



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Département de la Surveillance des risques, du Bon usage
et de l'Information sur les médicaments
Unité Stupéfiants et Psychotropes

Saint-Denis, le

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 79^{ème} réunion du 17 avril 2008
Adopté le 12 juin 2008*

1. LISTE DES PARTICIPANTS	2
2. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 21 FÉVRIER 2008	3
4. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE DE PHARMACODÉPENDANCE DES MÉDICAMENTS À BASE D'ÉPHÉDRINE OU DE PSEUDOÉPHÉDRINE. PROPOSITION DE MESURES.	4
5. EXAMEN DE LA DEMANDE D'UTILISATION DE BUTORPHANOL EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE AMBULATOIRE	9
6. ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS DE DÉCÈS ET D'INTOXICATIONS VOLONTAIRES OU ACCIDENTELLES LIÉS À LA CONSOMMATION DE MÉTHADONE EN 2006 ET 2007	13
7. QUESTIONS DIVERSES	18

1. LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme ARENS-RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

Mme JEANFRANCOIS, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,

Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur Général des Entreprises,

M. JULIEN, représentant la Directrice des Sports,

Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,

M. GENY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

M. LAHAIE, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GUILLEMER, représentant Madame la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance.

M. MALLARET, Président,

M. BEAUVÉRIE, M. BINDER, Mme COLIN (suppléante de M. KRAKOWSKI), M. DELILE, M. KAMMERER (suppléant de Mme GERBAUD), M. GOULLE, Mme JOLLIET, Mme LAPEYRE-MESTRE, M. LAQUEILLE, M. POLOMENI, M. QUESTEL, Mme SIBENALER, M. THIRION, Mme DJEZZAR,

M. BEAUGRAND,

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 4 : Mme CALLENS (Afssaps)

Dans le cadre du point 5 : Mme PEYRIERE (CEIP de Montpellier),

Mme DELEAU (Afssaps)

Les représentants des laboratoires suivants commercialisant en France les médicaments à base d'éphédrine ou de pseudoéphédrine :

Aguettant,
Glaxosmithkline Santé Grand Public
Glaxosmithkline Pharma,
Mc Neil Santé Grand Public,
Reckitt Benckiser Healthcare,
Sandoz,
Sanofi Aventis France,
Schering Plough,
Urgo Soins Santé,
Wyeth Santé Familiale

Dans le cadre du point 7 : Mme CARDONA Afssaps

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

Mme COURNÉ, M. LUCAS, Mme MESSINA.

ÉTAIENT EXCUSÉS

Mme GATIGNOL, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-président de la Commission nationale de pharmacovigilance.

M. PRISSE, représentant le Directeur Général de la Santé,

Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action sociale,

M. DALLY, M. LAGIER, M. PEPIN, Mme THÉVENOT, M. PORTAL

2. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des membres et experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 avril 2008.

3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 21 FÉVRIER 2008

Le compte-rendu de la réunion du 21 février 2008 est adopté sans modification à l'unanimité des membres présents.

4. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE DE PHARMACODÉPENDANCE DES MÉDICAMENTS À BASE D'ÉPHÉDRINE OU DE PSEUDOÉPHÉDRINE. PROPOSITION DE MESURES.

La méthamphétamine figure au tableau II de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. En France, elle est inscrite sur la liste des stupéfiants. La méthamphétamine peut être synthétisée à partir de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine qui sont deux précurseurs inscrits au Tableau I de la Convention des Nations Unies de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de psychotropes. Ils sont également contenus dans des médicaments.

Depuis quelques années, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) a constaté une progression du trafic et de l'abus de méthamphétamine aux Etats-Unis, au Canada et en Asie du Sud et de l'Est où sont implantés des laboratoires clandestins de fabrication de méthamphétamine. Le rapport 2007 de l'OICS signale également l'utilisation de pays africains comme point de transbordement pour l'usage détourné de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine.

En Europe, l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) rapporte un niveau de consommation de méthamphétamine limité par rapport à ceux rapportés en Amérique du Nord et en Asie, et concentré à quelques pays d'Europe de l'Est où des laboratoires clandestins ont été démantelés.

L'importance de la consommation de méthamphétamine responsable de problèmes sanitaires graves dans certains régions ainsi que l'augmentation du trafic de pseudoéphédrine et d'éphédrine ont conduit l'OICS à adopter plusieurs résolutions en 2006 et 2007. Ces résolutions visent à :

- mettre en place un partage volontaire d'informations entre les pays et avec l'OICS ;
- renforcer le contrôle des précurseurs de méthamphétamine, et plus particulièrement de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine et des médicaments en contenant ;
- évaluer les besoins légitimes des pays pour ces substances.

L'OICS a également recommandé de vérifier la légitimité des envois d'éphédrine, de pseudoéphédrine et des préparations en contenant et de renforcer la surveillance de la fabrication nationale et de la distribution de ces précurseurs.

En France, la consommation de méthamphétamine semble très peu répandue. L'Afssaps a reçu le signalement d'un cas de fabrication de méthamphétamine à partir de pseudoéphédrine extraite d'une spécialité pharmaceutique. Les dispositifs de surveillance de la consommation de drogues ne mettent pas en évidence, quant à eux, l'utilisation de méthamphétamine, malgré des rumeurs sur sa circulation.

Pour faire suite à ce signalement et aux recommandations internationales, l'Afssaps a chargé le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Montpellier de faire un point sur l'usage détourné de Sudafed® (pseudoéphédrine). Ce point, présenté au Comité technique des CEIP du 22 mai 2007, a amené l'Afssaps à ouvrir une enquête officielle de pharmacodépendance sur les spécialités à base d'éphédrine et de pseudoéphédrine afin d'évaluer leur potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné pour la fabrication illicite de méthamphétamine.

La méthamphétamine

❖ Synthèse de la méthamphétamine à partir de la pseudoéphédrine

La méthamphétamine peut être synthétisée à partir de la pseudoéphédrine par réduction chimique.

❖ Effets de la méthamphétamine

La méthamphétamine peut être sniffée, avalée, fumée ou injectée. Lorsqu'elle est fumée, la méthamphétamine est appelée « ice », « crystal », « crank » ou « glass ».

Sa consommation provoque euphorie, stimulation, augmentation de l'attention, de la vigilance et de la libido, tachycardie, hypertension artérielle mais aussi insomnie, anxiété, hallucinations, paranoïa et tremblements.

Un usage chronique entraîne rapidement une très forte dépendance, une confusion, des troubles psychiatriques, une perte de la mémoire, une cardiomyopathie et une perte de poids.

La pseudoéphédrine et l'éphédrine

❖ Effets de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine

L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont des stéréo-isomères ayant un effet β -adrénergique par actions directe et indirecte. Elles entraînent également une stimulation centrale de type «amphétaminique» de plus faible puissance.

La stimulation du système nerveux central (SNC) entraîne anxiété, insomnie, nervosité, agitation et hallucinations visuelles (fortes doses). Les effets cardiovasculaires sont hypertension artérielle, palpitations et tachycardie.

❖ Réglementation de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine

Administrée par voie parentérale, l'éphédrine est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses (arrêté du 31 mai 2001, Journal officiel du 9 juin 2001).

L'éphédrine administrée par une voie autre que parentérale (nasale, orale...) est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses (arrêté du 21 janvier 1957, Journal officiel du 5 février 1957).

En outre, un arrêté du 29 juillet 1985 (publié au Journal officiel du 15 août 1985) prévoit que toutes les formes pharmaceutiques exceptés les aérosols et les préparations destinées à être administrées par voie nasale et rhinopharyngée contenant une concentration maximale de 5% en poids ou une dose maximale d'éphédrine par unité de prise de 0,100 g et une quantité maximale d'éphédrine remise au public de 1 g, sont exonérées de la réglementation des substances vénéneuses.

Il en résulte qu'un médicament contenant de l'éphédrine est soumis ou non à la réglementation des substances vénéneuses selon la quantité d'éphédrine qu'il contient.

Une décision du 8 octobre 2003 du Directeur général de l'Afssaps (Journal Officiel du 27 octobre 2003) interdit l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de l'éphédrine et ce, suite à l'identification par l'Afssaps des risques liés à l'utilisation de l'éphédrine dans des préparations magistrales à visée amaigrissante.

La pseudoéphédrine, quant à elle, n'est pas soumise à la réglementation des substances vénéneuses.

Résultats de l'enquête officielle de pharmacodépendance des médicaments à base de pseudoéphédrine et d'éphédrine

L'enquête s'étend sur la période allant de 2000 à 2007. Elle concerne 16 spécialités commercialisées contenant de la pseudoéphédrine et 6 spécialités commercialisées contenant de l'éphédrine.

Deux spécialités pharmaceutiques contiennent uniquement de la pseudoéphédrine :

- L'une, présentée soit sous forme de comprimé dosé à 60 mg, conditionné par boîte de 15 comprimés (900 mg de pseudoéphédrine), soit sous forme de sirop de 100 ml contenant 600 mg de pseudoéphédrine
- L'autre, présentée sous forme de sachet dosé à 60 mg conditionné par boîte de 15 sachets (900 mg de pseudoéphédrine)

❖ Données des CEIP

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

Aucune ordonnance falsifiée comportant un de ces médicaments n'a été retrouvée dans l'enquête OSIAP.

SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances)

Aucune utilisation détournée de ces médicaments n'a été signalée dans le cadre du dispositif SINTES.

NotS (Notifications Spontanées)

Le réseau des CEIP a reçu 6 observations de dépendance et/ou d'abus de spécialités ne contenant que de la pseudoéphédrine.

❖ Données issues de la Banque nationale de pharmacovigilance

La banque nationale de pharmacovigilance comprend 6 observations d'abus et de dépendance et 3 cas de mésusage avec une spécialité contenant de la pseudoéphédrine en association avec d'autres substances.

❖ Observations notifiées aux laboratoires

Aucun cas d'abus ou de dépendance n'a été notifié pour 12 spécialités.

Cinq cas d'abus ou de dépendance ont été notifiés pour 2 spécialités contenant de la pseudoéphédrine associée avec de l'ibuprofène, l'un en France et 4 aux Etats-Unis.

Cinq cas de mésusage liés à une posologie inadéquate et 1 cas d'usage détourné comme précurseur de méthamphétamine ont été rapportés pour une spécialité contenant de la pseudoéphédrine seule.

Quatre observations signalent la survenue d'une euphorie à la suite de la consommation d'un médicament contenant de la pseudoéphédrine associée à un antihistaminique, 18 observations concernent un surdosage ou une erreur médicamenteuse avec ce médicament, sans effet indésirable dans 14 cas.

Par ailleurs, 13 demandes de renseignements sur le risque de dopage ont été enregistrées pour une spécialité.

❖ Chiffres de vente

Sur la période de l'enquête, on observe une diminution des ventes des médicaments contenant de la pseudoéphédrine.

❖ Données relatives à la fabrication des spécialités et à leur destination :

La matière première provient principalement d'Allemagne et, secondairement, d'Inde. Les sites de production des produits semi-finis et finis se situent en Europe.

Les spécialités produites sont essentiellement destinées au marché français. Les exportations sont moindres, elles ont lieu vers le Maghreb et l'Afrique noire, et moins fréquemment, les pays de l'Europe de l'Est.

❖ Saisies

La Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC), les Douanes et l'Office central de répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) n'ont pas eu connaissance de démantèlement de laboratoires clandestins en France.

Les saisies rapportées s'élèvent à :

- 5 kg d'éphédrine en 2005, 1,9 kg en 2006 et 3,5 kg en 2007,
- 590 kg de « Black Tea » contenant environ 1% d'éphédrine,
- 7300 comprimés de pseudoéphédrine entre 2001 et 2006,
- 6 937 kg de pseudoéphédrine en 2007.

Les spécialités pharmaceutiques étant exclues du champ d'application de la réglementation sur les précurseurs, la MNCPC n'est pas informée des soupçons de détournement ni des saisies éventuelles de ces produits.

❖ Mesures prises par certains Etats pour limiter l'accès à la pseudoéphédrine

Etats-Unis

Une loi fédérale sur le contrôle des ventes de pseudoéphédrine a été adoptée le 9 mars 2006 et a pris effet le 30 septembre 2006 : la pseudoéphédrine est maintenant « derrière le comptoir » et délivrée par un pharmacien après identification du patient et signature d'un registre.

Canada

Depuis novembre 2005, la pseudoéphédrine est vendue uniquement en pharmacie et placée hors de portée des patients.

Belgique

La délivrance des médicaments qui contiennent de l'éphédrine est interdite, à l'exclusion des médicaments et préparations administrés par voies parentérale ou intranasale. L'obtention des préparations à usage parentéral nécessite une prescription alors que les préparations à usage intranasal sont en vente libre.

Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont délivrés sur prescription médicale ou sur demande écrite du patient.

Royaume Uni

En janvier 2007, la méthamphétamine est passée de la classe B de la législation sur les drogues à la classe A pour laquelle le niveau de contrôle est le plus élevé. Une réflexion a été menée pour

restreindre l'accès au public de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine en soumettant leur délivrance à prescription et en diminuant la taille des conditionnements.

Ainsi, depuis le 1^{er} avril 2008, la délivrance des médicaments contenant plus de 720 mg de pseudoéphédrine ou plus de 180 mg d'éphédrine est soumise à prescription médicale.

Conclusion et propositions de mesures

Les résultats de l'enquête officielle menée en France ne mettent pas en évidence l'existence d'une fabrication de méthamphétamine à partir de pseudoéphédrine ou d'éphédrine extraite de médicaments.

Cependant, afin de prévenir un détournement d'usage observé dans certains pays, il est proposé :

- que les médicaments d'automédication contenant de la pseudoéphédrine ou de l'éphédrine ne soient pas en accès libres dans les pharmacies ;
- de réaliser un suivi renforcé du trafic licite de ces médicaments en demandant aux industriels de :
 - dresser un état annuel des données de fabrication, d'exportation, d'importation et de ventes,
 - déclarer à l'Afssaps les vols de ces médicaments,
 - déclarer à la MNCPC les soupçons de détournement vers un usage illicite.

Discussion en présence des laboratoires

La MNCPC reçoit les déclarations de soupçons des industriels quant au détournement d'éphédrine et de pseudoéphédrine en tant que matière première. Elle demande maintenant aux laboratoires pharmaceutiques de déclarer également les soupçons de détournement des médicaments contenant ces deux substances. Afin d'aider les industriels dans cette démarche, la MNCPC se tient à leur disposition pour leur fournir des éléments permettant de sécuriser les opérations et de repérer les transactions suspectes.

En France, l'OCRTIS signale la saisie de faibles quantités de pseudoéphédrine et d'éphédrine entre 2001 et 2006. Depuis 2006, on constate une évolution de la situation : la Chine et l'Inde sont devenues les principaux producteurs de pseudoéphédrine ; la France et certains pays d'Afrique sont utilisés comme lieux de transit vers le Mexique où se trouvent de nombreux laboratoires clandestins de fabrication de méthamphétamine alimentant le marché nord-américain.

Compte tenu des effets indésirables qui peuvent être graves et des risques liés à l'association des médicaments contenant de la pseudoéphédrine, certains membres s'étonnent que l'obtention de ces médicaments ne soit pas soumise à prescription médicale.

L'Afssaps informe les membres qu'une enquête officielle de pharmacovigilance a été effectuée sur les effets neurologiques centraux et cardiovasculaires des spécialités utilisées comme décongestionnants de la sphère ORL. A la suite de la présentation des résultats de cette enquête, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) a émis un avis défavorable à l'inscription des vasoconstricteurs à usage décongestionnant par voie orale sur la liste II des substances vénéneuses.

La Commission souhaite, cependant, qu'une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes et pharmaciens de ville) soit diffusée afin :

- de rappeler le bon usage des vasoconstricteurs utilisés pour leurs propriétés décongestionnantes au niveau de la sphère ORL ;
- d'insister sur l'inutilité et la dangerosité d'associer deux vasoconstricteurs administrés par la même voie ou par deux voies différentes (orale et nasale).

Les laboratoires marquent leur accord avec les mesures proposées pour prévenir et surveiller le détournement d'usage des médicaments à base d'éphédrine et de pseudoéphédrine. Par ailleurs, en complément des recommandations de la CNPV, ils ont proposé d'ajouter un encart sur les conditionnements des médicaments avec la mention : « -Ne pas laisser à la portée, ni à la vue des enfants – Ne pas utiliser chez l'enfant, - Ne pas associer à un autre vasoconstricteur (voie orale ou nasale), - Ne pas dépasser xx jours de traitement, - Ne pas dépasser la posologie de xx comprimés par jour ».

Discussion sans les laboratoires

Afin de procéder à une délibération impartiale, la Commission invite les représentants des laboratoires pharmaceutiques à quitter la salle.

Le représentant de la Direction des Sports regrette que ces médicaments ne soient pas inscrits sur la liste II des substances vénéneuses afin de limiter l'accès à des produits dopants. Il est cependant rappelé que la pseudoéphédrine figure sur le programme de surveillance et, à ce titre, n'est pas une substance interdite dans le cadre de la pratique sportive. L'éphédrine est, elle, interdite quand la concentration dans les urines dépasse 10 microgrammes par millilitre. La Commission demande à la

Direction des sports de lui communiquer les données dont elle dispose sur l'utilisation des médicaments contenant de la pseudoéphédrine ou de l'éphédrine à des fins de dopage.

Avis de la Commission

Les résultats de l'enquête officielle de pharmacodépendance n'ont pas mis en évidence l'existence d'un détournement des médicaments à base de pseudoéphédrine ou d'éphédrine pour la fabrication de méthamphétamine.

Cependant, afin de prendre en compte les recommandations de l'Organe International de contrôle des stupéfiants pour lutter contre le détournement constaté dans certains régions du Monde et prévenir la survenue d'une telle situation en France, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes est favorable, à l'unanimité des membres présents, aux mesures suivantes :

- interdiction de mettre les médicaments d'automédication contenant de la pseudoéphédrine ou de l'éphédrine en accès libre dans les pharmacies ;
- suivi renforcé du trafic licite de ces médicaments en demandant aux industriels de :
 - déclarer les vols de ces médicaments à l'Afssaps,
 - déclarer les soupçons de détournement vers un usage illicite à la MNCPC,
 - dresser un état annuel des données de fabrication, d'exportation, d'importation et de ventes qui sera envoyé à l'Afssaps.

5. EXAMEN DE LA DEMANDE D'UTILISATION DE BUTORPHANOL EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE AMBULATOIRE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a interrogé l'Afssaps au sujet d'une demande d'importation de Torbutrol®, comprimés de butorphanol dosés à 5 mg.

Ce médicament est indiqué dans « la toux du chien résistante aux autres traitements », avec une action 15 à 20 fois supérieure à la codéine per os. La posologie est de 0,5 mg/kg, tous les 6 à 12h pendant 3 à 4 jours.

Chaque boîte contient 50 comprimés soit au total 250 mg.

En France, il existe deux spécialités injectables de butorphanol (Torbugésic® 1% pour les chevaux et Dolorex® pour les chevaux et les chiens) dont l'administration se fait obligatoirement par un vétérinaire (usage réservé aux professionnels).

1. Identification de la substance

Le numéro CAS (Chemical Abstracts Service) du butorphanol base est le 42408-82-2 et celui du tartrate de butorphanol est le 58-786-99-5.

Le butorphanol se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, soluble dans l'acide dilué, peu soluble dans l'eau et insoluble dans l'éthanol.

Il existe sous deux formes : spray et solution injectable.

2. Chimie

Le butorphanol est un dérivé des morphinanes, de formule chimique $C_{21}H_{29}NO_2$ et de poids moléculaire 327,5.

Il s'agit d'un médicament synthétique ou semi-synthétique obtenu à partir de la thébaïne, alcaloïde du pavot.

3. Pharmacologie

Le butorphanol est utilisé à une dose unitaire moyenne de 2 mg.

La durée de l'analgésie est comprise entre 3 et 4 heures et son activité intrinsèque est élevée.

Le butorphanol est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ , κ et δ . Administré par voie intramusculaire, son effet est 4 à 7 fois supérieur à celui de la morphine.

L'effet agoniste μ peut entraîner une dépression respiratoire à partir de 0,03 mg/kg (ce qui correspond environ à 10 mg de morphine) avec atteinte d'un plateau à 15 mg/70 kg (ce plateau est discuté dans certaines études récentes).

L'effet agoniste κ sur la diurèse a été observé chez le Rat mais pas chez le Singe.

4. Toxicologie

Chez l'Animal, le butorphanol entraîne une sédation et une myorelaxation. Ces effets sont antagonisés par la naloxone.

Chez le Chien, la DL 50 (dose létale 50) par voie orale est supérieure à 50 mg/kg.

Aux Etats-Unis, un décès humain a été rapporté chaque année entre 1979 et 1992 après la consommation de butorphanol par voie intra-musculaire. Aucun cas de décès n'a été signalé en France.

5. Pharmacocinétique

Le butorphanol est rapidement absorbé par voie orale. Il est métabolisé en hydroxybutorphanol et norbutorphanol, deux métabolites inactifs.

Sa biodisponibilité est de :

- 5 à 17% par voie orale, en raison d'un effet de premier passage hépatique ;
- 19% par voie sublinguale ;
- 29 % par voie buccale ;
- 48-70% par voie pernasale ;

La C_{max} atteint 2,2 ng/ml après une injection par voie intra musculaire de 2 mg.

L'élimination est essentiellement rénale, la demi-vie d'élimination varie de 6 à 10 h.

La durée de l'effet analgésique est de 3 à 4 heures.

6. Pharmacodépendance et potentiel d'abus

Des études de discrimination montrent que, chez le Rat, le Singe rhésus et le Pigeon, le butorphanol entraîne une généralisation pour l'étorphine, la morphine, le fentanyl, la buprénorphine et la nalbuphine. Le butorphanol entraîne une préférence de place conditionnée.

Le Singe rhésus et le Babouin s'auto-administrent le butorphanol mais à des fréquences moindres que la codéine, la morphine et l'héroïne.

Le développement d'une tolérance et d'une dépendance physique spontanée ou provoquée par les antagonistes μ , κ et δ peut apparaître avec le butorphanol.

Une étude de discrimination montre que chez l'Homme, le butorphanol entraîne une généralisation pour la nalbuphine et partiellement pour la pentazocine.

Les effets subjectifs du butorphanol et de la pentazocine sont comparables.

Les scores ARCI (Addiction Research Center Inventory) du butorphanol et de l'hydromorphone sont proches.

Le butorphanol ne provoque pas de syndrome de sevrage chez les morphino-dépendants.

Selon une étude menée par Jasinski (1976), l'administration de nalorphine peut provoquer un syndrome de sevrage chez des patients traités par 48 mg par jour de butorphanol.

7. Epidémiologie de l'usage et de l'abus / Estimation du potentiel d'abus

Un essai clinique contrôlé sur l'utilisation pendant 6 mois de butorphanol en spray chez des patients ayant des douleurs chroniques a permis d'observer un usage excessif du médicament chez 2,9 % des patients.

Aux Etats-Unis, une étude rétrospective chez des patients traités, présentant des antécédents d'anxiété ou de dépression, montre que 22% ont eu une consommation excessive ou ont développé une conduite addictive.

La base de données d'effets indésirables UMC (Uppsala Monitoring Centre) de l'OMS révèle que 42,9% des effets indésirables chez les utilisateurs de butorphanol étaient des cas de dépendance, 3,5% des syndromes de sevrage et 1% des cas d'abus.

Enfin, en 2004, 0,1% des étasuniens de 12 ans et plus ont déclaré avoir déjà utilisé du butorphanol dans leur vie en dehors d'une indication médicale.

Au Canada, 15 cas de dépendance (dont un patient ayant consommé 257 flacons en 9 mois) et 53 vols ont été signalés.

10. Nature et magnitude des problèmes de santé publique

Les cas d'abus et de dépendance ont principalement été observés aux Etats-Unis et au Canada.

En Suisse, seuls 2 cas ont été signalés (un cas d'abus chronique par un vétérinaire et un "empoisonnement accidentel") et en France les différents outils des CEIP n'ont révélé aucun cas.

11. Contrôle National

En France, le butorphanol n'est inscrit sur aucune liste de substances contrôlées.

Le butorphanol est contrôlé aux Etats-Unis, en Australie, en Colombie, en Irlande, en Italie et au Royaume-Uni.

Aux Etats-Unis, il est inscrit au tableau IV des « Controlled Substance Act » (comparable au « tableau IV de la Convention 1971 des Psychotropes ») depuis 1997. En 1998, 19 cas de prise en charge pour consommation de butorphanol ont été signalés par le système DAWN (Drug Abuse Warning Network) contre 239 en 1996.

12. Usage thérapeutique et industriel

Le butorphanol est commercialisé sous forme injectable, de spray nasal ou de comprimé, destinés à un usage humain ou vétérinaire.

Pays	Année de mise sur le marché	Forme injectable	Spray nasal	comprimé	Usage humain	Usage vétérinaire	Contrôle
Philippines	?	X ?	X ?		x		
Etats-Unis	1978	x	x	x	x	x	x
Colombie	2002	x	x		x		x
Chine	2002	x	x		x		
Irlande	1988	x				x	x
Moldavie	1999	x ?			x		
Népal	2003	x			x		
Japon	1985	x			x		
Inde	?	x			x		
Géorgie	2004	x			x		
Australie	1997	x			x	x	
Ukraine	2002	x					
Suisse	1998	x				x	
République Tchèque	1996	x				x	
Autriche	?	x				x	
Suède	?	x				x	
Chili	1996		x		x		
Finlande	Sur autorisation spéciale					x	
Israël	1998				x		

Données 2005

13. Production illicite, trafic

Aux Etats-Unis, on observe des fausses prescriptions, des vols, des polyprescriptions. Parmi les saisies, la DEA (Drug Enforcement Administration) détecte le butorphanol en moyenne 5 fois par an. En Australie, une saisie de faible importance a eu lieu en 2004 et 2005.

14. Contrôle International

Actuellement, aucun contrôle n'a été mis en place au niveau international.

Conclusion du rapporteur

Le butorphanol est un agoniste des récepteurs μ et κ opioïdes.

Il possède un potentiel d'abus et de dépendance manifeste de par son effet narcotique et psychodysléptique.

Aux Etats-Unis, la facilité d'accès du spray a été pourvoyeur d'abus fréquents, qui ont diminué dès le classement du butorphanol au tableau IV des « Controlled Substance Act ». Il serait intéressant de connaître la répercussion de ce classement sur les ventes.

En France, il serait important de connaître les chiffres de ventes de butorphanol. Par ailleurs, il serait intéressant de savoir si des vols surviennent chez les vétérinaires. Il serait alors souhaitable de proposer des mesures de minimisation du risque comme la diminution du nombre de comprimés par boîte.

Par ailleurs, il paraît indispensable de réfléchir aux moyens nécessaires pour améliorer la surveillance des médicaments non classés à seul usage vétérinaire.

En l'absence d'un contrôle d'accès au butorphanol, le rapporteur propose le refus de la demande d'importation d'une forme sèche.

Avis de la Commission

Compte-tenu du potentiel d'abus et de dépendance du butorphanol, la Commission s'interroge sur la nécessité de disposer de ce médicament dans l'indication revendiquée, à savoir « toux du

chien » ; le nombre de chiens présentant cette pathologie résistante aux autres traitements étant inconnu. Dans cette indication, l'administration du butorphanol pourra être faite par le propriétaire du chien, ce qui augmente le risque de détournement.

Dans l'attente de disposer de données complémentaires, comme les données d'utilisation et la place du butorphanol dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire, qui devront être communiquées par l'Afssa, la Commission décide de surseoir à statuer sur ce dossier à l'unanimité des membres présents.

6. ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS DE DÉCÈS ET D'INTOXICATIONS VOLONTAIRES OU ACCIDENTELLES LIÉS À LA CONSOMMATION DE MÉTHADONE EN 2006 ET 2007

En septembre 2007, l'Afssaps a accordé l'autorisation de mise sur le marché pour la méthadone gélule, aux dosages de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. La gélule est un complément de la gamme existante, Méthadone Chlorhydrate AP-HP®, sirop.

La commercialisation de ces gélules est assurée par les laboratoires Bouchara Recordati et sera effective à compter du 21 avril 2008.

Compte tenu de la marge de sécurité étroite de la méthadone et des nouveaux risques intrinsèques associés à la forme gélule (risques majorés de trafic, d'injection intraveineuse et d'intoxication accidentelle chez l'Enfant), l'Afssaps a demandé au Laboratoire exploitant de mettre en place au niveau national, un Plan de Gestion des Risques (PGR) spécifique pour cette forme sèche. Les mesures de minimisation des risques mis en place comprennent notamment l'ajout d'un gélifiant rendant difficile l'injection intraveineuse et le conditionnement primaire des gélules en blister sécurisé dit « child proof ».

En parallèle, l'Afssaps exercera dans le même temps, une surveillance intensive de la méthadone à la fois sous la forme sirop et sous la forme gélule, tout particulièrement durant la première année de commercialisation, en s'appuyant sur les réseaux de pharmacovigilance (effets indésirables), de pharmacodépendance (cas d'abus, dépendance, détournement d'usage) et de toxicovigilance (intoxications aiguës accidentelles et volontaires).

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV), le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et le centre antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) de Marseille sont respectivement responsables des enquêtes de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance.

Afin de mieux caractériser le profil de sécurité de la gélule de méthadone, l'Afssaps, en accord avec l'InvS (Institut national de veille sanitaire), a demandé la réalisation d'une enquête rétrospective visant à recueillir les cas graves liés à la consommation du sirop de méthadone par les trois réseaux de vigilance survenus en 2006 et en 2007.

Présentation des rapporteurs

Un point **préliminaire et partiel** rapportant les données issues des trois réseaux de vigilance est ainsi présenté aux membres de la CNSP par la responsable du CEIP de Marseille, pour la pharmacodépendance et la toxicovigilance (intoxications aiguës accidentelles et volontaires), et par un représentant du département de Pharmacovigilance de l'Afssaps pour la pharmacovigilance.

L'identification des doublons a été réalisée dans la mesure du possible, sans toutefois avoir la certitude d'avoir pu identifier l'ensemble des doublons.

1. Réseau national de pharmacodépendance

NotS (Notification spontanée)

En 2007, le sirop de méthadone figure dans 4,8% des NotS contre 6,3% en 2006.

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

En 2006, trois ordonnances suspectes de falsification et comportant le sirop de méthadone ont été recueillies dans le cadre des deux périodes de l'enquête (mai et novembre).

Pour l'année 2007, nous ne disposons actuellement que des données issues de la première période d'enquête réalisée en mai : une seule prescription mentionnant le sirop de méthadone a été collectée durant ce mois-ci.

OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation)

L'analyse de la dix-huitième enquête OPPIDUM réalisée en 2006 montre que 39,6% des patients interrogés (1 483 sujets) ont consommé de la méthadone dans la semaine précédent l'enquête. La quasi-totalité des sujets sous protocole médical (97,3%) se procurent le sirop de méthadone de façon légale au moyen d'une prescription médicale alors que pour les sujets hors protocole, l'obtention illégale est le moyen d'obtention pour 80% d'entre eux. Le sirop de méthadone est toujours consommé

par voie orale à l'exception de quatre cas (1 cas d'administration par voie nasale, 1 cas de « sniff » et 2 administrations par voie intraveineuse).

DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Le tableau ci-dessous présente les données issues de l'enquête réalisée en 2006 et les données préliminaires pour 2007 du fait que plusieurs experts participant à cette enquête annuelle n'ont pas encore pu transmettre leurs données. Les cas DRAMES sont tous documentés par un analyste toxicologue.

	2006		2007 Résultats préliminaires	
Nb experts	16		10	
Nb cas	43	36 H – 7 F Age moyen : 32	37	31 H - 6 F Age moyen : 30
Nb méthadone seule	19		14	
Nb de méthadone assoc.	24		23	
* position 1	12	psychotropes	19	Psychotropes 16 Op. licites 2 Stup 1
* position 2	10	Stup 7 Op.licites 2 lboga 1	3	Stup 2 Op. licites 1
* position 3	2		1	
Nb ass. alcool	17		8	
Nb ass. THC	22		10	

- Données 2006

Seize experts ont participé à l'enquête DRAMES et ont rapporté 43 cas de décès pour lesquels la méthadone a été identifiée à l'issue des analyses toxicologiques. Les victimes sont majoritairement des hommes (36 hommes contre 7 femmes) et l'âge moyen est de 32 ans.

Les résultats des analyses toxicologiques sont les suivants :

- La méthadone seule a été identifiée dans 19 cas,
- La méthadone en association avec d'autres substances psychoactives a été identifiée dans 24 cas, dont ¹ :
 - 12 cas pour lesquels la méthadone se retrouve en position 1, en association systématique avec des psychotropes ;
 - 10 cas pour lesquels la méthadone se retrouve en position 2, en association avec des stupéfiants illicites (7 cas), des opiacés licites (2 cas) et de l'lboga (1 cas) ;
 - 2 cas pour lesquels la méthadone se retrouve en position 3.

Le cannabis a été retrouvé associé dans plus de la moitié des cas (22 cas) alors que l'alcool n'a été identifié que dans 17 cas.

- Données 2007 : résultats préliminaires

A ce jour, dix experts ont transmis 37 cas de décès pour lesquels la méthadone a été identifiée à l'issue des analyses toxicologiques. Comme pour l'année 2006, les victimes sont majoritairement des hommes (31 hommes contre 6 femmes) et l'âge moyen est de 30 ans.

¹ Dans les cas de polyconsommation où la méthadone a été identifiée et dosée, il a été instauré des positions allant de 1 à 3 en fonction de la responsabilité probable décroissante de la méthadone dans les décès, sachant que les effets toxiques de chaque substance se potentialisent et que les experts eux-mêmes dans leur conclusion restent prudents.

L'analyse des résultats toxicologiques de ces 37 cas révèle que :

- La méthadone seule a été identifiée dans 14 cas,
- La méthadone en association avec d'autres substances psychoactives a été identifiée dans 23 cas, dont :
 - 19 cas pour lesquels la méthadone se retrouve en position 1, en association avec des psychotropes (16 cas), des opiacés licites (2 cas) et des stupéfiants illicites (1 cas) ;
 - 3 cas pour lesquels la méthadone se retrouve en position 2, en association avec des stupéfiants illicites (2 cas) et des opiacés licites (1 cas) ;
 - 1 cas en position 3.

Le cannabis a été retrouvé associé dans près de la moitié des cas (10 cas) et l'alcool dans un tiers des cas (8 cas).

2. Réseau national de pharmacovigilance

Dans le cadre de cette enquête rétrospective, une requête de la base nationale de pharmacovigilance et de la base des données du laboratoire Bouchara-Recordati a été réalisée afin d'extraire les cas de décès et d'intoxications graves et non graves survenus en 2006 et 2007.

Cas de décès

Après avoir identifié les doublons avec les cas issus du réseau de pharmacodépendance, les nombres de décès rapportés en pharmacovigilance et liés à la consommation de méthadone sont les suivants :

- En 2006

Sept cas de décès (chez 4 hommes et 3 femmes) ont été rapportés par le réseau des CRPV et par le laboratoire exploitant. L'âge moyen des victimes est de 29 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 17 à 36 ans. Ces décès sont survenus chez des sujets naïfs à la méthadone dans deux cas, lors de soirées. Dans le premier cas, la dose consommée de méthadone a été de 90 mg et dans le deuxième cas, la dose est inconnue, mais une association avec des benzodiazépines a été retrouvée. Quant aux autres cas, les sujets étaient traités par le sirop de méthadone, avec des posologies quotidiennes allant de 30 à 80 mg/j. Le délai de survenue du décès après l'instauration du traitement de substitution est connu pour trois des sept cas : 6 jours, 9 jours et 10 ans. Les causes de décès ont été rapportées comme étant 1 mort subite dans 1 cas et 1 œdème aigu du poumon dans 1 cas. Dans les cinq autres cas, la cause du décès reste inconnue, mais il a été noté la présence de benzodiazépines dans deux cas et d'alcool dans un cas.

Enfin, une association médicamenteuse pouvant entraîner un risque d'allongement du QT a été retrouvée dans 4 cas sur 7.

- En 2007

Huit cas de décès (chez 7 hommes et 1 femme) ont été rapportés par le réseau des CRPV et par le laboratoire exploitant. L'âge moyen est de 29 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 21 à 36 ans. Ces décès sont survenus chez des patients préalablement substitués par la méthadone dans deux cas avec une posologie journalière comprise entre 40 et 60 mg/j. Dans le premier cas, le décès est survenu quatre jours après l'instauration du traitement par méthadone à la suite d'un arrêt cardiaque et dans le deuxième cas, le patient a été retrouvé décédé trois jours après l'initiation du traitement à son domicile, en association avec du Théralène® (alimémazine) et du Tercian® (cyamémazine). La notion d'un traitement antérieur par la méthadone n'est pas renseignée pour les 6 autres cas : une overdose ou une suspicion d'overdose a été identifiée dans 4 cas et quant aux deux autres cas, la cause du décès est inconnue mais une association avec des benzodiazépines a été retrouvée dans un cas.

Cas d'intoxications graves et non graves

- En 2006

Quatre cas graves et un cas non grave ont été rapportés par le réseau des CRPV et par le laboratoire exploitant.

L'analyse de ces cas révèle :

- trois cas d'intoxications accidentelles chez des enfants (âgés respectivement de 10 mois, 2 ans et 3 ans), tous d'évolution favorable ;
- deux cas d'abus de médicaments, pour lesquels les patients ne sont pas encore rétablis au moment de la notification.

- En 2007

Quatre cas graves ont été rapportés par le réseau des CRPV et par le laboratoire exploitant : une ingestion accidentelle chez un enfant d'un an et trois surdosages volontaires chez des adultes, en association à d'autres médicaments (dont un cas chez une femme naïve de traitement). Pour ces 4 cas, l'évolution a été favorable.

3. Réseau national de toxicovigilance

Dans le cadre de cette enquête rétrospective, une requête de la base nationale du réseau de toxicovigilance a été réalisée afin d'extraire les cas d'intoxication aiguë volontaire ou accidentelle survenus en 2006 et en 2007 par le sirop de méthadone.

Le tableau ci-dessous présente les résultats de cette requête :

	2006	2007
Nombre de cas	37	65
Cas avec symptômes	26	54
Hospitalisation	14 dont 5 en réanimation	28 dont 6 en réanimation
Gravité cliniques	7	15
* neurologique	6	7
* Cardiaque	0	1
* Respiratoire	2	9
Décès		2

Le nombre de cas rapportés avec la méthadone a significativement augmenté entre 2006 et 2007, passant de 37 à 65.

- En 2006

Parmi les 37 cas rapportés, 29 étaient une intoxication accidentelle et 8 étaient une intoxication volontaire. Les patients étaient des adultes dans 16 cas et des enfants dans 20 cas avec une majorité d'intoxication chez les enfants de moins de 5 ans (n=13).

Parmi les intoxications accidentelles, les accidents de la vie courante sont les circonstances les plus rencontrées (n=22). Quant aux intoxications volontaires, la tentative de suicide en est la cause principale.

L'intoxication, quelles que soient les circonstances, est très souvent sévères avec une symptomatologie présente dans 26 cas ayant conduit pour 14 d'entre eux à une hospitalisation dont 5 en réanimation. Les intoxications ont évolué dans tous les cas vers la guérison.

- En 2007

Parmi les 65 cas rapportés, 49 étaient une intoxication accidentelle et 16 étaient une intoxication volontaire. Les patients étaient des adultes dans 24 cas et des enfants dans 32 cas avec une majorité d'intoxication chez les enfants de moins de 5 ans (n=26).

Concernant les circonstances d'intoxication, la tentative de suicide et l'accident de la vie courante sont comme en 2006, également fortement retrouvées (respectivement n=7 et n=33).

L'intoxication, quelles que soient les circonstances, inclut des signes de gravité avec une symptomatologie présente dans 54 cas, ayant conduit pour 28 d'entre eux à une hospitalisation dont 6 en réanimation.

Les intoxications ont évolué dans tous les cas vers la guérison, sauf dans deux cas qui ont abouti au décès.

L'analyse de ces deux cas de décès révèle un doublon avec un cas issu de DRAMES (un usager de drogues de 31 ans décédé à son domicile après consommation d'héroïne et de méthadone). Quant au deuxième cas, il s'agit d'un usager de drogues de 22 ans qui est décédé au retour d'une soirée après avoir consommé notamment de la méthadone, de la métamphétamine et de l'ecstasy.

Commentaires de la CNSP

L'Afssaps précise que cet état des lieux avait été demandé avant la commercialisation de la forme gélule de méthadone afin d'avoir des éléments de comparaison objectifs concernant le profil de sécurité entre les deux formes de méthadone. Elle souligne à nouveau que ces données issues des trois réseaux de vigilance sont, à ce jour, des données préliminaires et partielles dans la mesure où des cas de doublons peuvent encore subsister et où tous les experts participant à DRAMES n'ont pas encore transmis les cas survenus en 2007.

Une corrélation entre les cas de décès et les chiffres de vente du sirop de méthadone n'est, par conséquent, pas réalisable en l'état actuel des données.

Néanmoins, ces données sont très précieuses à moins de quatre jours de la commercialisation des gélules de méthadone puisqu'elles faciliteront l'interprétation des données concernant la gélule et le sirop de méthadone qui seront recueillies dès le 21 avril 2008.

L'Afssaps s'engage en effet à mener une surveillance étroite de cette nouvelle forme, tout particulièrement durant la première année de commercialisation, en s'appuyant sur les trois réseaux de vigilance, dont celui de CAP-TV en concertation avec l'InVS. Un bilan des données concernant les deux formes de méthadone (sirop et gélule) sera réalisé après un an de commercialisation de la forme gélule.

Dans l'intervalle, un point mensuel sera réalisé conjointement par l'Afssaps, les trois réseaux de vigilance et le laboratoire.

La Commission approuve les mesures mises en place pour assurer le suivi de l'utilisation et du respect du bon usage de la méthadone. Elle demande à l'unanimité des membres présents que le bilan à un an des données concernant les deux formes de méthadone (sirop et gélule) lui soit présenté.

7. QUESTIONS DIVERSES

- **Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale**

Le 8 avril 2008, l'arrêté du 1^{er} avril 2008 pris en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale (CSS) a été publié au Journal Officiel. Cet arrêté fixe la liste des médicaments dont la prise en charge sera subordonnée à deux conditions : d'une part, l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance ; d'autre part, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient.

Ces dispositions renforcent l'encadrement de la prescription et de la délivrance de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'usage abusif. Elles répondent à un double objectif d'amélioration du bon usage du médicament, de la qualité des soins et de réduction des coûts, en renforçant notamment le lien entre le médecin et le pharmacien.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, comme la Commission des addictions, a été consultée à plusieurs reprises pour se prononcer sur la liste des médicaments qui devraient être soumis à l'application de l'article L.162-4-2 du CSS.

Est ainsi concerné l'ensemble des spécialités contenant les substances suivantes :

- buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise
- flunitrazépam,
- méthadone
- méthylphénidate.

Pour prétendre à la prise en charge par l'assurance maladie de ces médicaments, le patient devra désormais indiquer obligatoirement à son médecin le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance. Le médecin devra quant à lui, mentionner ce nom sur la prescription qui devra être exécutée par le pharmacien ainsi désigné.

Pour ces mêmes médicaments, si les services du contrôle médical de l'assurance maladie constatent un usage abusif ou un mésusage (sur la base de critères intégrant notamment les quantités prescrites et le nombre de prescripteurs), la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie (article L.324-1 du code de la sécurité sociale). Ce protocole devra être signé par le patient.

L'arrêté prévoit, en outre, l'établissement systématique d'un tel protocole pour tout traitement par méthadone sous forme de gélule et ce, dès son initiation. En effet, la mise sur le marché de cette nouvelle galénique pourrait conduire à une augmentation des cas d'abus et de mésusage de la méthadone, entraînant des risques sanitaires plus importants. L'obligation d'établir un tel protocole est une des mesures de précaution qui ont été jugées nécessaires au stade de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 13 heures.