

Séance n°7
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 12 octobre 2017

Approuvé le 7 décembre 2017

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER, Président de la Commission
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Marie-Anne LASSALLE
Michel MALLARET
Cédric MOREAU
André NGUYEN
Dominique PEYRAT

Membres de la Commission absents ou excusés :

Luc DE HARO
Muriel GRÉGOIRE
Maryse LAPEYRE-MESTRE
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Fabrice OLIVET

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

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

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

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

Intervenants de l'ANSM :

Laurent DECUYPER, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO), équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac, évaluateur publicité
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURO, chef d'équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP),
Émilie MONZON, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur clinique et addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants interne ANSM :

Laura ANDREOLI, ANSM, DP NEURO, équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de l'addiction à l'alcool, évaluateur en pharmacovigilance.

Autres participants externes :**Présents**

Mathieu LAURENT, société Codexa, rédacteur

Nicolas BOHIN, société les Films de l'Arche

Philippe DEMAIL, société les Films de l'Arche

En visioconférence :

Docteur Hélène PEYRIÈRE, responsable du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-A) - Addictovigilance de Montpellier, pour le dossier relatif à l'évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
2	APPROBATION DES COMPTES RENDUS (AVIS)	4
	2.1.1 Compte rendu de la journée d'échange partenarial de la Commission sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France, du 11 mai 2017	4
	2.1.2 Compte rendu de la séance du 29 juin 2017	4
3	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	4
4	DOSSIERS THEMATIQUES	5
	4.1 Évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes	5
	4.1.1 Classement sur la liste des psychotropes des « <i>designer benzodiazépines</i> »	5
	4.2 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits	9
	4.2.1 Buprénorphine haut dosage (BHD) (Discussion/Information) :	9
5	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATIONS)	14

Le Président ouvre la séance à 13 heures 35.

Le quorum est atteint avec 8 membres présents.

1 Point d'actualité (Information)

Nathalie RICHARD rappelle, suite à la séance de la Commission du 29 juin, qu'un arrêté ministériel a été publié le 16 juillet, rendant obligatoire la prescription médicale des médicaments à base de codéine, de dextrométhorphan, d'éthylmorphine et de noscapine (levée d'exonération). Cette décision a été prise en raison d'une augmentation des cas d'abus parfois graves voire mortels, survenant en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. Elle a été prise très rapidement afin de protéger cette population fragile. En lien avec Santé Publique France, un suivi des retombées découlant de l'instauration de cette prescription obligatoire a été mis en place, notamment par rapport à la codéine : le cas de certains patients qui avaient initié un traitement antalgique et qui s'étaient placés dans une situation de dépendance à ces molécules a ainsi pu être identifié. Pour ce qui est des usagers de drogues, les conséquences de la modification des conditions de prescription et délivrance n'ont pas été trop malaisées à gérer d'après les remontées du terrain. Les lots de médicaments n'ont pas été rappelés, mais les laboratoires se mettent en conformité avec la réglementation à partir du 1^{er} novembre (conditionnement, étiquetage, notice).

Cédric MOREAU regrette la rapidité de cette décision, qui pénalise certains pharmaciens et médecins.

Nathalie RICHARD indique aux membres de la Commission que l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Nalscue® (naloxone 0.9 mg/0,1 ml) a été signée le 28 juillet. L'objectif consiste à mettre à disposition cette nouvelle forme pharmaceutique par le biais des pharmaciens d'officine.

Aldine FABREGUETTES évoque la publication en septembre d'un certain nombre d'arrêtés de classement de substances telles que des dérivés du fentanyl, l'éphédrine, la diphénidine et la méthoxyphénidine sur la liste des stupéfiants.

2 Approbation des comptes rendus (avis)

2.1.1 Compte rendu de la journée d'échange partenarial de la Commission sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France, du 11 mai 2017

Nicolas AUTHIER met au vote le projet de compte rendu de la Journée d'échange partenarial de la Commission sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France, du 11 mai 2017.

Le compte rendu de la journée d'échange partenarial de la Commission sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France, du 11 mai 2017 est approuvé par 6 voix pour et 2 abstentions¹.

La demande de modification faite par Cédric Moreau a été retirée après la séance.

2.1.2 Compte rendu de la séance du 29 juin 2017

Nicolas AUTHIER met au vote le projet de compte rendu de la séance du 29 juin 2017.

Le compte rendu de la séance du 29 juin 2017 est approuvé par 7 voix pour et 1 abstention².

3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts n'a été retenu ni déclaré en séance. Concernant l'expert externe intervenant en visioconférence, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

¹ Voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET et Cédric MOREAU
Abstentions : André NGUYEN et Dominique PEYRAT

² Voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Cédric MOREAU et André NGUYEN
Abstention : Dominique PEYRAT

4 Dossiers thématiques

4.1 Évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes

4.1.1 Classement sur la liste des psychotropes des « *designer benzodiazépines* »

Le Docteur Hélène PEYRIÈRE, responsable du centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Montpellier, rejoint la séance en visioconférence.

Hélène PEYRIÈRE indique que les « *designer benzodiazépines* » (BZD), substances psychoactives, sont apparues récemment sur le marché des nouveaux produits de synthèse (première notification en 2007). La classe de produits s'avère hétérogène et les données pharmaco-toxicologiques peu fournies. Parmi ces produits figurent le phénazépam et l'étizolam (qualifiés de médicaments dans certains pays), le nimetazépam (a été un médicament avant d'être retiré du marché), le diclazépam, le nifoxipam et le fonazépam (métabolites actifs du flunitrazépam). En 2017, de nouvelles *designer* BZD apparaissent encore.

En France, les premiers cas ont été notifiés au réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) en 2011. Afin d'évaluer l'usage et les conséquences de consommation de ces substances, une enquête a été ouverte et coordonnée par le CEIP-A de Montpellier.

Ces molécules ont un mode d'action similaire à celui de BZD « classiques » et sont des agonistes du récepteur GABA-A, avec des affinités sur les récepteurs qui varient en fonction des molécules. Les messages sur les forums d'utilisateurs permettent de retrouver quelques données d'équivalence entre molécules (par exemple, 1 mg d'étizolam équivaldrait à 10 mg de diazépam).

Concernant la pharmacocinétique, peu de données sont disponibles, et une grande disparité des paramètres en fonction des produits est à noter : T_{max}^3 inférieur (adinazolam, étizolam, diclazépam, phénazépam et pyrazolam) ou supérieur à 3 h (flubromazolam, flubromazépam), les demi-vies d'élimination sont variables (2,9h pour l'adinazolam, de 60 à 140h pour le phénazépam et de 106 h pour le flubromazépam).

Le métabolisme est peu étudié hormis pour l'étizolam ou le phénazépam. En revanche, de nombreuses publications de toxicologie analytique étudient les métabolites issus de ces produits, certains ayant été identifiés. Aucune étude n'a évalué la toxicité aiguë ou chronique des *designer* BZD, les effets attendus étant les mêmes que pour les benzodiazépines « classiques », avec une variabilité éventuelle en fonction de la puissance et des paramètres pharmacocinétiques. Dans la littérature, les effets les plus fréquemment rapportés sont la somnolence, la confusion, l'agitation, l'altération de la mémoire, l'ataxie, et une amnésie assez fréquemment observée.

Quant à la dépendance, peu de données sont disponibles, certains cas de dépendance à l'étizolam ont été décrits au Japon, mais sans augmentation des signalements de détournement. Un article récent a évalué la dépendance au phénazépam chez des rongeurs avec deux tests, dont un d'auto-administration qui n'a pas été concluant, et l'autre de préférence de place conditionnée, qui a été probant. L'augmentation du taux de dopamine constaté a été mise en relation avec l'effet GABA-ergique.

De 2011 à 2017, 17 notifications ont été rapportées au réseau français d'addictovigilance, principalement chez des hommes (86,7 %) plutôt jeunes (âge médian de 31 ans). Des antécédents psychiatriques connus étaient présents dans 7 cas, 13 sujets présentaient des antécédents de consommation de produits psychoactifs « classiques » (héroïne, cannabis, amphétamines) et 6 avaient déjà eu recours à de nouveaux produits de synthèse (NPS), à savoir l'étizolam, les cathinones ou encore des agents dissociatifs (méthoxétamine et méthoxphénidine). Cinq patients étaient traités par méthadone.

Parmi les produits retrouvés, l'étizolam se situe en première position, suivi du diclazépam et du flubromazépam. Dans 15 cas, une seule *designer* BZD avait été consommée, généralement par voie orale, les substances ayant été acquises *via* Internet dans 10 cas. L'effet recherché correspond à la gestion de la descente des autres produits (souvent des psychostimulants).

Hélène PEYRIÈRE poursuit : parmi ces 17 patients, 14 ont été hospitalisés, et l'évolution a été favorable dans tous les cas renseignés (10 cas). Une polyconsommation était systématiquement en cause (1 à 5 substances psychoactives), avec une prépondérance des NPS. Un total de 41 substances psychoactives associées (SPA) a été déclaré, majoritairement des cathinones (19,5 %) et des phénéthylamines (17,1 %).

³ Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (Cmax)

La consommation a induit des troubles psychiatriques (agitation, angoisse, hallucinations, délire, insomnie) dans 13 cas et sur des troubles neurologiques dans 8 (sommolence, coma, amnésie et troubles de la conscience).

Concernant les données des analyses toxicologiques, l'étizolam a été retrouvé au niveau urinaire dans un cas. Dans une autre situation, un comprimé a été analysé et contenait de l'étizolam (retrouvé également dans le sang et les urines). Dans un troisième cas, un dépistage urinaire s'est révélé positif aux BZD après une prise de pyrazolam, de diclazépam, de metizolam et de flubromazépam.

Les données provenant de l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) permettent de relever deux mentions en 2013 et en 2015 : 2 jeunes hommes âgés de 20 et 26 ans qui avaient consommés de l'étizolam (2) acheté sur Internet – par voie orale ou en intraveineuse – en association avec d'autres produits dont des opiacés (héroïne, BHD, morphine, codéine).

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) a quant à elle répertorié :

- la présence d'étizolam dans 1 cas en 2012, mais la morphine avait été considérée comme responsable du décès ;

- 1 cas, en 2016 pour lequel de nombreux sachets avec des comprimés de pyrazolam, de deschloroétizolam, de clonazolam, de doxylamine et de diclazépam ont été retrouvés au domicile.

Pour ce qui est des « divers autres signaux » (DIVAS), deux cas ont été signalés à Lyon et deux demandes de « renseignements » (DDR) sur les produits ont été signalées à Caen.

Dans le Système d'identification national des toxiques et substances (SINTES), 272 collectes ont été effectuées en 2015 : le clonazolam, le pyrazolam, le flubromazépam, l'étizolam et le nifoxipam ont été identifiés moins de 4 fois dans les échantillons analysés. En 2016, 400 produits ont été analysés via le dispositif : 2 *designer* BZD ont été identifiées, mais aucune nouvelle substance n'a fait son apparition en France. Il n'existe pas de mention de *designer* benzodiazépines dans les points SINTES précédents.

En ce qui concerne les données de la littérature, 15 cas d'usage de *designer* BZD sont recensés pour 11 hommes et 3 femmes d'un âge médian de 30 ans. Les produits impliqués sont l'étizolam (7 cas, dont 5 dans le cadre d'une prescription), le phénazépam (7 cas) et le flubromazolam (2 cas), dont une association d'étizolam et de phénazépam. Les effets observés sont la dépendance (2 cas), l'overdose (5 cas, dont 4 en association avec des opiacés), des troubles psychiatriques (3 cas) et des troubles neurologiques (2 cas).

Parmi les 6 décès comptabilisés dans ces cas, 3 impliquent le phénazépam et 3 l'étizolam (dont 2 avec l'étizolam chez des personnes traitées, situations identifiées au Japon). Les opiacés (méthadone, codéine, morphine, AH-7921) ont joué un rôle dans 4 décès.

Lorsque les données étaient disponibles, les concentrations plasmatiques allaient de 27 ng/ml à 263.7 ng/ml pour l'étizolam, de 59 ng/ml à 411 ng/ml pour le flubromazépam et de 222 ng/ml à 2520 ng/ml pour le phénazépam.

Parmi d'autres études, il est possible de citer une étude finlandaise réalisée chez les conducteurs : 3,5 % des échantillons contenaient du phénazépam, avec la présence d'amphétamines dans 67 % des cas. Là encore, les hommes étaient majoritaires et âgés en moyenne de 34 ans. Une enquête norvégienne a quant à elle porté sur les conducteurs de véhicules et sur des délinquants, révélant la présence (dans 77 cas sur 22 022 analyses) d'au moins une *designer* BZD (clonazolam, diclazépam, étizolam, flubromazépam, flubromazolam, pyrazolam), des hommes jeunes (âge moyen : 27 ans) étant majoritairement concernés.

Dans le cadre d'une augmentation apparente de l'usage de phénazépam, deux études écossaises peuvent être signalées :

- en 2015, sur 706 décès liés à un usage de substance, 74 morts étaient liés à des nouveaux produits de synthèse, dont 57 cas dans lesquels des *designer* BZD (étizolam, diclazépam ou phénazépam) ont été signalés, mais sans être jugées comme seules responsables de ces décès ;

- en 2016, 36 décès sur 479 impliquaient des NPS : dans 23 dossiers, lesdits produits étaient responsables du décès. Des *designer* BZD ont été signalées dans 13 cas et le phénazépam dans 12 situations. Les RC-BZD étaient souvent associées à un traitement de substitution aux opiacés (TSO), les cas restants correspondant à l'usage de psychostimulants.

Hélène PEYRIÈRE poursuit : En Écosse, des dosages toxicologiques post-mortem ont été effectués entre 2010 et 2014 : dans 2 cas, le phénazépam a été considéré comme seule cause de décès ; dans 54 cas, il a été jugé comme co-responsable du décès en association avec un autre produit, avec des taux mesurés allant de moins de 5 ng/ml à 900 ng/ml (médiane : 100 ng/ml).

La lecture des discussions sur les forums d'usagers laisse apparaître une préférence pour l'étizolam. Quant au flubromazolam, au flubromazépam et au clonazolam, ils sont considérés comme à risque de « black out ».

Entre 2011 et 2016, 209 notifications impliquant les *designer* BZD ont été rapportées par les pays au niveau mondial. Les principales substances concernées sont l'étizolam, le phénazépam, le diclazépam, le flubromazépam et le pyrazolam, plus de 72 % des cas étant originaires d'Europe.

Les hommes jeunes, souvent polyconsommateurs (d'autres NPS ou d'opiacés associés) sont les principaux concernés. L'étizolam et le phénazépam semblent être les produits les plus utilisés, sans doute en raison d'une plus grande accessibilité. Certains composés, de par leurs propriétés pharmacologiques (affinité sur les récepteurs, puissance) et pharmacocinétiques (demi-vie longue) semblent plus à risque : il s'agit du flubromazolam, du flubromazépam et du clonazolam.

En conclusion, certaines des *designer* BZD sont déjà contrôlées dans de nombreux pays européens, notamment par l'inscription sur des tableaux de substances psychotropes. Le 18 mars 2016, la Commission des Stupéfiants de Vienne a inscrit le phénazépam au tableau IV de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. En France, ce même composé est inscrit sur la liste des substances psychotropes, comme les autres benzodiazépines. Afin de contrôler ces substances, il est proposé à la Commission de les inscrire sur la liste des substances psychotropes.

Aldine FABREGUETTES explique la distinction entre l'inscription sur la liste des psychotropes et la liste des stupéfiants : l'inscription sur la liste des stupéfiants procède d'une analogie avec les molécules déjà classées (morphine, cocaïne, codéine par exemple). S'agissant du classement sur la liste des psychotropes, 4 tableaux servent de repère au niveau international. La classification est effectuée en mettant en perspective le potentiel d'abus et la valeur thérapeutique.

Michel MALLARET met en exergue deux points :

- l'injection intraveineuse : le pourcentage d'injecteurs au sein de la population d'usagers n'est pas connu et il pourrait fort bien être sous-estimé ;
- les effets psychiatriques : il convient de préciser s'ils sont liés à un effet de désinhibition procuré par les BZD.

Hélène PEYRIÈRE explique que ces produits sont souvent utilisés en association avec d'autres substances, ce qui rend le travail de distinction et d'identification des effets malaisé. Une population de gros consommateurs est concernée et la part d'injecteurs pourrait effectivement être plus importante.

Michel MALLARET émet l'hypothèse selon laquelle l'encadrement plus strict de la vente au Japon limite les risques d'abus. Il faudrait déterminer le degré de dangerosité de ces nouveaux produits par rapport aux benzodiazépines « classiques » commercialisées en France.

Hélène PEYRIÈRE répond qu'aucun comparatif n'est disponible avec les benzodiazépines « classiques ». Les consommateurs de substances classiques pourraient acheter ces *designer* BZD en complément d'autres produits à titre d'expérimentation. De plus, les consommateurs identifiés ont souvent des problèmes psychiatriques, traités par ailleurs par des antidépresseurs ou des antipsychotiques : les BZD de nouvelle génération pourraient représenter un moyen de cacher leur consommation au médecin. Enfin, le fait que des remontées parviennent dans OPPIDUM traduit peut-être le fait qu'une partie des consommateurs est plus âgée.

Michel MALLARET se demande si la moindre accessibilité du zolpidem serait susceptible d'entraîner un engouement pour les *designer* BZD.

Hélène PEYRIÈRE pense que certaines personnes traitées par des médicaments à base de zolpidem iraient vraisemblablement rechercher une benzodiazépine « classique » sur prescription.

Jean-Michel DELILE plaide en faveur de l'inscription de ces produits sur la liste des psychotropes.

Nicolas AUTHIER souhaite savoir si les ventes de Stilnox® ont chuté depuis la décision relative au zolpidem.

Nathalie RICHARD confirme déjà à ce stade une baisse des ventes de zolpidem.

André NGUYEN confirme que les substances dont il est question sont vendues par Internet, mais nécessitent une certaine connaissance du Web. La diminution de l'accès à certains médicaments favorise sans doute ce canal d'achat. Par ailleurs, il note que les études citées concernent essentiellement le nord de l'Europe.

Hélène PEYRIÈRE précise que des cas sont aussi reportés depuis l'Europe de l'Est. L'usage de ces produits semble effectivement plus important au Nord. L'accessibilité des produits pourrait effectivement jouer un rôle.

André NGUYEN s'enquiert des actions prévues par l'Agence et les autres organismes de santé publique dans le domaine du contrôle des sites Web proposant ces substances.

Nicolas AUTHIER observe que des algorithmes de surveillance des open data du web sont en cours de construction. Les agences nationales pourraient s'emparer de cet enjeu afin d'effectuer un repérage plus précoce de l'usage de substances non médicamenteuses ou du mésusage de médicaments.

Cédric MOREAU observe que la consommation reste relativement confidentielle. Il se demande si les consommateurs recherchent spécifiquement des *designer* BZD

Hélène PEYRIÈRE répond que certains consommateurs viennent acquérir spécifiquement des *designer* BZD, sans mentionner des psychostimulants.

Marie-Anne LASSALLE note que les *designer* BZD semblent réservées à une « élite » de consommateurs puisqu'un ordinateur, un accès Internet et une carte bleue sont requis. L'inscription dans la même classe que les autres benzodiazépines est justifiée, mais les *designer* sont destinées à une catégorie particulière de gros consommateurs.

Hélène PEYRIÈRE explique que l'association avec les opioïdes, notamment synthétiques, génère un risque supplémentaire important.

Nicolas AUTHIER confirme que l'association des benzodiazépines et des opioïdes favorise les dépressions respiratoires.

Le Docteur Hélène PEYRIÈRE quitte la séance en visioconférence.

Nicolas AUTHIER soumet le projet d'avis au vote :

*Vu la Convention Unique des Nations Unies de 1961 sur les stupéfiants,
Vu la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes,
Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,
Considérant l'augmentation, depuis quelques années en France, du nombre de notifications de consommation de « designer benzodiazépines » rapportées au réseau d'addictovigilance ;
Considérant leurs propriétés pharmacologiques similaires aux benzodiazépines « classiques » ;
Considérant leur accessibilité sur Internet ;
Considérant les effets néfastes décrits lors de la prise de ces substances ;
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité⁴, un avis favorable à l'inscription des 21 substances suivantes sur la liste des substances psychotropes (première partie, tableau IV) :*

- *3-hydroxyphenazepam ou 3-hydroxyfenazepam ou 3-oxyfenazepam*
- *4-chlorodiazepam*
- *Adinazolam*
- *Chlorodiazepam*
- *Cinazepam*
- *Clonazolam*
- *Cloniprazepam*
- *Deschloroetizolam*
- *Diclazepam*
- *Etizolam*
- *Flubromazepam*
- *Flubromazolam*
- *Flunitrazolam*
- *Flutazolam*

⁴ Votes pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Cédric MOREAU, André NGUYEN et Dominique PEYRAT

- *Fonazepam ou norflunitrazepam ou (N-)desmethylflunitrazepam*
- *Meclonazepam*
- *Metizolam*
- *Nifoxipam*
- *Nimetazepam*
- *Nitrazolam*
- *Pyrazolam ou bromazolam*

4.2 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits

4.2.1 Buprénorphine haut dosage (BHD) (Discussion/Information) :

- Évolution de l'arsenal thérapeutique dans les troubles liés à l'usage d'opioïdes ;

Nicolas AUTHIER rappelle que la Commission a rendu en juin 2017, un avis favorable sur l'intérêt de la spécialité Orobupré® (forme à dissolution rapide) dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes.

D'autres formes de buprénorphine viendront élargir l'arsenal thérapeutique, en précisant qu'une même indication, très générale, ne s'adresse pas forcément toujours aux mêmes patients ou au même moment de la trajectoire de soins du patient. Une discussion et l'élaboration d'un livret semblent opportunes pour accompagner les prescripteurs.

UN EVALUATEUR indique que les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) disponibles en France sont la méthadone en sirop et en gélule, ainsi que la buprénorphine haut dosage (BHD) en comprimé sublingual, seule ou en association avec la naloxone.

L'indication de la buprénorphine est le « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

D'après une étude réalisée à partir de la base de données de l'Assurance-maladie sur la période 2009-2015, les usagers prévalents (au moins un remboursement de médicaments de substitution aux opioïdes-MSO) représentent 0,3 % des affiliés au Régime général, soit 150 000 patients, d'un âge moyen de 35 ans en 2009 et de 39 ans en 2015. La majorité de ces patients est traitée par BHD, malgré une diminution de 77,6 % en 2009 à 67,7 % en 2015. La part de la buprénorphine associée à la naloxone a légèrement progressé, passant de 3,5 % à 6,8 %.

L'EVALUATEUR poursuit : le suivi national d'addictovigilance, coordonné par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV)/ Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Grenoble, retient 1 070 notifications spontanées entre le 1^{er} octobre 2012 et le 31 juillet 2015. Une majorité d'hommes (73,5 %) était concernée, avec un âge moyen de 35,2 ans. Un fractionnement des prises était rapporté dans 12 % des cas et le mode d'obtention principal était la prescription (75 %), suivi du marché noir (19 %), du nomadisme médical (10 %) et du don (5,5 %).

Les données issues de l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) révèlent, pour les patients sous protocole de soins, que les détournements de la voie d'administration sont plus fréquents avec la voie intraveineuse (avec le Subutex®, 18 % en 2016 contre 10 % en 2015, et 4 % contre 2 % avec les génériques). Cette augmentation entre 2015 et 2016 est également valable pour l'obtention illégale (pour le Subutex®, 17 % en 2016 contre 12 % en 2015) et la consommation de cocaïne. Quant aux patients hors protocole de soins, ils mésusent et détournent la buprénorphine dans des proportions plus importantes, avec un pourcentage d'obtention illégale très élevé.

S'agissant de la Suboxone®, l'obtention illégale et la consommation de cocaïne associée ont respectivement progressé de 2 % à 8 % et de 7 % à 16 % entre 2015 et 2016.

Les remontées incluent également des notifications spontanées (NotS) concernant le détournement de la voie d'administration : le sniff a été cité dans 17 % des cas, l'inhalation dans 2 % et la voie intraveineuse dans 34 % des notifications.

Les complications liées à l'injection sont des réactions au point d'injection (38 % des cas) et des complications infectieuses à distance (septicémies, endocardites, arthrites, ostéochondrites, abcès pulmonaires, spléniques, pancréatiques, méningites, candidoses) dans 15 % des situations.

Elle évoque ensuite une étude pharmaco-épidémiologique observationnelle⁵ conduite de 2012 à 2015 dans des pharmacies d'officines. Celle-ci a révélé que, sur 755 patients, la voie d'administration utilisée au moins une fois dans l'année précédente, était :

- le sniff (57,6 %) ;
- la voie intraveineuse (46,5 % de Subutex® contre 28 % de génériques) ;
- la voie orale (36,6 %).

L'obtention faisait suite à une prescription médicale dans 56,3 % des cas.

Les données de l'étude DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) ont permis de répertorier, en 2015, 104 décès impliquant la méthadone, 90 liés à l'héroïne (dont la part est en progression depuis 2013), 35 suite à un usage de buprénorphine et quelques-uns découlant d'une association de buprénorphine et de méthadone.

En 2017, une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte a été conduite au sein d'une population de patients âgés de 16 à 60 ans initiant un traitement par BHD : le taux de mortalité s'élevait à 0,63 par 100 personnes-années (contre 0,24 dans la population générale). Le risque s'avère plus élevé pour les patients âgés de plus de 40 ans par rapport à ceux de moins de 30 ans. Un écart significatif a également été relevé pour les patients « en dehors du traitement » et ceux « dans le traitement » (relevant d'une prescription continue).

En termes d'évolution de l'arsenal thérapeutique, l'alignement de la posologie du Subutex® sur la Suboxone® (posologie maximale : 24 mg/jour) sera effectif en fin d'année.

S'agissant de la spécialité Orobupré® 2 et 8 mg, lyophilisat oral présentant plusieurs caractéristiques (vitesse de dissolution plus rapide, posologie différente, absence de dosage intermédiaire), la Commission avait rendu un avis favorable concernant son intérêt thérapeutique dans la prise en charge, ainsi que le fait que les conditions de prescription et de délivrance (CPD) puissent être identiques à celles de la BHD sous forme de comprimé sublingual.

Pour ce qui est de la BHD sous forme de solution injectable à libération immédiate, la Commission, lors de sa séance du 2 mars, s'était déclarée favorable à la mise à disposition d'une telle forme, avec un double objectif de substitution aux opioïdes et de réduction des risques. La cible correspond aux usagers injecteurs de BHD et/ou d'autres opioïdes et/ou dépendants à l'injection.

Enfin, au niveau européen, une demande d'AMM pour une solution injectable à libération prolongée, est susceptible d'être déposée.

Plusieurs spécialités pharmaceutiques coexistent donc, avec la possibilité de leur voir attribuer une indication similaire. Il paraît ainsi opportun de débattre avec la Commission de cet arsenal thérapeutique, qu'il s'agisse des posologies, des modalités d'administration et de la diversité des durées d'action différentes, tout en tenant compte des différents profils de patients, selon les antécédents de consommation et de trajectoire de soins. Les lieux (hôpital, milieu carcéral ou soins primaires) et les modalités d'administration sont donc à déterminer dans un premier temps.

Deuxièmement, il convient d'évaluer la pertinence de réserver certaines formes pharmaceutiques à certains profils de patients, en fonction de l'objectif thérapeutique associé (dépendance au geste de l'injection, amélioration de l'observance, réduction du risque lié à l'injection, réduction du risque de mésusage...). À l'inverse, il importe d'apprécier la pertinence de proscrire certaines formes pour certains profils de patients et les risques associés (forme injectable à un ancien injecteur ou à un non injecteur...).

Troisièmement, la discussion doit porter sur la pertinence de réserver certaines formes pharmaceutiques à certains prescripteurs ou lieux de prise en charge.

Nathalie RICHARD précise que les conditions de prescription et de délivrance pourront être discutées ultérieurement.

Marie BONNET, à propos de l'évolution des décès en lien avec l'abus d'héroïne, sollicite des compléments sur le profil des personnes concernées et leur trajectoire en matière de consommation et de suivi.

Michel MALLARET juge l'interrogation pertinente : l'ANSM souhaite également analyser les trajectoires de ces consommateurs. De manière générale, l'héroïne resurgit avec force dans le monde. Il n'est pas exclu, dans le cadre de ces décès par héroïne, que des fentanylloïdes associés n'aient pas été détectés.

⁵ Etude conduite à la demande de l'ANSM dans le cadre du Plan de Gestion de Risque (PGR) de toutes les spécialités pharmaceutiques à base de BHD

Jean-Michel DELILE se félicite de l'ouverture de ce débat en amont, et, parallèlement, de la diversification des traitements de substitution. En contrepoint, l'avantage que représentait la voie orale des traitements en termes de suppression des effets de pic et de descente (les plus addictifs) se heurte au fait qu'une série de consommateurs n'est pas en mesure de s'engager dans ce type de projet thérapeutique : les intéressés continuent à avoir des pratiques d'injections ponctuelles ou répétées, avec les risques afférents sur le plan infectieux. De ce fait, si les traitements de substitution ont concouru à réduire la transmission du VIH, les effets ont été moins nets par rapport à l'hépatite C.

Face à ces injecteurs, le débat a porté, à plusieurs reprises, sur l'intérêt de concevoir des traitements injectables : au fil du temps, il semble, compte tenu de la diversité des profils rencontrés, que retenir les deux formats constitue une solution pertinente. L'Orobupré® répond ainsi en partie au problème concret de la dissolution trop lente. S'agissant de la buprénorphine injectable à libération immédiate, l'indication semble être la réduction de risques chez les injecteurs ; en termes de substitution, l'intérêt est peut-être présent dans un premier temps, mais moins flagrant à terme.

Pour ce qui est de la solution injectable à libération prolongée, l'élément injectable ne pose pas de problème et l'amélioration de l'observance est probable. Le profil à cibler serait sans doute celui de patients prêts à simplifier les prises, tandis que le risque de mésusage pourrait se voir réduit. Les modalités de l'organisation au plan clinique restent à débattre, en lien avec les médecins et les patients.

Marie-Anne LASSALLE partage une large partie de ces observations. Pour en revenir à l'héroïne, 7 overdoses sont intervenues en Seine-Saint-Denis au cours d'une période très brève. Le profil des consommateurs change puisque des personnes originaires d'Asie et du Pendjab ont été identifiées, une héroïne extrêmement dosée étant en cause.

Pour les personnes incarcérées, la solution injectable à libération retardée constitue un véritable atout. En revanche, il ne paraît pas opportun de réserver l'administration à des professionnels de santé s'il est question de favoriser l'autonomie des patients dans le cadre d'une dynamique de soins.

Enfin, tout traitement favorisant une réduction du risque doit être encouragé.

Cédric MOREAU relève, à la lecture des données de l'enquête OPPIDUM, un doublement des injections intraveineuses sur la période écoulée. Si la possibilité de proposer des solutions adaptées à chaque catégorie de patients est évidemment intéressante, il sera malaisé de définir des populations à « temps zéro » puisque leurs trajectoires se composent de passages d'un usage à un autre, éventuellement dans des lieux différents. La question du passage par l'incarcération doit notamment être prise en compte, en parallèle avec le choix du patient : certaines structures imposent ainsi une solution unique.

Une solution injectable à libération prolongée pourrait être inadaptée dans le cas des patients suivis sur le plan psychiatrique, les problématiques de la douleur et de la non-acceptation ayant déjà été identifiées. Par ailleurs, l'adaptation de la posologie à 24 mg pour le Subutex®, la Suboxone® et les génériques est intéressante.

Le point essentiel réside dans l'analyse fine des trajectoires des patients, selon qu'ils sont restés à domicile ou non, qu'ils ont ou non transité par l'univers carcéral. Le cas des migrants mériterait également l'attention. Enfin, les différents produits ne pourront vraisemblablement pas être proposés en tout lieu : il en sera ainsi pour la solution injectable à libération prolongée, qui ne sera pas facilement proposée par la médecine générale.

André NGUYEN relève une logique générale de réduction des risques par ces traitements de substitution. La présence de différentes formes incitera le professionnel à remettre en cause ses pratiques et à adapter au mieux sa prescription aux caractéristiques du patient. Par ailleurs, en lieu et place de restriction, il conviendrait d'aborder l'enjeu de la formation : en fonction des trajectoires et des territoires, la médecine (rurale et de ville) aurait besoin d'outils. La disponibilité de la solution injectable à libération prolongée appelle quant à elle des compléments.

L'EVALUATEUR répond que la procédure d'autorisation de mise sur le marché n'a pas encore démarré. Le produit est également en cours d'évaluation aux États-Unis.

Michel MALLARET fait remarquer que des travaux sont conduits depuis un certain temps sur la buprénorphine à libération prolongée.

André NGUYEN s'enquiert d'éventuels retours sur des mésusages de ce produit.

Michel MALLARET n'en a pas connaissance.

Dominique PEYRAT fait savoir que 40 % des patients – pour des raisons liées à leur métier – fractionnent l'usage du Subutex®. Il souhaite également savoir si une procédure similaire à celle suivie pour la méthadone

sera mise en place pour la solution injectable à libération prolongée. Pour ce qui est du fait de réserver l'administration aux professionnels de santé, l'avis de l'Assurance-maladie sera sans doute nécessaire.

Nathalie RICHARD rappelle que la présente discussion intervient bien en amont de la définition de ces modalités pratiques. Une fois le thème davantage approfondi, il faudra revenir sur l'ensemble de ces points.

L'EVALUATEUR ignore le détail du calendrier dans le cas précis de la solution injectable à libération prolongée. En règle générale, 80 jours sont accordés pour recevoir le rapport et les commentaires sont apportés à J+ 100, avant d'adresser d'éventuelles questions. La procédure dure au minimum 210 jours, mais s'avère plus longue dans la plupart des cas.

Michel MALLARET note que la durée de vie de la buprénorphine dans l'organisme est assez longue et que le fractionnement des doses pourrait représenter une possible dérive. Si la proportion de 12 % d'injection peut paraître faible, il importe de préciser que les notifications de fractionnement ne sont pas systématiques.

Au sujet de la dose maximale de 24 mg, il convient de rappeler que la dose moyenne se situe autour de 8 mg, ce qui laisse la porte ouverte à une éventuelle surconsommation. L'augmentation de la posologie devrait donc être débattue, ainsi que le fait de prendre un médicament par plaisir.

Pour la solution injectable à libération prolongée, il souhaiterait s'assurer que la formule ne peut être « détournable », son intérêt pour des catégories précises de patients étant certain.

En ce qui concerne l'injection à libération immédiate, la prescription devrait être conçue comme la possibilité d'un passage d'une injection « sauvage » et dangereuse de différentes substances à une phase transitoire de réduction des risques. Les recommandations devront donc être claires et précises.

Nicolas AUTHIER espère que la diversification des traitements permettra de mieux prendre en charge les besoins des patients. Aux États-Unis, un film de Suboxone® avait été mis en place pour une forme, avec une dissolution très rapide proche de l'Orobupré®. À ce sujet, la Commission n'a pas abordé l'enjeu de l'ajout de la naloxone à cette formule dans le cadre d'un détournement potentiel. La France présente une particularité en ce que la majorité des patients est traitée par buprénorphine, élément qu'il convient de conserver à l'esprit, de même qu'une prévalence assez élevée du détournement de la voie d'administration.

Sur la buprénorphine par voie injectable, la notion de couplage buprénorphine injectable et sublinguale est également à intégrer au raisonnement pour assurer un effet substitutif qui permettrait de réduire le nombre d'injections.

Jean-Michel DELILE pense que la solution injectable à libération prolongée sera plus intéressante dans les pays appliquant une législation de contrôle poussé : les dispensateurs pourraient être rassurés quant à la sécurité d'usage, tandis que les patients verraient leur vie facilitée. La France ne se situe cependant pas dans ce cadre et le besoin pourrait s'avérer moins évident.

Par ailleurs, l'influence d'autres molécules n'est pas à exclure : des équivalents de naltrexone retard existent aux États-Unis par exemple pour les problèmes d'alcool. En France, la solution injectable à libération prolongée développée par le laboratoire pourra compléter utilement la palette des traitements, sans doute pour une certaine catégorie de patients assez stabilisés. S'agissant de l'injection, il se dit plutôt favorable au fait de réserver l'administration à des professionnels de santé en raison de la possibilité de discussion qu'ouvre le passage par un centre de santé.

Cédric MOREAU, à propos de l'injection à libération prolongée, avance que la question des usagers se pose par rapport à l'appétence pour telle ou telle forme, un dégoût pour les comprimés pouvant apparaître par exemple. La question de l'arrêt du traitement de substitution se pose. Il sollicite des compléments sur la forme film évoquée.

L'EVALUATEUR indique qu'un dossier avait été déposé quelques années plus tôt, mais que cette forme avait été refusée pour des raisons cinétiques.

Nicolas AUTHIER rebondit sur le propos de Cédric Moreau : les patients peuvent se montrer favorables à une forme particulière de traitement, en rappelant qu'ils ne situent que rarement dans le cadre d'une abstinence continue.

Par ailleurs, la Commission pourrait s'interroger sur l'association d'une forme à libération retard à une forme sublinguale, la buprénorphine pouvant être mobilisée comme un anxiolytique.

André NGUYEN considère, au sujet de l'objectif d'amélioration d'identification de la population cible, que connaître le nombre de personnes dont l'usage de Subutex® est stabilisé serait utile.

Jean-Michel DELILE relaye des témoignages de patients satisfaits de pouvoir se faire délivrer de la buprénorphine à l'occasion de départs en vacances : il convient de conserver la diversité des situations à l'esprit. En outre, mieux vaudrait éviter – à cause des neuroleptiques – de faire l'analogie entre traitement retard et maladie chronique.

Michel MALLARET observe que le pourcentage d'usagers intermittents, d'après les statistiques de l'assurance-maladie, est particulièrement élevé. La possibilité de disposer d'un traitement prolongé sans risque de rechute pourrait être intéressante.

Nicolas AUTHIER propose de passer à la buprénorphine injectable, déjà jugée comme potentiellement intéressante par la Commission. La question du premier prescripteur, notamment, n'avait pas été tranchée, ainsi que les problématiques du relais en médecine générale et de l'association à de la naloxone.

Jean-Michel DELILE, dans le prolongement de l'avis émis en mars, met en avant l'objectif de réduction des risques. Même si les données montrent que la buprénorphine est moins dangereuse que la méthadone, il semble que la forme injectable soit à l'origine de plusieurs décès. Ladite forme pourrait être source d'une plus grande toxicité, d'où la nécessité, sans doute, de mieux encadrer les conditions de prescription et de délivrance.

Michel MALLARET acquiesce et élargit la préconisation aux benzodiazépines.

Nicolas AUTHIER si l'objectif est d'envisager l'arrêt du traitement, l'association de formes sublinguales et injectables, même à faible dose, peut permettre d'apporter un certain « confort » à l'égard de la dépendance physique.

Cédric MOREAU en revient aux patients injecteurs, jugeant que l'ouverture de l'arsenal élargit le champ d'interrogation et de réflexion des intervenants. Il est possible, en effet, de combiner injection et comprimés, le suivi particulier et l'accompagnement des patients devant être conduits de manière continue, avec par exemple un travail de basculement progressif vers la forme orale. Le travail de formation et de réflexion sur la posologie et le mésusage lié à un passage à 24 mg constitue un réel enjeu.

Nicolas AUTHIER demande aux membres de la Commission s'ils jugent possible la prescription de la forme injectable en soins primaires : le médecin généraliste dispose-t-il de tous les moyens et outils pour accompagner une prise en charge globale de ces patients aux troubles plus complexes ?

Dominique PEYRAT pense qu'un outil supplémentaire serait ainsi mis à disposition des médecins, offrant la possibilité à une population qui n'en avait peut-être pas l'habitude de franchir la porte des cabinets.

Nicolas AUTHIER précise le sens de son interrogation : il faut déterminer si les médecins généralistes ne se retrouveraient pas en difficulté dans le cadre de ce genre de suivi, dont ils ne sont pas forcément coutumiers.

Cédric MOREAU propose de porter ce débat auprès d'associations et groupes de médecins prescripteurs. En première intention, prescrire de la buprénorphine injectable ne paraît pas négatif, mais il faut en vérifier la faisabilité.

Nicolas AUTHIER y voit un moyen de s'inscrire dans le cadre d'une politique de réduction des risques. L'injection ne sera vraisemblablement pas la seule solution.

Cédric MOREAU mentionne la perspective d'un éventuel remboursement d'un kit de soins, complétant la prescription de buprénorphine.

Marie BONNET se félicite de l'orientation prise par le débat puisqu'un suivi plus fin du patient et une adaptation à ses contraintes en résulteront. La personnalisation représentera un progrès.

Michel MALLARET note que la Finlande se plaint de l'arrivée de buprénorphine en provenance de France.

Nicolas AUTHIER indique que le débat sera rouvert lorsque les conditions de délivrance seront présentées à la Commission.

- Livret de réduction des risques à destination des patients : version finale

UN EVALUATEUR indique que le livret patient relatif à la buprénorphine qui avait été présenté aux membres de la Commission le 12 janvier dernier, est maintenant finalisé.

Marie BONNET salue la qualité du livret, qui a intégré les différentes remarques formulées par la Commission. Toutefois, elle trouve que le premier pictogramme manque de clarté.

L'EVALUATEUR indique qu'une évolution du plan de gestion des risques (PGR) inclut la rédaction d'un livret destiné aux patients traité par méthadone, qui est en cours de validation et pour lequel les membres de la Commission peuvent encore faire des observations.

5 Questions diverses (Informations)

Nicolas AUTHIER évoque la possibilité, pour 2018, d'organiser une nouvelle journée d'échange partenarial de la Commission des stupéfiants et psychotropes. Il propose la problématique de la prise en charge de la dépendance aux opioïdes. Le document relatif au bon usage de la buprénorphine pourrait être mis à jour à cette occasion, dans le cadre des missions de l'ANSM et sans empiéter sur les prérogatives de la Haute autorité de santé (HAS).

Émilie NENOFF signale que le calendrier prévisionnel des réunions de 2018 a été remis sur table.

Le Président clôt la séance à 16 heures 25.