la prise de doses supérieures à l'AMM, la dose médiane chez les abuseurs s'établit à 30 mg/jour. Trois intoxications sont constatées. 5 % des personnes sous Subutex® utilisent de fortes doses, contre 1 % sous générique. Par ailleurs, les fortes doses sont relativement proches des seuils de l'AMM. Par ailleurs, le nombre de bénéficiaires de remboursement est plutôt stable, sachant que les gros abuseurs ne demandent pas de remboursement ou sont exclus par les médecins conseils.

Consommations associées : dans les cas d'utilisation en association avec d'autres opioïdes, l'on trouve des drogues licites telles que la méthadone ou la morphine, ainsi que des associations Subutex®/Suboxone®. Pour les associations avec des drogues illicites, on trouve l'héroïne. Ces associations ne s'accompagnent pas de complications somatiques particulières, hormis davantage de syndromes de sevrage.

Par ailleurs, le Subutex® est passé de la troisième à la huitième place des médicaments faisant l'objet de falsifications d'ordonnances.

En termes de modes d'obtention hors prescription, les notifications spontanées font état d'approvisionnements au marché noir principalement (19%), par nomadisme (ou doctor shopping) ou *via* des dons entre amis et familles.

Les sevrages sans interaction médicamenteuse sont majoritaires dans les notifications, liés à des ruptures de traitement pendant des vacances ou des week-ends. En outre, des patients s'estiment guéris de la dépendance et cessent le traitement. Au cours des hospitalisations enfin, l'on a tendance à oublier les traitements chroniques.

La moitié des sevrages avec interactions médicamenteuses est grave, le principal agent interagissant étant la méthadone.

139 cas d'intoxications ont été notés, graves dans la plupart des cas et sans que l'on en détermine l'origine. Dans une minorité de cas connus, les buts sont suicidaires ou l'intoxication accidentelle. Celle-ci est pédiatrique et évolue favorablement dans 13 cas ; 3 cas de perdus de vue relèvent probablement d'une évolution favorable. Les signes cliniques sont classiques : sédation, dépression respiratoire... . Une association à d'autres substances a été trouvée, avec les benzodiazépines notamment qui augmentent la gravité de l'intoxication. Aucune association n'a été notée pour les cas les plus graves de dépression respiratoire et de mortalité, contrairement aux données issues de l'enquête DRAMES.

Ces intoxications conduisent à vingt décès sur la période, notamment liés à un mésusage par injection (des arrêts cardio-respiratoires, des complications septiques ou en post injection immédiat d'une dose très importante).

Concernant les données relatives à la grossesse, aucune donnée significative nouvelle n'est observée. Des prématurités, des syndromes de sevrage...sont rapportés.

Pour conclure, elle indique qu'aucun nouveau signal de mésusage ni d'effet indésirable n'est constaté avec la BHD. Le mésusage, eu égard à la stabilité des expositions semble en régression, ainsi que les conséquences afférentes.

Céline VILLIER poursuit la conclusion : Toutefois, compte tenu des signaux d'injection de Subutex® préférentiel et de la hausse de l'obtention illicite de Subutex®, il est proposé de maintenir le suivi. Il est important aussi de surveiller l'usage détourné de la voie d'administration des génériques. Le mésusage éventuel de la Suboxone® devrait également être surveillé.

En outre, il est proposé de réaliser un suivi plus ciblé que par les seules notifications spontanées. Une évaluation régulière et multicentrique des injecteurs grâce à l'analyse urinaire des disaccharides, test peu onéreux, serait intéressante. Evaluer régulièrement le prix au marché noir des différentes spécialités serait également utile. Enfin, une étude relative au nomadisme en fonction des données de l'Assurance maladie serait souhaitable.

Elle ajoute qu'élargir la périodicité du suivi d'environ deux à trois ans permettrait d'apprécier les tendances et d'augmenter la robustesse de l'analyse, voire de s'interroger sur la spécificité du Subutex® dans cette classe pharmacologique et la pertinence des mesures de gestion du risque.

Enfin, elle présente des propositions d'ajout au PGR :

- évaluation de l'impact de la mention du pharmacien sur les ordonnances ;
- préparation conjointe avec l'Assurance maladie de plans d'actions régionaux pour limiter le nomadisme ;
- étude comparative de l'écrasabilité des différentes spécialités, puisque les excipients sont identiques.

Présentation des résultats de l'étude en conditions réelles des prescriptions, modalités de délivrance et usages détournés de la BHD

Un évaluateur présente les résultats d'une étude menée dans le cadre du plan de gestion des risques des génériques de la BHD.

(Les résultats de cette étude étant confidentiels au jour de la publication du compte rendu, une partie des débats n'est pas retranscrite dans ce document).

Les premiers génériques sont apparus en 2006, époque à laquelle l'ANSM a demandé aux laboratoires titulaires des AMM des études d'utilisation afin d'analyser les éventuelles différences entre génériques et princeps. Les trois rapports présentés en 2008 s'étant avérés insuffisants, l'Agence a demandé aux laboratoires génériqueurs de réaliser une étude commune pour caractériser les modalités d'utilisation de leurs produits versus le princeps Subutex®.

La réalisation du protocole a fait l'objet d'un suivi attentif de l'ANSM. L'objectif principal était de décrire l'usage détourné de la voie d'administration de la BHD et de comparer le taux de détournement des génériques avec celui du Subutex®. Les objectifs secondaires étaient de décrire les conditions de prescription et de délivrance et les caractéristiques des utilisateurs en fonction de leurs traitements, et de comparer ces utilisateurs.

La société MAPI a réalisé l'étude entre 2012 et 2015. Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, transversale et sans suivi prospectif des sujets.

Deux échantillonnages successifs de pharmacies (1500 puis 4000) ont dû être réalisés, le taux de réponse au premier envoi de courrier ayant été insuffisant. L'échantillonnage reposait sur la représentativité des pharmacies sélectionnées (chiffres d'affaires de la pharmacie, zone rurale ou urbaine, patientèle...). Les pharmacies sélectionnées et déclarées actives recrutaient ensuite les patients.

Les quatre sources d'informations étaient :

- le questionnaire concernant l'activité de la pharmacie et l'identification du pharmacien observateur ;
- les fiches d'observation et de délivrance pharmacien pour recueillir toutes les modalités de prescription et de délivrance ;
- le registre d'inclusion des patients pour vérifier l'absence de biais entre patients sélectionnés et patients refusant de participer ;
- l'auto-questionnaire patient pour recueillir l'usage détourné du BHD et des données psychosociales complémentaires aux enquêtes existantes.

Le critère principal d'évaluation était le détournement de la voie d'administration déclaré par le patient (autre que la voie sublinguale). Le questionnaire prévoyait également d'investiguer une présomption d'injection, mais ce critère n'a pas été analysé globalement.

Les critères secondaires d'évaluation étaient les conditions réelles de prescription, de délivrance, les caractéristiques des patients et les autres mésusages issus des questionnaires patients.

4. Questions diverses (Information) - Bilan des avis : suites données aux avis rendus par la Commission de 2013 à 2015

Marie-Anne COURNÉ rappelle que 13 séances ont été organisées depuis 2013, au cours desquelles 44 dossiers ont été présentés dont 27 pour avis et 17 pour information. Les avis relevaient en majorité de trois catégories de dossiers.

L'évaluation de substances ou de médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants a donné lieu au classement :

- des cannabinoïdes de synthèse ;
- des NBOMe ;
- de la méthoxétamine ;
- du 5-IT ;
- de l'AH7921 ;
- de l'éthylphénidate.

Les arrêtés relatifs aux substances ci-dessus ont été publiés.

La Commission avait proposé le classement comme stupéfiant des préparations injectables de kétamine. Les consultations sont en cours à ce sujet auprès des Ordres des vétérinaires, des pharmaciens et des médecins. La Commission internationale des stupéfiants de l'ONU a demandé un report du point relatif à la mise sous contrôle de la kétamine. L'OMS a de nouveau demandé un report en 2016.

Par ailleurs, deux arrêtés sont en cours de rédaction concernant le MT-45 et le 4,4'-DMAR.

Enfin, un rapport sur les Nouvelles substances psychoactives (NPS), sur les données d'évaluation et les risques que présentent ces substances est en cours de préparation. Il devrait être prêt à la fin du second semestre 2016.

L'avis de la Commission a également été sollicité concernant les conditions de prescription et de délivrance :

Le Sativex® n'est pas encore commercialisé, son prix étant encore en discussion.

La Commission a été saisie sur l'allongement de la durée de prescription de la méthadone gélule à 28 jours, qui est effective depuis octobre 2014, et sur le projet de primo-prescription en ville. Ce dernier est en cours de finalisation par la Direction générale de la santé (DGS).

Les travaux de la Commission ont également contribué à la mise à disposition prochaine d'une forme de naloxone adaptée à une administration par du personnel non médical et exonérée de la liste I des substances vénéneuses.

Le sujet de la prescription sur ordonnance sécurisée du Zolpidem® est en cours d'instruction à la DGS. Une articulation sera probablement opérée avec un plan sur les benzodiazépines.

S'agissant des médicaments à base de fentanyl administrés par voie transmuqueuse, indiqués dans les accès paroxystiques dans les douleurs cancéreuses, le groupe de travail sur les conditions de prescription et de délivrance avait également été sollicité. Une réserve sur la restriction de la prescription à certains spécialistes avait été évoquée.

La Commission a été informée et saisie de propositions de mesures générales favorisant le bon usage des médicaments et la réduction des risques pour les médicaments et substances :

Des avis ou dossiers ont donné suite à des points d'information de l'ANSM, sur l'oxycodone, les médicaments à base de fentanyl administrés par voie transmuqueuse. Les antinaupathiques, la prégabaline et l'association de spécialités à base de codéine et de prométhazine feront également l'objet d'une information.

Suite au dossier présenté sur les problèmes sanitaires liés à l'injection des génériques de Subutex®, les laboratoires concernés ont modifié la formulation de ces médicaments. Ces génériques, avec cette nouvelle formulation sont commercialisés depuis septembre 2014.

Par ailleurs, s'agissant du sulfate de morphine, la Commission avait souhaité des études sur les médicaments de substitution administrés par voie injectable. Le plan gouvernemental de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) prévoit un essai clinique à ce sujet. Le protocole afférent est en cours de finalisation.

Suite à l'avis de la Commission, les deux spécialités Mercalm® et Nautamine® ont été radiées de la liste des médicaments en accès direct à l'officine.

Le Président clôt la séance à 16 heures 50.