

Séance n°10
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte-rendu de la séance du 12 février 2015

Approuvé le 25 juin 2015

Membres de la Commission présents :

Mireille BECCHIO
Luc de HARO
Jean-Michel DELILE
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET

Membres de la Commission absents ou excusés :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Joëlle MICALLEF
Ahmed SALMI
Vivien VEYRAT
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

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

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

Intervenants de l'ANSM :

Philippe VELLA, directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Marie-Anne COURNE, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)
Martin GARRET, DP-NEURHO, équipe produits STUP, interne
Emilie MONZON, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur clinique/addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants

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

Maud DRAPIER, société Ubiquis, rédactrice

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

Ordre du jour réalisé

1	Dossiers thématiques	3
1.1	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
1.1.1	Résultats de l'enquête 2013 DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) (Information)	3
2	Approbation du compte rendu de la séance du 16 décembre 2014 (Avis)	7
3	Annnonce des conflits d'intérêts (Information)	8
4	Suite des dossiers thématiques	8
4.1	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	8
4.1.1	Les antinaupathiques :	8
4.1.1.1	Résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance et suites à donner (Information)	8
4.1.1.2	Suites à donner (Avis)	9
4.2	Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses	11
4.2.1	Mise en place d'un programme de distribution de naloxone en France pour réduire le risque de décès par overdose aux opiacés chez les usagers de drogues (Avis)	11
5	Questions diverses	16

Le Président ouvre la séance à 13 heures 40.

Le quorum n'est pas atteint avec 5 membres présents (sur 14). Le point 4.1.1 d'information est présenté en attendant.

Le quorum est atteint à 13h52 avec l'arrivée de Fabrice OLIVET, Bruno MEGARBANE puis Luc de HARO (au cours du point 1.1.1).

1 Dossiers thématiques

1.1 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

1.1.1 Résultats de l'enquête 2013 DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) (Information)

Un évaluateur rappelle que l'enquête DRAMES est réalisée et coordonnée par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-A) de Grenoble depuis 2010. Cette enquête annuelle prospective française consistant à recueillir les cas de décès de toxicomanes, existe depuis 2002. Elle est réalisée grâce à la participation d'experts toxicologues analystes volontaires et des CEIP-A. Les objectifs de DRAMES sont :

- le recueil des cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives,
- l'identification des substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues),
- l'estimation de l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre.

Les décès sont classés en deux catégories selon qu'ils sont directement ou indirectement liés aux substances psychoactives. En 2013, 398 dossiers ont été inclus. Sur les 328 cas retenus, on compte 43 décès indirects et 285 décès directs. Trente-deux experts ont participé à l'enquête en 2013.

Soixante-six pour cent des corps sont retrouvés au domicile ou chez un tiers. Les sujets sont de sexe masculin dans 80 % des cas et leur âge moyen est de 35 ans. Les antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, lorsqu'ils sont connus, sont rapportés dans 81 % des cas, les antécédents d'éthylisme dans 41 % des cas, de tabagisme dans 9% des cas et de pathologies associées dans 34 % des cas. Le stade de l'abus est renseigné dans plus de la moitié des cas et l'abus est intermittent ou permanent dans 57 % d ces cas. Six sujets (3,5%) étaient en cours de sevrage et 34 % en cours de traitement de substitution. Enfin, 10 décès (6%) concernent des sujets naïfs.

Dans les décès indirects, les substances impliquées dans les troubles du comportement ayant conduit à ces décès indirects sont :

- le cannabis (21 cas),
- la cocaïne (9 cas),
- les benzodiazépines et apparentés (6 cas),
- la buprénorphine (5 cas),
- la méthadone (5 cas)
- l'éthanol (5 cas)

Le nombre de décès directs et celui d'experts participants en 2013 est en diminution par rapport à 2012.

Dans les décès directs, et parmi les stupéfiants illicites :

- l'héroïne est impliquée dans 19 % de ces décès (en augmentation *versus* 2012),
- la cocaïne dans 7 % (en diminution *versus* 2012),
- le cannabis (THC) dans 11 % (forte augmentation *versus* 2012),
- les amphétamines dans 5 % des décès.

Fabrice OLIVET rejoint la séance.

Concernant les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) :

- la méthadone est impliquée dans 39 % des décès (en diminution *versus* 2012),
- la buprénorphine dans 16 % des décès (stable),
- l'association de ces deux substances dans 4 décès.

Concernant les opioïdes licites hors MSO :

- la morphine est impliquée dans 19 décès,
- le tramadol dans 5 décès (en augmentation *versus* 2012),
- la codéine dans 5 décès,

- la pholcodine dans 1 décès (en diminution *versus* 2012, probablement liée à l'inscription en 2011 des spécialités renfermant la pholcodine sur la liste I des substances vénéneuses),
- le fentanyl dans 3 décès,
- l'oxycodone dans 2 décès.

L'évaluateur de l'Agence poursuit sa présentation. Les mélanges de substances co-dominantes sont impliqués dans 27 % des décès. Les associations les plus fréquentes sont :

- méthadone et psychoactifs (13 cas),
- buprénorphine et psychoactifs (10 cas),
- héroïne et psychoactifs (5 cas)
- méthadone et buprénorphine (4 cas).

Les départements présentant un plus fort taux de décès, toutes substances confondues (cumul 2010-2013), sont le Nord, la Gironde, le Rhône et l'Hérault. En comparaison, les régions les plus denses en patients traités par MSO sont celles du nord et du sud de la France, l'Alsace et la Lorraine.

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Michel MALLARET que les analyses toxicologiques effectuées en Alsace et Lorraine ne sont pas répertoriées dans DRAMES, faute d'expert volontaire. Ce bilan est donc faussement rassurant.

L'évaluateur indique que pour la méthadone, la Haute-Saône et l'Allier sont les départements qui présentent le plus grand nombre de décès pour 10 000 habitants. Les régions du nord et du nord-est sont celles où le nombre de patients traités pour 10 000 habitants est le plus élevé.

Le nombre de décès liés à la buprénorphine est moins important qu'avec la méthadone. Le département des Ardennes est celui qui rapporte le plus grand nombre de décès par cette molécule (buprénorphine). Le nord et l'est de la France présentent là aussi le plus grand nombre de patients traités par MSO pour 10 000 habitants.

En conclusion, à la réserve près des biais identifiés, l'enquête DRAMES permet de constater en 2013, une diminution du nombre de décès collectés (398 *versus* 446) et du nombre d'experts participants (32 *versus* 41) par rapport aux données 2012. Certaines zones restent toutefois non couvertes par cette enquête, notamment l'Alsace et la Lorraine pourtant très exposées aux MSO. On note également une diminution des décès liés aux MSO, notamment pour la méthadone, pour laquelle en 2013, le risque relatif de décès est 6 fois plus élevé qu'avec la buprénorphine. On constate en 2013 une augmentation des décès liés à l'héroïne (13 % des décès en 2012 et 19 % en 2013), une légère diminution des décès liés à la cocaïne, une stabilisation des décès liés aux amphétamines et une forte augmentation des décès liés au cannabis (5 % en 2012 et 11 % en 2013). Au titre des autres substances, on note une augmentation des décès liés au tramadol et une baisse des décès liés à la pholcodine.

L'enquête DRAMES 2013 estime le nombre de décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances à environ 5 par million de français, sachant que l'estimation européenne la plus récente (2010) est de 20 décès par million d'européens.

Par ailleurs, il serait intéressant de connaître le jour du décès (surconsommation de méthadone en semaine *versus* surconsommation de drogues festives en fin de semaine : hypothèse soulevée par les résultats d'analyses des eaux usées en France) et le statut des personnes décédées sous méthadone (méthadone prescrite *versus* méthadone de rue). L'analyse des cheveux permettrait par ailleurs de préciser la prise intermittente de MSO ou non. La comparaison morphine/usagers, MSO/usagers et héroïne/usagers pourrait également être affinée. Un des objectifs importants est de réussir à mieux couvrir l'ensemble du territoire français, notamment les départements de faible ou forte prise en charge par MSO. Enfin, l'amélioration de la qualité des informations recueillies telles que les données autopsiques et l'exhaustivité et la quantification des substances identifiées (y compris dans les urines) est recherchée.

Michel MALLARET espère que de nouveaux experts (pour compenser les départs en retraite de certains experts) participeront au recueil des données et estime important d'inciter ceux des régions non couvertes à y participer.

Claude MAGNIN s'interroge sur l'usage qui peut être fait de ce travail, dans la mesure où certaines informations sont probablement manquantes : il suppose que la diminution du nombre d'experts entraîne une diminution du nombre de décès rapportés. Le fait que l'Alsace et la Lorraine, qui représentent 7 % du territoire français et où les prescriptions de traitements de substitution aux opiacés (TSO) sont importantes, soit absentes de l'enquête, pénalise la qualité d'utilisation de ses résultats. Il convient donc de relativiser ces chiffres tendant à montrer une amélioration du bon usage des TSO.

Luc DE HARO rejoint la séance.

Claude MAGNIN ajoute que l'augmentation du nombre de décès liés au cannabis se confirme en 2013 probablement parce que la sensibilisation a augmentée. Lorsqu'un décès survient chez des personnes jeunes, les médecins hospitaliers s'enquièrent plus fréquemment d'une consommation de cannabis : le décès survient souvent chez les consommateurs occasionnels présentant des antécédents familiaux cardiologiques. Ce phénomène émergent a des implications sur la communication liée à la réduction des risques associés au cannabis.

Michel MALLARET suppose que ce chiffre est sous-évalué. Par le passé, les toxicologues n'estimaient pas nécessaire d'adresser les cas où seul du THC (delta-9-tétrahydrocannabinol) était détecté dans le sang et les urines, car ils n'étaient pas certains de la relation de cause à effet. Or, le nombre croissant de publications démontrant que la consommation aiguë ou chronique de cannabis peut entraîner des accidents vasculaires cardiaques ou cérébraux les incite de plus en plus à signaler ces cas.

Claude MAGNIN note également une augmentation du nombre de décès par héroïne malgré la baisse du nombre d'experts. Il est donc nécessaire de vérifier s'il s'agit d'un réel retour de l'utilisation de cette substance. Le fait que l'héroïne disponible aujourd'hui soit pure pourrait expliquer cet accroissement. Enfin, il se dit frappé par le nombre croissant de décès par benzodiazépines et demande s'ils sont liés à des problématiques de dépendance ou à des tentatives d'autolyse.

Michel MALLARET rappelle que les cas de suicide sont exclus de l'enquête DRAMES. Les benzodiazépines ont des effets déprimeurs respiratoires qui seront majorés en cas d'association avec des opiacés chez des personnes, souvent pharmacodépendants de plusieurs substances. Il est difficile pour un patient dépendant à la méthadone ou à l'héroïne d'arrêter les benzodiazépines. Ainsi, plusieurs campagnes de sensibilisation ont été lancées sur les risques de co-prescription de ces différentes substances.

Nathalie RICHARD distingue le nombre d'experts participant à DRAMES du nombre de laboratoires. La diminution du premier n'entraîne pas nécessairement la diminution du nombre d'expertises réalisées. L'élément préoccupant est bien l'absence d'expert participant à l'étude DRAMES dans l'Est de la France. L'ANSM devra les relancer cette année. Elle explique que l'Agence passe une convention triennale avec la Compagnie nationale des biologistes et analystes experts (CNBAE), qui sont des toxicologues médico-légaux.

Jean-Michel DELILE souligne la richesse des informations fournies par cette enquête, car les indicateurs de mortalité sont fondamentaux dans la prise en charge des personnes qui usent de substances psychoactives. Ils sont également importants en termes d'effets secondaires des traitements de substitution. Il partage la remarque de Claude Magnin quant à l'analyse difficile des évolutions rapportées par l'enquête au regard de l'évolution des territoires concernés et du nombre d'experts impliqués. Dans la Gironde, un recueil des décès est effectué par des experts de manière quasiment exhaustive, mais faute de crédits, la Cour d'appel de Bordeaux ne confie plus d'analyses toxicologiques et il est probable que les chiffres de 2015 seront en baisse.

Les grandes tendances se confirment. D'une part, les dispositifs qualitatifs rapides tels que TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) en Aquitaine ont relevé une remontée des usages d'héroïne de rue depuis plusieurs années. La hausse de la mortalité par héroïne pourrait donc être un effet différé de cette remontée. D'autre part, l'augmentation de la mortalité directe au cannabis s'ajoute à la mortalité indirecte, importante. Cette notion gagne à être prise en compte dans la communication en matière de prévention et de soins.

Les données relatives aux traitements de substitution ne sont pas surprenantes et restent à un niveau élevé, qui appellent à la vigilance.

Michel MALLARET confirme la nécessité de sensibiliser le Ministère de la Justice à l'importance de ces analyses, qui sont un moyen de déterminer l'impact des politiques de santé publique en France.

Par ailleurs, si le nombre de morts par traitement de substitution aux opiacés semble moins important en France qu'ailleurs, grâce à la buprénorphine, la France n'a pas les moyens de le prouver en raison de lacunes dans les données.

Quant à la « stabilité » de la mortalité liée à la méthadone, elle doit inciter à chercher de manière plus approfondie le statut de ces patients. Dans les pays scandinaves, où l'accessibilité à la méthadone est différente de celle de la France, 4 patients sur 5 qui meurent secondairement à la prise de méthadone alors qu'ils ne sont pas suivis médicalement. Ils l'obtiennent donc via le marché noir. En France, l'anonymat et l'absence de croisement avec les données de l'Assurance maladie ne permettent pas de le savoir.

Il estime enfin que les chiffres sont intéressants lorsqu'ils sont examinés au niveau départemental et ramenés au nombre d'habitants. Une action spécifique est ainsi nécessaire dans les territoires où le nombre de décès est peu élevé, mais où il l'est quand il est rapporté au nombre d'habitants.

Fabrice OLIVET confirme que l'indicateur est difficile à interpréter tant que les informations relatives aux circonstances de décès ne seront pas mieux renseignées. Il donne pour exemple le cas des usagers qui associent de la méthadone et de la buprénorphine, deux substances dont les effets s'inversent.

La courbe des décès attribués au cannabis est en constante progression depuis 2010, alors que le nombre d'usagers de cannabis n'a pas dû beaucoup augmenter. Cette hausse ne peut être attribuée qu'à l'évolution de l'établissement du diagnostic. Il serait intéressant de connaître le type de cannabis consommé, sa forme et la fréquence de consommation. Il ne semble pas que des décès aient été attribués aux cannabinoïdes de synthèse, alors que les usagers considèrent ces derniers comme plus violents et provoquant des effets désagréables plus notables.

Il estime que l'enquête DRAMES n'apporte pas suffisamment d'éléments permettant de mettre en place une réduction des risques.

Enfin, la hausse de la consommation et des décès par héroïne est un « serpent de mer » qui réapparaît régulièrement. Il estime que cette substance a un réservoir de consommateurs habituels et que sa consommation est plutôt stable.

Nathalie RICHARD rappelle que l'enquête DRAMES est intéressante car elle suit l'évolution des décès d'une année sur l'autre et permet d'identifier les substances susceptibles de provoquer des décès chez les usagers de drogue, mais ne permet en aucun cas de dénombrer précisément les décès par surdose en France. De même pour les circonstances de consommation qui ne font pas parti des objectifs de DRAMES.

Bruno MEGARBANE signale que les Etats-Unis rapportent depuis 2011 une augmentation des décès liés à l'héroïne, expliquée par l'introduction de gélules d'oxycodone ne pouvant pas être pilées et qui a ramené un certain nombre d'utilisateurs vers l'héroïne. Un excès de mesure de protection de la population a abouti à l'effet inverse.

Il signale par ailleurs que le service de réanimation de Lariboisière note depuis 6 mois une nette augmentation des intoxications graves à l'ecstasy (MDMA). Il demande si la Commission a eu connaissance de tels phénomènes.

Michel MALLARET confirme la tendance à l'augmentation de cas de surdosages voire de décès au MDMA. Quant à l'augmentation des décès liés à l'héroïne, elle soulève des questions, compte tenu de la stabilisation des décès dus à la méthadone et malgré la constance de l'accès à la méthadone en France. Il partage l'inquiétude de Fabrice Olivet concernant les cannabinoïdes de synthèse, avec lesquels le risque cardiovasculaire est probablement plus élevé qu'avec le THC. L'analyse des cheveux des personnes décédées, avec un financement associé, renseignerait sur l'éventuelle prise d'opioïdes ou de cannabinoïdes. Les patients semblent avoir un usage intermittent des TSO, comme le révèle l'analyse des eaux usées dans le Nord de la France, où la présence de méthadone diminue fortement le week-end, alors que celle des autres substances augmente. Dans ce cadre, le Comité technique des CEIP a demandé l'établissement d'un accord entre la l'Assurance maladie et le Ministère de la Justice afin de pouvoir connaître le jour de décès des personnes recensées dans DRAMES.

Luc DE HARO signale que les toxicologues espagnols sont confrontés à l'utilisation de l'héroïne en deuxième partie de soirée, à la suite de psychostimulants. Cette mode n'est pas encore apparue en France.

Fabrice OLIVET met en garde la Commission sur les comparaisons internationales concernant l'héroïne. La réapparition de la consommation de l'héroïne dans les classes moyennes « blanches » aux Etats-Unis datant de quelques années est confirmée par de nombreuses publications et témoignages. La transposition est délicate en France, dans la mesure où aux Etats-Unis les antalgiques opiacés, prescrits en tant qu'antidouleurs, sont beaucoup détournés. Les renseignements relatifs à la population d'héroïnomanes « purs » (qui consomment de l'héroïne et non des produits de substitution) sont limités, s'agissant d'usagers cachés. Par comparaison, la méthamphétamine, principal problème de consommation aux Etats-Unis, n'a pas percé en France.

Il confirme par ailleurs la remontée de la consommation de MDMA très dosée, mais néanmoins porteuse de dangers potentiels.

Michel MALLARET estime la MDMA peut provoquer des complications dont il faut informer les usagers. Les CEIP ont noté l'arrivée de la méthamphétamine en France, même si sa consommation est très différente de celle constatée aux Etats-Unis.

Laurent MICHEL demande si les experts sont rattachés à un centre de toxicologie qui analyse les décès imputables aux substances psychotropes.

Nathalie RICHARD répond qu'ils appartiennent à des services hospitaliers ou sont experts médicolégaux (sur les listes des Cours d'appel) rattachés à des structures privées. Les expertises demandées par la Justice sont souvent réalisées au sein d'un laboratoire particulier. Elle confirme que l'ANSM prendra contact avec les experts de l'Est de la France.

Par ailleurs, elle estime qu'il est possible d'obtenir une information sur le jour de décès en se rapprochant des experts qui possèdent l'historique des dossiers.

Laurent MICHEL s'enquiert du mécanisme physiopathologique du cannabis et signale la violence et la concentration de certains produits récents rapportée par des patients « slamers ».

Michel MALLARET signale que des cas d'infarctus ou de myocardiopathie peuvent être responsables des décès liés au cannabis (THC). Des phénomènes de vasospasmes sont décrits avec le cannabis fumé, probablement par un effet sur les récepteurs CB1. Le THC participe probablement au décès, mais d'autres substances présentes dans le cannabis peuvent également y prendre part.

Claude MAGNIN estime que le nombre de décès liés aux cannabinoïdes de synthèse sera aussi élevé que celui des décès liés au cannabis lorsque le nombre d'utilisateurs sera équivalent de part et d'autre. La Commission pourrait émettre le souhait de donner à l'enquête DRAMES les moyens d'apporter des informations fiables sur lesquelles s'appuyer.

Michel MALLARET considère que la Commission pourrait également souhaiter que l'interaction entre les Ministères de la Santé et de la Justice soit renforcée afin de favoriser les analyses toxicologiques par les experts, d'avoir une meilleure visibilité de la mortalité et de définir des actions efficaces de réduction des risques et de prévention de ces décès. L'Europe examine attentivement les données françaises.

Nathalie RICHARD confirme que l'ANSM peut se rapprocher du Ministère de la Justice et indique que lors de la mise en place de DRAMES, l'Agence avait initié un travail avec la MILDT (mission interministérielle de lutte contre les drogues et les toxicomanies devenue MILDECA, mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives) et le Ministère de la Justice. Ce dernier avait précisé qu'il ne s'opposait pas à la mise en place d'études avec une part de levée de l'anonymat, mais qu'il ne participerait pas à leur financement. Elle ajoute toutefois qu'en raison de restrictions budgétaires, le Ministère de la Justice souhaite diminuer le nombre d'expertises réalisées.

Elle confirme par ailleurs que le détournement des médicaments antalgiques aux Etats-Unis n'a pas la même ampleur que celui constaté en France.

Marie-Anne COURNÉ confirme que les Etats-Unis sont confrontés à une « épidémie » d'overdoses par antalgiques opiacés et ont mis en place des plans d'actions qui s'accompagnent d'une réémergence des décès par héroïne.

Michel MALLARET conclut en indiquant qu'il est nécessaire de poursuivre l'enquête DRAMES en essayant de mieux la documenter et notamment par une plus forte incitation des experts.

2 Approbation du compte rendu de la séance du 16 décembre 2014 (Avis)

Claude MAGNIN regrette que le compte rendu laisse supposer en page 6 qu'il défend les médecins généralistes grands prescripteurs de benzodiazépines, ce qui n'est pas le cas. Ses propos soulignaient la difficulté et la complexité de la prescription de benzodiazépines amenant une surconsommation. Certains médecins hospitaliers, psychiatres ou gériatres sont des cautions scientifiques pour la médecine générale qui s'appuie souvent sur leurs préconisations. Il ne demande pas à modifier le compte rendu, mais souhaite apporter cette précision.

Le compte rendu de la séance du 16 décembre 2014 est adopté à l'unanimité¹.

¹ 8 Voix pour : Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET.

Nathalie RICHARD informe la Commission que l'Agence rencontrera au mois de mars les différentes catégories de professionnels de santé (spécialistes, pharmaciens, généralistes, gériatres, ordres et académies) sur le sujet des benzodiazépines.

3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

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

4 Suite des dossiers thématiques

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

4.1.1 Les antinaupathiques :

4.1.1.1 Résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance et suites à donner (Information)

Un évaluateur de l'ANSM indique que Nautamine® (diphénhydramine ou DPH), Mercalm® et Nausicalm® (dimenhydrinate ou DMH) sont indiqués dans la prévention et le traitement du mal des transports. Nausicalm® possède une indication supplémentaire dans le traitement symptomatique de courte durée des nausées et vomissements non accompagnés de fièvre. Ces spécialités ne sont pas soumises à une prescription médicale obligatoire. Nausicalm® et Mercalm® sont inscrites sur la liste des médicaments en accès libre à l'officine.

Outre leur propriété antihistaminique (effet sédatif), ils possèdent des propriétés adrénolytique (effet sédatif et hémodynamique) et anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques.

En janvier 2014, le laboratoire a soumis une demande d'ajout d'une mise en garde dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Nautamine® sur le faible risque d'abus et de dépendance. Plusieurs cas d'abus ayant été rapportés dans le PSUR et auprès des CEIP après interrogation du réseau d'addictovigilance une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance de la DPH et du DMH a été ouverte en juillet 2014.

De janvier 2003 à mai 2014, aucun cas d'abus ou de dépendance n'a été rapporté dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), 6 cas ont été rapportés au laboratoire et 59 cas au réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Ces derniers concernent Mercalm® dans 35 cas, Nautamine® dans 12 cas, Nausicalm® dans 4 cas et une association de ces substances dans 4 cas. Les sujets (majoritairement des hommes) présentaient dans 41 % des cas des antécédents ou des troubles liés à l'utilisation d'une substance psychoactive. La voie d'administration est toujours orale.

Le motif de notification était une surconsommation possible ou probable (25 cas), un abus (21 cas), une dépendance (11 cas), un mésusage (4 cas) et un syndrome de sevrage (1 cas). L'ancienneté de la consommation, connue dans 6 cas, allait de 6 mois à 20 ans. Dix cas graves ont été rapportés dont 1 décès de cause inconnue.

Plusieurs signalements sont rapportés par les enquêtes OPPIDUM (13), OPEMA (2), OSIAP (1) et DRAMES (1).

Par ailleurs, 4 cas de soumission chimique sont rapportés. La base de données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) rapporte également plusieurs cas d'abus et de dépendance en Europe et sur le continent américain. Plusieurs publications font état des propriétés renforçatrices chez l'animal ou décrivent des cas d'abus et de dépendance impliquant ces substances.

4.1.1.2 Suites à donner (Avis)

L'avis de la Commission est sollicité sur les questions suivantes :

- Considérant que le risque d'abus est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Nautamine®, êtes-vous favorables à l'ajout de cette mention dans les RCP des spécialités à base de dimenhydrinate afin d'harmoniser les RCP des antinaupathiques ?
- Etes-vous favorables à la radiation des spécialités à base de diphenhydramine et dimenhydrinate utilisées en tant qu'antinaupathique de la liste des médicaments en accès direct à l'officine ?
- Une mise en garde destinée aux pharmaciens sur l'abus de ces spécialités doit-elle être réalisée ?

Michel MALLARET considère que ces notifications d'abus et de dépendance liées à ces antihistaminiques sont la partie émergée de l'iceberg dans la mesure où ces cas ne sont pas vus par les médecins, faute de prescription obligatoire. Ils sont le plus fréquemment signalés par les pharmaciens lorsque les patients achètent régulièrement ces substances. Aucune augmentation de fréquence de complications n'est rapportée. Actuellement, ces produits sont disponibles au-delà du comptoir : ces éléments sont autant d'arguments visant à sensibiliser les pharmaciens à ce problème.

Claude MAGNIN s'enquiert de la réelle efficacité de ces thérapeutiques *versus* les autres antihistaminiques prescrits par les médecins et demande s'il ne s'agit pas plutôt d'un effet placebo. Il note que les 59 cas signalés portent sur 11,5 ans, ce qui semble limiter l'intensité du problème. Il conviendrait d'harmoniser les RCP de ces deux classes de médicaments, sans préconiser de prescription médicale obligatoire, mais en sensibilisant les pharmaciens à la délivrance de ces produits. Il demande enfin s'ils font l'objet de publicité commerciale grand public.

L'évaluateur répond que la publicité commerciale est possible à partir du moment où ils sont en prescription médicale facultative (PMF).

Michel MALLARET précise que la consommation de ces produits pourrait être considérée comme mineure au regard du faible nombre de notifications, mais rappelle la sous-notification avérée en pharmacovigilance et en dépendance. Par ailleurs, les cas de soumission chimique sont inquiétants. Enfin, les données relatives à l'efficacité thérapeutique de ces produits sont anciennes et difficiles à vérifier.

Nathalie RICHARD doute que ces médicaments figurent sur les actuelles listes de révision du rapport B/R, car ils ne sont pas prioritaires. Un médicament peut remonter dans la liste en cas de signalement d'un risque important : la liste est régulièrement révisée sur ces informations. Le signal donné ne semble pas être majeur et peut être discuté avec les services en charge du dossier.

Mireille BECCHIO considère qu'il serait nécessaire d'examiner leur Service médical rendu (SMR). Le renforcement de la mise en garde aux pharmaciens et leur incitation à la déclaration est une bonne démarche. Elle estime que le fait de placer ces produits derrière le comptoir permettra aux pharmaciens de contrôler le nombre de boîtes délivrées au patient.

Michel MALLARET en convient, même si le patient peut se rendre dans plusieurs pharmacies. Ces médicaments n'étant pas remboursés, aucune information n'est disponible auprès de l'Assurance maladie.

Laurent MICHEL doute que ces médicaments apparaissent de manière habituelle dans les statistiques d'usage de substances psychoactives. A titre personnel, il confirme la bonne efficacité thérapeutique de ces produits dans le mal des transports.

L'évaluateur précise que les notifications spontanées et les cas relevés dans OPPIDUM sont stables au cours des 11 années d'étude. Les nouveautés concernent les cas de soumission chimique et l'utilisation de ces substances en association.

Michel MALLARET suppose que l'augmentation de leur usage pourrait être liée à une moindre accessibilité des substances aux effets hallucinogènes ou psychostimulants plus importants. A ce jour, leur consommation est encore en bruit de fond et leur passage « derrière le comptoir » relève d'une bonne démarche.

Le Président met au vote les projets d'avis.

Premier avis :

*Considérant le risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné des médicaments contenant de la diphenhydramine et du dimenhydrinate,
Considérant les cas d'abus et d'usage détourné rapportés avec des médicaments contenant de la diphenhydramine et du dimenhydrinate,
Considérant la mise en garde sur le risque d'abus mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité Nautamine®,
Considérant le besoin d'harmonisation des RCP des antinaupathiques,*

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité², un avis favorable à l'ajout de la mise en garde sur les risques d'abus dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de dimenhydrinate (Nausicalm® et Mercalm®).

Deuxième avis :

*Considérant le risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné des médicaments contenant de la diphenhydramine et du dimenhydrinate,
Considérant les cas d'abus et d'usage détourné rapportés avec des médicaments contenant de la diphenhydramine et du dimenhydrinate,*

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 7 voix pour et 1 voix contre³, un avis favorable à la radiation de la liste des médicaments en accès direct à l'officine des spécialités à base de diphenhydramine et de dimenhydrinate, utilisées en tant qu'antinaupathique.

Fabrice OLIVET justifie son opposition par le fait que cette utilisation détournée, assez ancienne, n'est pas fréquente chez les usagers de drogue. Il doute fortement de l'utilisation de ces produits comme substitution à la cocaïne, dans la mesure où les effets produits et les motivations recherchées sont très différents.

Troisième avis :

*Considérant le risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné des médicaments contenant de la diphenhydramine et du dimenhydrinate,
Considérant les cas d'abus et d'usage détourné rapportés avec des médicaments contenant de la diphenhydramine et du dimenhydrinate,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité⁴, un avis favorable à la réalisation d'une mise en garde des pharmaciens sur l'abus des spécialités à base de diphenhydramine et de dimenhydrinate.*

Nathalie RICHARD ajoute que l'obligation de notification aux CPRV ou aux CEIP est systématiquement rappelée.

² 8 voix pour : Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET.

³ 7 voix pour : Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, et Laurent MICHEL.

1 voix contre : Fabrice OLIVET

⁴ Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET

4.2 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses

4.2.1 Mise en place d'un programme de distribution de naloxone en France pour réduire le risque de décès par overdose aux opiacés chez les usagers de drogues (Avis)

Historique en France

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que le programme de distribution de la naloxone en France a reçu un avis favorable de la Commission addiction de la Direction générale de la santé (DGS) le 26 novembre 2008.

Une revue de la littérature avait été nécessaire pour répondre à plusieurs questions. Tout d'abord l'introduction de kits de naloxone n'a pas provoqué d'augmentation de consommation de drogue (pas d'incitation à la consommation, sous prétexte qu'il était proposé un antidote), bien au contraire, ces campagnes ont permis de sensibiliser les usagers de drogues aux risques de l'usage d'opiacés et ont ainsi entraîné une diminution de la fréquence des injections lorsque les usagers étaient inclus dans un programme. On ne constate pas non plus de récurrence de la dépression respiratoire suite à l'injection de naloxone (la demi-vie d'élimination de la naloxone est plus courte que celle des opiacés utilisés). La naloxone n'entraîne qu'un nombre limité de syndromes de sevrage, et malgré celle-ci, les appels aux services d'urgences restent faibles, par peur d'une répression judiciaire. Ainsi, la Commission des Stupéfiants et Psychotropes (Afssaps) a rendu en janvier 2009 un avis favorable afin de mettre en place un protocole expérimental permettant d'étudier l'intérêt d'un tel programme en termes d'efficacité et de sécurité. Il restait à définir si la naloxone devait être accessible sur prescription médicale ou non et si la notion d'usagers relais présentait un intérêt dans la formation à son utilisation. L'accent devait également être mis sur l'éducation sanitaire et la sensibilisation des usagers. Il restait également à définir une forme adaptée pour une utilisation de la naloxone hors du cadre médical (seringues pré-remplies ou kits d'injection).

Recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recense environ 70 000 décès par overdose aux opiacés dans le monde, qui se déroulent majoritairement en présence de témoin. La naloxone, l'antidote aux overdoses aux opiacées, est disponible sur prescription médicale dans la majorité des pays. Plusieurs programmes de distribution existent dans le monde (USA et Europe essentiellement) et tous incluent une formation aux premiers soins et à l'administration de naloxone. Basées sur une large revue de la littérature, l'OMS a produit 4 recommandations.

- *Améliorer l'accès à la naloxone des personnes susceptibles d'être témoins d'une overdose pour leur permettre de la prendre en charge en situation d'urgence*

Cette recommandation est forte malgré un faible niveau de preuves recueillies dans la littérature. L'OMS relève l'existence de certaines barrières légales pour la distribution de naloxone à des personnes pouvant être témoins. En plus de l'administration de naloxone, il convient de pratiquer une ventilation et de dégager les voies respiratoires, gestes appris dans le cadre d'une formation. Les personnes pouvant être victimes d'overdoses et les personnes témoins peuvent varier selon le contexte. L'accès à la naloxone implique que son prix reste abordable.

- *La naloxone est efficace en intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), sous-cutanée (SC) et par voie intranasale (IN)*

Cette recommandation ne sera effective que lorsqu'une évaluation plus approfondie aura été effectuée, ainsi elle a un faible niveau de preuves recueillies dans la littérature. Aucune évaluation de la facilité d'emploi des différentes formes disponibles n'a été réalisée. L'OMS considère que la voie intraveineuse est efficace et appropriée seulement dans un contexte médical et que la voie parentérale nécessite du matériel d'injection stérile. La capacité de résorption de la muqueuse nasale est limitée et nécessite des formulations plus concentrées en naloxone. La voie nasale n'est pour l'instant pas commercialisée et le prix orientera les recommandations vers une voie ou une autre selon le contexte.

- *En cas de suspicion de surdosage aux opiacés, les intervenants doivent se concentrer sur la libération des voies aériennes, la ventilation et l'administration de naloxone*

Cette recommandation est forte malgré un faible niveau de preuves recueillies dans la littérature. L'OMS considère que la ventilation est une priorité du fait de l'arrêt respiratoire lors d'une overdose et qu'il est

nécessaire de stimuler et vérifier les voies aériennes et la respiration. Si aucun signe de vie n'est détecté, il convient de pratiquer des compressions thoraciques.

L'évaluateur poursuit sa présentation.

- *Après le succès de la réanimation suite à l'administration de la naloxone, le niveau de conscience et la ventilation doivent être surveillés*

Cette recommandation est forte malgré un faible niveau de preuves recueillies dans la littérature. L'OMS attire l'attention sur les opiacés à longue demi-vie et préconise une période d'observation d'au moins 2 heures suite à l'administration de naloxone. Une ré-administration de naloxone reste possible.

Programmes européens

Le plus récent a été initié en Norvège en juin 2014 et utilise la naloxone par voie nasale à partir d'une seringue pré-remplie et d'un dispositif médical (DM). Le programme le plus développé est appliqué en Ecosse depuis 2010 et permet d'observer une diminution de la mortalité chez les détenus à la sortie de prison à qui des kits d'injection IM de naloxone ont été distribués. Les facteurs de réussite de ces différents programmes reposent sur un soutien gouvernemental, la non limitation à la seule prescription individuelle, la mise en place de la distribution de kits dans des centres de réduction des risques ou auprès de groupes d'utilisateurs, accompagnée de sessions de formation brèves et gratuites. On note toutefois quelques obstacles, à commencer par des problèmes de financement des programmes, l'augmentation constatée du coût des kits de soins et la difficulté de prise de rendez-vous avec les utilisateurs en vue de la formation.

Spécialités disponibles dans le monde

La forme la plus répandue est celle des ampoules injectables avec deux dosages disponibles. En France, cette forme nécessite une prescription médicale obligatoire, mais n'est pas inscrite au remboursement. Elle est commercialisée en boîtes de 10 ampoules. Les seringues préremplies sont disponibles au Royaume-Uni et aux Etats-Unis pour la voie IM. La Food and Drug Administration (FDA) a récemment autorisé un auto-injecteur par voie SC avec assistance vocale. Aucune forme pour la voie IN avec AMM n'existe à ce jour, mais la Norvège importe la seringue pré-remplie anglaise pour son programme par voie IN. Différents programmes nord-américains utilisent également la forme de seringue pré-remplie à laquelle un DM est ajouté pour permettre l'administration par IN.

Quel programme de mise à disposition de naloxone en France ?

Trois scénarii ont été envisagés.

- *La mise à disposition d'ampoules injectables*

Ces ampoules pourraient être disponibles sur prescription médicale ville/hôpital avec une délivrance en ville. Il pourrait être demandé aux laboratoires de commercialiser des boîtes de 1 ou 2 ampoules. Une prescription médicale ville/hôpital avec une délivrance en pharmacie à usage intérieur (PUI) pourrait être envisagée si la naloxone est inscrite sur la liste des rétrocessions. La PUI pourrait également constituer un kit avec ajout de seringues et d'aiguilles. Enfin, la troisième possibilité est une prescription et une délivrance en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) en ajoutant la naloxone à leur dotation, et constitution de kits avec seringues et aiguilles. La question de la formation des personnes à qui les kits seraient remis reste posée.

- *La mise à disposition de seringues préremplies*

Aucune AMM n'existe en France pour cette forme. Le premier cadre réglementaire envisageable est celui d'une ATU de cohorte sur demande du laboratoire avec un engagement à aller vers l'AMM. Cette ATU s'accompagne d'une prescription hospitalière et d'une délivrance hospitalière ou en CSAPA. Le second cadre réglementaire est celui de la recherche biomédicale, avec une prescription par des médecins investigateurs et une délivrance par la PUI ou le CSAPA.

- *La mise à disposition d'une forme pour administration par voie nasale*

Aucune spécialité de ce type ne possède d'AMM à ce jour mais un DM est disponible. Le premier cadre réglementaire envisageable est la RTU, via une prescription médicale ville/hôpital avec une délivrance en officine et/ou en PUI (si la naloxone est inscrite sur la liste de rétrocession) et l'ajout du DM permettant l'administration par voie nasale. La prescription et délivrance en CSAPA, impliquant une dotation adéquate, peut également être envisagée. La recherche biomédicale est le deuxième cadre réglementaire envisageable,

avec une prescription par les médecins investigateurs, une délivrance par une PUI/CSAPA et un reconditionnement avec le DM.

- *Une mesure supplémentaire permettrait de faciliter une distribution plus large : L'exonération de la liste I des substances vénéneuse.*

Cela permettrait un accès large, facile et direct dans toutes officines, par l'utilisateur ou par des tiers. Pour mettre cette exonération en œuvre, il serait nécessaire de démontrer l'absence de risque direct ou indirect pour la santé, en cas de recours au médicament sans l'intervention d'un médecin. Cette exonération pourrait se faire sous une forme pharmaceutique et une voie d'administration donnée et pour une quantité maximale de substance par unité de prise et /ou une quantité totale délivrée au public. Elle pourrait également valoir pendant une durée de traitement très brève. Sa principale conséquence serait une absence de prescription médicale, la naloxone restant un médicament et faisant partie du monopole pharmaceutique.

Comité technique des CEIP du 22 janvier 2015

Le Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) a rendu un avis favorable à une mise à disposition d'ampoules injectables dans le cadre d'un programme national, auprès des CSAPA et des PUI rattachées à un établissement pénitentiaire pour les détenus à leur sortie de prison. Il souhaite également qu'une démarche soit entreprise auprès des laboratoires afin qu'ils commercialisent des conditionnements de 1 ou 2 ampoules et qu'ils déposent un dossier auprès de la Commission de transparence de l'HAS en vue d'une inscription sur la liste des médicaments remboursables. Le Comité technique souhaite également la mise à disposition de plaquettes d'information et d'une notice ainsi qu'une évaluation de l'exonération de la liste I afin de s'affranchir de la prescription médicale. Il recommande que 2 CEIP assurent le suivi et l'évaluation du programme.

Questions posées à la Commission

L'avis de la Commission est requis sur les questions suivantes :

- La voie nasale est-elle la voie d'administration à privilégier pour l'administration de la naloxone par les usagers de drogues et les tiers pour prévenir les overdoses mortelles aux opiacés ?
- La voie injectable peut-elle être retenue pour une mise à disposition rapide de la naloxone auprès des usagers de drogues et des tiers ?
- La mise à disposition rapide de la naloxone pour les détenus à leur sortie de prison ainsi qu'auprès des usagers après un sevrage doit-elle être la priorité ?
- Autres propositions ?

Michel MALLARET souligne le rôle moteur de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) dans ce dossier, avant même la saisie du dossier par la DGS. Ce dossier est complexe sur les plans réglementaires et de remboursement, mais ne doit pas prendre davantage de retard qu'il ne l'a déjà fait, car il est nécessaire d'avancer sur tous les fronts afin d'améliorer l'accessibilité à la naloxone. L'objectif est d'aller au-delà des CSAPA et des détenus récemment libérés, car les usagers d'opiacés par IV et présentant des dépressions respiratoires sont davantage vus en Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques (CAARUD) que dans les autres structures.

Jean-Michel DELILE confirme que la précédente Commission était unanime pour soutenir une dynamique visant à mettre cet outil majeur de réduction des risques à disposition des usagers. Malgré le retard pris sur ce dossier, les documents publiés par l'OMS et l'expérience américaine des programmes développés pour lutter contre la progression des overdoses dues aux médicaments antalgiques opioïdes, ont fortement renforcé le besoin de mise en place de cet outil.

Il soutient fortement la nécessité d'étendre la mise à disposition de ce dispositif aux CAARUD. La population des personnes sortant de prison est à haut risque et reste prioritaire. La diffusion de la naloxone est limitée, y compris dans le cadre réglementaire actuel, par son prix très élevé. Une réflexion doit être menée pour la rendre plus accessible.

Mireille BECCHIO insiste sur la nécessité d'une baisse du prix et d'une bonne diffusion de la formation aux premiers secours, qui affiche un important retard en France. Concernant le risque potentiel d'infection en cas de large diffusion au public, elle suggère de demander au laboratoire de préparer des seringues auto-injectables présentant moins de risques liés à la manipulation.

Fabrice OLIVET confirme l'efficacité avérée du procédé, mais insiste sur les populations cibles et les conditions de survenue d'une overdose. Les pays dans lesquels les programmes fonctionnent, comme l'Ecosse, ont entièrement repensé leur processus d'assistance et de communication autour des overdoses. Les personnes sortant de prison ou de cure sont à cibler, ainsi que celles impliquées dans des groupes d'entraide, car la diffusion communautaire est la plus efficace. La famille n'est pas forcément la cible la plus prioritaire, car **la consommation de drogue se fait plus souvent avec ou à proximité d'un autre usager que dans le périmètre de la famille**. Le premier réflexe n'est toutefois pas forcément de porter secours, par crainte de la police. Par ailleurs, le fait de donner un kit aux personnes sortant de prison ou de cure peut être interprété comme un manque de confiance.

Michel MALLARET estime que la France peut réussir à faire passer ces messages auprès des communautés d'usagers. Les décès surviennent davantage au domicile ou dans les squats que dans les hôpitaux. Il est donc nécessaire d'informer les usagers eux-mêmes et de les inciter à communiquer auprès de leur entourage. La communication même peut avoir un effet dissuasif sur la consommation. Une grande campagne d'information et de formation est nécessaire.

Luc DE HARO se dit scandalisé par le fait qu'une molécule aussi ancienne soit toujours aussi onéreuse. Il serait donc hautement souhaitable de demander au laboratoire de diminuer ses prix.

Marie-Anne COURNÉ rappelle que la naloxone, agréé aux collectivités, est prise en charge pour les établissements de santé en France. Les formes disponibles en ville ne sont pas inscrites au remboursement, ce qui a pour conséquence de permettre un prix libre. En Norvège, le kit (une seringue pré-remplie sur laquelle est ajoutée un DM intranasal) coûte 20 euros.

Michel MALLARET demande si la question du remboursement pourrait être traitée rapidement, permettant ainsi de diminuer le prix du produit.

Marie-Anne COURNÉ rappelle que la question du remboursement est gérée par l'HAS et le CEPS, via des négociations entre l'Etat et le laboratoire.

Nathalie RICHARD considère que la Commission de transparence pourrait examiner le SMR de la naloxone à la demande du laboratoire.

Claude MAGNIN considère que la voie injectable pourrait être rapidement mise à disposition. La mise en place de la voie nasale serait plus longue, faute d'AMM européenne. Rien n'empêche d'instruire un dossier de demande d'AMM en France pour cette forme.

Nathalie RICHARD assure qu'il est tout à fait possible d'agir sur plusieurs fronts, sachant que cette réflexion est parallèlement menée par la DGS.

Claude MAGNIN considère que le premier risque de surdose mortelle en France est lié à la méthadone et non à l'héroïne. S'il faut tenir compte des publics invisibles, il faut également être conscient du fait qu'une bonne partie des patients décédant d'overdose de méthadone sont déjà dans le circuit de soins. La provenance de méthadone utilisée dans le cadre des overdoses mortelles ne peut pas être identifiée. Une démarche doit être construite autour de la méthadone, du risque d'overdose, de l'utilisation de naloxone, tant dans les CSAPA que dans les CAARUD et chez les médecins prescripteurs.

Laurent MICHEL cite l'expérience vietnamienne de l'auto-support, où l'hôpital fait appel aux usagers pour lever les overdoses avec une grande efficacité. Il demande quel est le prix moyen observé en pharmacie et comment serait évalué le SMR de la naloxone. Il semble qu'aucune étude n'entre dans les critères permettant de l'évaluer.

Marie-Anne COURNÉ annonce un prix de 80 à 100 euros pour 10 ampoules.

Nathalie RICHARD indique que l'évaluation du SMR, qui doit être une demande du laboratoire, est du ressort de la Commission de la transparence de l'HAS. Quelques données émanent des études cliniques.

Marie-Anne COURNÉ rappelle que la naloxone a reçu l'agrément collectivité. Le laboratoire a peut-être sciemment refusé de demander une inscription sur la liste des médicaments remboursables. L'OMS n'a retenu qu'un petit nombre d'études pour leur méthodologie, mais ses recommandations sont néanmoins fortes, en dehors de la voie d'administration, nuancée au regard du prix. La forme retenue doit être peu coûteuse pour rencontrer le succès.

Nathalie RICHARD ajoute qu'il n'est pas illogique que la naloxone soit agréée aux collectivités, s'agissant à la base d'un produit de réanimation. La réflexion relative à son remboursement mérite d'être revue par la HAS et le laboratoire.

Michel MALLARET considère que la proposition consistant « à privilégier la voie nasale » est ambiguë, car elle risquerait d'aboutir à un ralentissement du processus et à des effets pervers en bloquant les autres formes. Il suggère plutôt d'écrire « à envisager ou à proposer afin que cette forme soit accessible dans un proche avenir ».

Nathalie RICHARD estime que plusieurs solutions peuvent être mises en place. Rien n'empêche, avant la mise sur le marché d'une forme adaptée à la voie nasale, de mettre en place d'autres solutions.

Claude MAGNIN suggère de supprimer la première question et de passer directement à la seconde « la voie injectable peut-elle être retenue pour une mise à disposition rapide de la naloxone auprès des usagers et des tiers » en ajoutant « en attendant l'arrivée de la naloxone par voie nasale ».

Michel MALLARET considère qu'il est préférable de différencier les deux points, afin de passer clairement le message. Il confirme que l'ordre dans lequel les questions sont posées a son importance et estime qu'il convient de commencer par la voie injectable. Il considère par ailleurs qu'il est nécessaire d'impliquer davantage les professionnels de santé dans la formation, afin qu'ils soient davantage moteur dans ce domaine.

Fabrice OLIVET rappelle que la forte médicalisation de la communication en France est un frein à la diffusion de la naloxone. Aux USA, pourtant très répressifs en matière de drogue, la diffusion de la naloxone est meilleure car elle repose sur un fonctionnement communautaire. Même si le personnel soignant ou les médecins disposent de naloxone, ils sont rarement présents au moment de l'overdose.

Michel MALLARET confirme que le principal message est le suivant : la naloxone doit être largement accessible aux usagers.

Il est nécessaire de bien informer les médecins que la naloxone prévient la mortalité chez les usagers de drogue. Il faudra répondre très clairement aux objections soulevées sur le fait que la distribution de naloxone pourrait augmenter la consommation d'héroïne ou de méthadone. Le risque de rebond de dépression respiratoire après l'effet de la naloxone ne pourra pas être occulté.

Nathalie RICHARD ajoute que tous les programmes par voie injectable mis en place aux USA ont diminué les injections et les risques, sans inciter les usagers à davantage utiliser les drogues.

Mireille BECCHIO considère qu'il est nécessaire d'associer les pharmaciens à l'information et la formation. Les médecins sont frileux pour soigner les patients toxicomanes et il serait bon de renforcer leur formation sur le sujet, au titre des « autres propositions ». Il est également important d'expliquer les bénéfices de l'accessibilité à la naloxone aux médecins opposés à cette démarche, afin qu'il ne la dévalue pas aux yeux de leurs patients usagers de drogue.

Jean-Michel DELILE suggère d'ajouter au public cible visé les équipes mobiles de CAARUD qui se rendent dans les squats et dans les festivals.

Mireille BECCHIO y ajoute également les équipes du 115, qui prennent souvent en charge l'aide aux patients usagers de drogue en province.

Marie-Anne COURNÉ rappelle que la naloxone n'est actuellement disponible que sur prescription médicale. Pour obtenir une diffusion la plus large possible, un certain nombre d'étapes doivent être franchies. Le fait de lever la prescription médicale ne permettra pas nécessairement d'obtenir la large diffusion souhaitée. Même en cas d'exonération, la naloxone est un médicament sous monopole pharmaceutique qui doit être distribué par les pharmacies ou par les médecins de certaines structures. Certaines modifications devront donc être apportées par la DGS afin de permettre aux CAARUD de prendre en compte la distribution de naloxone par des équipes ni médicales ni pharmaceutiques.

Nathalie RICHARD estime que les détenus sortant de prison peuvent bénéficier d'une prescription médicale par le médecin de la prison et se faire délivrer des ampoules de naloxone dès leur sortie. Cette démarche est immédiatement faisable, sans modification réglementaire. Il ne sera pas possible d'obtenir en même temps toutes les solutions visant à toucher un large public.

Michel MALLARET estime que si le médicament était peu onéreux et remboursable, les médecins pourraient d'ores et déjà le prescrire à leurs patients usagers de drogue ou sous méthadone ou buprénorphine.

Luc DE HARO signale que si la naloxone n'est plus soumise à prescription, elle ne sera plus remboursée.

Marie-Anne COURNÉ confirme que même si le médicament n'a pas de prescription obligatoire, le remboursement est toujours soumis à prescription. Un système identique à celui appliqué pour le matériel de réduction des risques, qui n'est pas faisable actuellement, pourrait être envisagé par exemple en prévoyant que les CAARUD aient accès à certains médicaments pour la réduction des risques.

Nathalie RICHARD estime qu'une large mise à disposition de la naloxone doit relever d'une volonté politique.

Jean-Michel DELILE considère qu'il serait intéressant d'avancer dans l'idée d'une dotation confiée aux établissements médicaux-sociaux.

Michel MALLARET met au vote les projets d'avis.

Considérant la nécessité de mettre à disposition rapidement la naloxone auprès des usagers de drogue et des tiers dans le cadre d'un programme, pour prévenir les overdoses mortelles aux opiacés

Premier avis :

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité⁵, un avis favorable à ce que la voie injectable soit retenue pour l'administration de la naloxone.

Deuxième avis :

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité⁶, un avis favorable à ce que la voie nasale soit envisagée pour l'administration de la naloxone par les usagers de drogues et les tiers.

Troisième avis :

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité⁷, un avis favorable à ce que la mise à disposition de la naloxone pour les détenus à leur sortie de prison ainsi qu'auprès des usagers après un sevrage aux opiacés, soit une priorité

Michel MALLARET rappelle que les débats ont fait apparaître la nécessité de mettre en place un programme de formation pour les usagers, leur entourage et les professionnels de santé. La question du prix et du remboursement ne doivent pas être une limitation à l'accès à la naloxone.

Les membres étant d'accord avec ses propositions, le Président met au vote.

Quatrième avis :

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite à l'unanimité⁸, que :

- *les usagers et leur entourage ainsi que les professionnels de santé suivent une formation à l'utilisation de la naloxone ;*
- *le prix ne soit pas une limitation à l'accès de la naloxone.*

Fabrice OLIVET demande s'il ne serait pas pertinent de recommander une sortie de la naloxone de l'obligation de prescription, celle-ci pouvant être un obstacle à sa diffusion.

Michel MALLARET rappelle que l'objectif premier est de la rendre accessible. Toute modification réglementaire ne doit pas avoir des effets pervers.

5 Questions diverses

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16h20.

⁵ 8 voix pour : Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET

⁶ 8 voix pour : Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET

⁷ 8 voix pour : Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET

⁸ 8 voix pour : Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL et Fabrice OLIVET