



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département stupéfiants et psychotropes

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 90^{ème} réunion du 17 décembre 2010
Adopté le 17 février 2011*

LISTE DES PARTICIPANTS.....	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. QUORUM	3
3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 24 JUIN 2010.....	3
4. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE LA 4-FLUOROAMPHETAMINE.....	4
5. ACCES A DES MEDICAMENTS INJECTABLES POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DEPENDANTS AUX OPIACES	8
6. MISE AU POINT SUR L'INITIATION ET LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA PHARMACODEPENDANCE MAJEURE AUX OPIACES PAR BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE ...	17

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

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

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

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

M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

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

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

Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

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,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président),
- M. LAGIER (membre titulaire), Mme JOLLIET (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. DELILE (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative) M. KARILA (membre titulaire), M. MAGNIN (membre titulaire), M. POLOMENI (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. SERRIE (membre titulaire), Mme COLLIN (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative)
- En qualité de psychiatre : M. BAILLY (membre titulaire),
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire), Mme THEVENOT (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire), M. LAVAL (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Médecine : M. QUÉNEAU (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : M. CHATTON (membre suppléant ayant voix délibérative),

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 3 :

Mme DEHEUL (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Lille)

M. LAHAIE (représentant l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)

Dans le cadre du point 4 :

M. MOREL (représentant du groupe de travail sur les traitements de substitutions de la Direction Générale de la Santé), Mme HARAMBURU (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Bordeaux)

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, M. LUCAS, Mme MESSINA.

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. THIRION (Vice-Président),

Mme SALOMON, représentant la Directrice générale de l'Offre de Soins,

Mme SIBENALER, représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques,

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

M. VALETTE-VALLA, représentant le Directeur des Affaires Criminelles et des Grâces,

M. CARON, Président de la Commission nationale de pharmacovigilance,

M. BORDET, Mme DEBRUYNE, Mme GIBAJA, Mme LAPEYRE-MESTRE, M. LAQUEILLE.

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Une situation de conflits d'intérêts importants concernant le point 5 de l'ordre du jour a été déclarée et évaluée préalablement à la séance. Ainsi, n'était pas présent lors de ce point M. Robinet, en raison de sa fonction de président de l'Association Pharm'addict subventionnée par les laboratoires Schering-Plough et Mylan.

2. QUORUM

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 21 OCTOBRE 2010

Le compte-rendu de la réunion du 21 octobre 2010 est adopté à l'unanimité des membres présents sans modification.

4. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE LA 4-FLUOROAMPHETAMINE

La 4-fluoroamphétamine (4-FA) a fait l'objet de plusieurs signalements récents en France et en Europe. Elle figure sur la liste des substances pour lesquelles l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT) et EUROPOL recommandent une attention particulière. L'Afssaps a ainsi chargé le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Lille de réaliser l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la 4-FA.

1. Identification de la substance et chimie

La 4-fluoroamphétamine (4-FA) est une substance halogénée de synthèse, appartenant à la famille des alphaméthylphénylaminés ou amphétamines.

Existant sous diverses appellations comme la « 4-fa », « 4-FMP », « Flux », « Xenon », « Bongbastic », « R2D2 », etc, elle se présente sous forme de poudre, comprimé ou plus rarement de liquide ou de pâte.

2. Pharmacologie

La 4-FA contient plusieurs isomères :

- L'isomère L mais dont les effets ont été peu étudiés ;
- L'isomère D qui est un inhibiteur des monoamines-oxydases A et B aux effets toutefois moins puissants que ceux de la D-amphétamine ou de la D-méthamphétamine. Chez le Rat et le Singe Rhésus, il stimule la libération de sérotonine, de dopamine et de noradrénaline et inhibe leur recapture.

Chez le Rat, la 4-FA entraîne une libération de dopamine et de sérotonine similaire à celle produite par l'ecstasy ou MDMA (3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine). En revanche, elle inhibe plus fortement la recapture de dopamine et possède un effet moins puissant sur la recapture de la sérotonine. Elle augmente ainsi la dopamine striatale.

Enfin, elle stimule l'activité locomotrice chez le Rat mais pas chez la Souris.

3. Toxicité de la 4-FA

➤ Toxicité aiguë

Chez l'Animal (rongeur), la Dose Létale 50 ou DL 50 est de 46 mg/kg par voie intrapéritonéale. Chez l'Homme, deux décès ont été signalés en Grande-Bretagne.

➤ Toxicité chronique

Peu de données sont disponibles sur les effets à long terme de la 4-FA. La déplétion en sérotonine serait de plus courte durée avec la forme fluorée qui serait moins toxique. L'isomère D ne semble pas posséder les effets neurotoxiques des autres amphétamines halogénées ou non. Certaines séquelles auraient toutefois été rapportées comme des acouphènes, des troubles de l'attention, des vertiges mais plutôt dans le cadre d'une probable consommation de fluorométhamphétamine (FMA).

4. Pharmacocinétique

Il existe peu de données dans la littérature. Cependant, après une prise par voie orale, il est décrit que les effets de la 4-FA débutent après 30 minutes et peuvent durer entre 5 et 18 heures.

Chez le Rat, la demi-vie intra-cérébrale est de 3,7 heures.

5. Potentiel d'abus et de dépendance

Données expérimentales

Des études expérimentales ont retrouvé un potentiel d'abus de type amphétaminique chez le Singe Rhésus (autoadministration de 4-FA). Chez le Rat, les tests de discrimination ont montré une substitution complète à la fenfluramine, à l'amphétamine mais pas au MBDB ou au MAI¹. Chez le Singe Squirrel, il existe une substitution à la méthamphétamine mais la 4-FA semble 14 fois moins puissante que la D-amphétamine.

Données cliniques chez l'Homme

¹ MBDB = N-méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-butanamine

MAI ou MMAI = 5-méthoxy-6-méthyl-2-aminoindane

Il n'existe pas de données dans la littérature. Toutefois, des consommateurs décrivent les effets ressentis sur des forums de discussion sur Internet.

La 4-FA procure des effets « positifs » qui sont une relaxation, un apaisement ainsi qu'une stimulation physique, psychique (esprit clair, lucidité) et sexuelle. Elle a aussi des effets entactogènes et entraîne une désinhibition et un plaisir physique et psychique (« high » physique, joie et euphorie).

Elle est également à l'origine d'effets négatifs comme des distorsions visuelles, une anorexie ou une insomnie (de 12h à quelques jours). Elle est possiblement à l'origine d'autres effets variés comme : vertiges, nausées, sueurs, bruxisme, céphalées, épistaxis mais aussi des sensations de brûlures nasales et buccales en cas de sniff ou de prise sublinguale. Des palpitations et des sensations de froideur périphériques ont plus rarement été rapportées.

Des consommateurs décrivent également des signes de tolérance. Un seul « craving » a été décrit dans un forum d'utilisateurs. Aucun cas de sevrage n'a été signalé. Quelques cas d'abus ont été retrouvés mais aucun cas de dépendance n'a été notifié.

6. Epidémiologie de l'usage et de l'abus

En Europe

La 4-FA est initialement apparue sur les forums de consommateurs dès 2003 et, la même année, en Allemagne sur le marché illicite. Si sa première identification en a été faite 5 ans plus tard en 2008 via l'Early Warning System (EWS) de l'OEDT, de nombreuses saisies ont été effectuées en Europe depuis lors.

Ainsi, la 4-FA a souvent été retrouvée dans les comprimés vendus comme de l'ecstasy (probablement en remplacement d'un précurseur manquant, le « BMK »²). En Hollande, son apparition coïncide avec une instabilité du marché des psychostimulants. Elle semble avoir remplacé les amphétamines sur le marché du « speed » (amphétamine). En effet, depuis avril 2009, 10% de toutes les amphétamines saisies sont, en réalité; de la 4-FA. En Slovénie, la 4-FA a été citée comme étant l'une des « designer drugs » les plus populaires de la « scène électro » en 2008.

En France

Trois collectes de 4-FA ont été rapportées en 2009 dans le cadre du « volet observation » du dispositif SINTES (Système d'Identification national des toxiques et des substances) de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). Le produit consommé avait alors été présenté à chaque fois comme du « speed ».

Il n'existe pas de cas rapportés auprès du réseau des CEIP ou dans la littérature (pas de publication de cas clinique rapporté, ni d'études cliniques). Cependant, de nombreux cas sont rapportés via les forums d'utilisateurs qui précisent utiliser la 4-FA dans différents contextes (récréatif et/ou festif) et à différentes fins (stimulation, créativité, sociabilité, danse ou pour la recherche d'un effet « MDMA »). Disponible sur Internet, elle est régulièrement proposée au cours de soirées.

Les utilisateurs rapportent consommer ce produit de façon prudente et discontinue au motif qu'il s'agit d'une drogue de synthèse. Certains disent toutefois l'utiliser de manière régulière ou peuvent aussi en abuser. Des associations avec d'autres produits sont également rapportées.

La 4-FA est consommée par voie orale, nasale (« sniff »), voie sub-linguale, intra-veineuse ou encore rectale. Les doses consommées peuvent aller de 15 à 250 mg par prise.

La "descente", qui dure de 12h à quelques jours, peut se traduire par une sensation de fatigue et de faiblesse, mais aussi par des signes dépressifs et/ou de nervosité (voire une crise de panique). Au niveau somatique, sont également décrits des nausées et vomissements, une tachycardie accompagnée de sueurs, ou encore des douleurs musculaires. Ces signes de "descente" sont d'autant plus forts qu'il y a eu plusieurs prises successives. La "descente" est toutefois rarement décrite comme « mauvaise ».

7. Nature et ampleur des problèmes de santé publique

Deux décès ont été rapportés en Grande-Bretagne. L'un concerne une femme dont les analyses post-mortem ont mis en évidence de l'amphétamine et de la fluoroamphétamine parmi d'autres substances (codéine, paracétamol et témazépam). Deux autres signalements pourraient concerner un même cas en 2009 : selon un médecin légiste, la 4-FA est responsable du décès d'un homme ; par ailleurs, la 4-FA a été retrouvée, avec d'autres substances, chez un homme au cours d'analyses post-mortem.

8. Mesures de contrôle national

² BMK = 1 Phenyl 2 propanone

En France, la 4-FA n'est inscrite ni sur la liste I ou II des substances vénéneuses, ni sur celles des psychotropes, des stupéfiants ou des précurseurs chimiques.

9. Utilisation thérapeutique et industrielle

Aucune utilisation thérapeutique ou industrielle n'a été retrouvée.

10. Production, consommation et commerce international

A l'exception de travaux de recherche scientifique, aucune production ou consommation licite n'a été retrouvée.

11. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes

En Europe

En 2009, EUROPOL a déclaré que plusieurs saisies importantes avaient été réalisées dans différents pays européens comme aux Pays-Bas, en Grande-Bretagne et en Allemagne. En Grande-Bretagne, plusieurs arrestations récentes pour trafic d'amphétamines et de fluoroamphétamines ont également eu lieu.

Aux Pays-Bas, plusieurs laboratoires clandestins de fabrication de 4-fluoroamphétamine ont été démantelés.

En France

Depuis 2009, plusieurs « saisies » de comprimés, poudre ou liquide ont été effectuées sur l'ensemble du territoire par les services douaniers, de police ou de gendarmerie.

12. Contrôles internationaux

La 4-FA ne figure ni sur la liste des stupéfiants placés sous contrôle international ni sur celle des substances psychotropes.

Toutefois, elle est classée comme stupéfiant en Israël (depuis 2007), au Danemark, en Suède, en Lituanie, en Croatie (2009) et en Suisse (2010). La Norvège envisage actuellement des mesures de contrôle.

Conclusion et proposition du rapporteur

Plusieurs phénomènes rattachés à la 4-fluoroamphétamine semblent coexister. La 4-FA bénéficie en effet d'une image relativement positive et semble susciter un intérêt croissant des usagers de drogues de synthèse comme en témoigne le nombre d'échanges sur Internet. Les consommateurs semblent cependant rester relativement prudents quant à son utilisation. Par ailleurs, sa diffusion semble s'étendre comme le montrent les analyses réalisées sur les marchés des psychostimulants ou de l'ecstasy en Europe ainsi que les importantes quantités saisies.

Arguments en faveur d'un contrôle de la 4-fluoroamphétamine :

- La 4-FA semble posséder des caractéristiques pharmacologiques proches de l'amphétamine dont elle pourrait partager également les risques toxiques ou ceux de la MDMA. Deux décès impliquant la fluoroamphétamine ont d'ailleurs été récemment rapportés en Grande-Bretagne (la responsabilité de la 4-FA est évoquée dans un cas par le médecin légiste).
- Son potentiel de dépendance est proche de celui de l'amphétamine.
- La 4-FA est disponible sur Internet ; elle pourrait être régulièrement accessible en milieu festif et son coût est peu élevé. Dès lors, la consommation pourrait s'en trouver multipliée d'autant qu'elle bénéficie d'une image relativement positive.
- Le nombre des saisies augmente en Europe avec des volumes concernés pouvant être particulièrement importants. Ces importantes quantités sont peut être à mettre en parallèle avec la large diffusion de la 4-FA sur le marché des comprimés d'ecstasy ou des psychostimulants dans certains pays européens. On ne peut exclure l'apparition d'un tel phénomène en France et, en cas de toxicité avérée, ce phénomène pourrait entraîner un important problème de Santé Publique.
- A l'heure actuelle, aucun cas d'intoxication grave n'a été retrouvé mais deux décès ont été signalés en Grande-Bretagne. Cependant les difficultés d'identification de la molécule ont pu conduire à une sous-estimation des cas.

Arguments contre un contrôle de la 4-fluoroamphétamine :

- Les données cliniques sont très restreintes.
- La toxicité n'est jusqu'à présent pas avérée alors que les premiers signalements datent du début des années 2000. Si, à l'avenir le nombre d'intoxications restait faible au regard d'une large diffusion persistante, cela plaiderait en faveur d'une moindre dangerosité.
- Les consommations décrites correspondent peut être à un phénomène transitoire lié à un effet de mode ou de pénurie ponctuelle d'autres substances ou de leurs précurseurs.

Commentaires de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Concernant l'utilisation de la 4-fluoroamphétamine à des fins de dopage, il semblerait que certains sites de bodybuilder en fassent état. Cependant, un membre souligne que, s'agissant d'une amphétamine, sa mise en évidence par des techniques analytiques est facile. A ce titre, elle est donc susceptible d'être détectée dans les contrôles antidopage.

La différenciation entre 2-FA, 3-FA et 4-FA demande des techniques sophistiquées. Cependant, leur spectre de masse est disponible depuis le début de l'année, rendant son identification spécifique possible par un grand nombre de laboratoires d'analyses toxicologiques. Le représentant de l'OFDT rappelle par ailleurs que dès qu'une substance est identifiée par l'Early Warning System de l'OEDT, son spectre est diffusé à l'ensemble des 27 Etats membres de l'Union européenne. Un membre souhaiterait que les spectres et substances actives nouvellement identifiées soient diffusés par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Concernant, la consommation de 4-FA en Europe et en France, le représentant de l'OFDT signale que sa diffusion est très restreinte en France mais plus répandue dans les pays nordiques où elle est vendue comme une amphétamine. Les informations sur sa diffusion proviennent essentiellement des données douanières et policières.

Le représentant de l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) indique que la 4-FA est un produit très peu visible mais faisant l'objet d'une surveillance par Europol. En 2007, elle était surtout retrouvée en Suède et en Belgique avant de voir sa diffusion élargie à l'Est, vers le Danemark, l'Estonie et la Hongrie notamment puis sur l'ensemble du territoire européen en 2009. La 4-FA représente une alternative à la MDMA, qui s'est raréfiée depuis 2007, à la suite de problèmes de production de ses précurseurs chimiques. Les saisies de 4-FA restent cependant moins importantes que celles de MDMA.

Un membre souligne que l'absence d'identification de consommation de 4-FA par des cliniciens n'est pas nécessairement rassurant. En effet, la consommation de 4-FA peut être « diluée » parmi d'autres produits consommés.

Enfin, un membre estime, qu'à côté des mesures de contrôle, il est nécessaire de faire un travail d'information pour responsabiliser les consommateurs dans leur pratique et réduire les risques liés à la consommation des nouvelles drogues de synthèse.

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Compte-tenu des propriétés pharmacologiques et des effets de la 4-FA proches de ceux de l'amphétamine ou de la MDMA (ecstasy) et de sa diffusion sur le marché européen, la Commission est favorable, à l'unanimité des membres présents, à l'inscription de la 4-fluoroamphétamine sur la liste des stupéfiants.

5. ACCES A DES MEDICAMENTS INJECTABLES POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DEPENDANTS AUX OPIACES

Les médicaments injectables pour la prise en charge des patients dépendants aux opiacés ne sont pas disponibles en France, contrairement à ce qui existe dans d'autres pays.

Le groupe de travail sur les traitements de substitution aux opiacés (« Groupe TSO »), porteur de propositions pour la Commission Addiction (CA) de la Direction Générale de la Santé (DGS) s'est récemment saisi de cette question dans le cadre de ses travaux. Un point sur le sujet a également été fait dans le cadre du Comité technique des CEIP en avril 2010.

La CNSP est ainsi sollicitée afin de rendre un avis sur le principe de la mise en place d'une expérimentation en France visant à évaluer la prise en charge, par un médicament de substitution injectable, de patients dépendants aux opiacés et en échec thérapeutique avec les traitements de substitution actuellement autorisés (buprénorphine par voie sublinguale et méthadone par voie orale).

Dans ce cadre, le CEIP de Bordeaux a exposé la synthèse de la littérature scientifique existant sur le sujet et sur les essais cliniques relatifs à l'héroïne médicalisée et aux autres programmes de substitution injectable réalisés au niveau international.

Le Docteur Alain Morel, membre du Groupe TSO a ensuite présenté l'avis et les propositions du groupe TSO sur la question de la place et de l'indication éventuelle de l'héroïne médicalisée en France.

1 : SUBSTITUTION INJECTABLE : HEROINE « MEDICALISEE » ET AUTRES OPIACES

A. Rappels de contexte

L'héroïne [diacétylmorphine ou diamorphine (DAM)] est un opiacé semi-synthétique, agoniste des récepteurs μ obtenu à partir de la morphine. Elle est très rapidement hydrolysée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM). DAM et 6-MAM ont des cinétiques très courtes nécessitant plusieurs prises par jour. Elles entraînent une euphorie suivie d'une sédation.

Diverses présentations de DAM sont disponibles au sein des pays ayant recours à l'héroïne médicalisée : ampoules de 100 et 500 mg en Angleterre, ampoules multi-doses de 10 g³ (Diaphin®, DiaMo Narcotics GmbH), ampoules multi-doses de 3 g aux Pays-Bas. Des comprimés de 200 mg (à libération immédiate et à libération prolongée) sont également disponibles depuis 1998 en Suisse.

Des autorisations pour prescrire ces médicaments sont requises en Angleterre et en Suisse.

B. Pays recourant à la prescription d'héroïne médicalisée : historique et modalités de traitement

Certains pays ont mis en place de manière expérimentale ou officielle des programmes de prescription d'héroïne médicalisée dans le cadre du traitement de la toxicomanie.

Le Royaume-Uni a eu recours à ce produit le premier dès 1926 en cas d'échec des autres traitements. Une autorisation du Home Office pour toute prescription est obligatoire depuis la fin des années 1960 et les premiers centres dédiés à sa prescription ont ensuite été ouverts à Londres dans les années 1970. La délivrance s'effectue alors dans ces centres ou en pharmacie et généralement pour une semaine de traitement (« à emporter »). Les posologies prescrites étaient assez faibles (de 30 à 200 mg/j) et souvent associées à la méthadone par voie orale à faible posologie.

A la fin des années 1990, la méthadone injectable⁴ représentait 90% des traitements injectables, l'héroïne médicalisée étant prescrite pour les 10 % restants.

Au total, au milieu des années 2000 la prescription d'héroïne en Angleterre reste très faible et représente moins de 1 % des traitements de substitution aux opiacés (environ 500 sujets). Le nombre de sujets traités est globalement stable depuis une quinzaine d'années.

L'héroïne ou la méthadone injectables peuvent être prescrites puis dispensées de manière quotidienne ou hebdomadaire suivant les cas. La dispensation peut se faire aussi bien dans les centres que dans les pharmacies de ville.

En 2003 des recommandations ont été émises par le National Treatment Agency for Substance Misuse (NTA) qui a préconisé que la prescription de ces traitements injectables soit réservée aux sujets de plus de 18 ans, dépendants à l'héroïne depuis au moins 3 ans et poursuivant une injection d'héroïne illicite malgré la mise en

³ Ce produit y est utilisé depuis 1994 mais n'a reçu une AMM qu'en 2001

⁴ Un programme de méthadone injectable existe en Angleterre depuis 1973. Cette molécule est prescrite par des médecins généralistes ou spécialistes et est dispensée en médecine de ville en cas de non réponse à un MSO conventionnel

Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 décembre 2010

Adopté à la réunion du 17 février 2011

place d'un traitement de substitution depuis au moins 6 mois. Ces recommandations ont abouti à la promulgation de 8 grands principes de traitement, en particulier la nécessité de réaliser une prise en charge globale et supervisée des patients (pour prévenir en particulier les risques de surdose).

La Suisse a mis en place de 1994 à 1998 une étude prospective. La prescription s'effectuait sur un mode expérimental jusqu'à un référendum en 2008 qui a permis d'inscrire l'héroïne médicalisée dans la loi (1^{er} janvier 2010).

Ainsi, des médecins autorisés par l'Office Fédéral de Santé Publique (OFSP) ont pu prescrire à partir de 1994 de l'héroïne au sein des 23 centres certifiés (dont 2 dans des prisons) dans le cadre d'un programme de prise en charge globale reposant sur 4 « piliers » (répression, prévention, traitement et réduction des risques). Ces Centres sont appelés HeGeBe -*Heroingestutze Behandlung*. La prise du produit s'effectue sur place 2 à 3 fois par jour (jamais de « doses à emporter » à la différence de l'exemple anglo-saxon).

Actuellement, le schéma thérapeutique repose sur une prise de 400 à 600 mg/j avec, en complément, une prise de méthadone orale (20 à 60 mg/j). L'injection intra-fémorale d'héroïne n'est pas autorisée. Toutefois, si la voie intraveineuse est impossible, les voies intramusculaire, sous cutanée ou orale peuvent être envisagées. Fin 2009, 1 356 patients étaient ainsi traités en Suisse.

Un programme relatif au recours à la méthadone injectable appelé « PROMI »⁵ a été mis en place à partir de 1993 (voir plus loin).

Les Pays-Bas ont autorisé la prescription d'héroïne à partir de 1998 par voie injectée ou inhalée. Un programme de dispensation de morphine injectable a été étudié dans les années 1980 mais n'a pas été poursuivi en dépit de résultats potentiellement intéressants.

A partir des années 2000, d'autres pays se sont engagés sur cette voie comme **l'Espagne et l'Allemagne en 2003**, la **Belgique en 2007** et le **Danemark** en 2008 ainsi que le **Canada** et l'**Australie**.

Aux **Etats-Unis**, une forme injectable de chlorhydrate de méthadone est disponible mais est réservée aux malades hospitalisés. L'une des indications est le traitement temporaire de la dépendance aux opiacés chez les malades incapables de prendre des médicaments par voie orale (l'autre indication étant le traitement des douleurs modérées à sévères ne répondant pas aux analgésiques non opiacés).

C. Analyse de la littérature sur les essais avec de l'héroïne médicalisée

a) Essais héroïne médicalisée versus méthadone par voie orale

Les résultats de quelques essais menés dans différents pays sont présentés ici (liste non exhaustive) :

- Hartnoll et al (Arch Gen Psychiatry 1980 ; 37 : 877-84)

Essai en ouvert mené en Angleterre, avec tirage au sort, pendant 12 mois avec un groupe de 44 sujets recevant de l'héroïne [posologie moyenne de 60 mg/j, (30-120)] et un autre de 52 sujets sous méthadone orale (posologie moyenne de 60 mg/j, (10-120)).

Le traitement a été poursuivi par 70 % des sujets du groupe héroïne versus 25 % du groupe méthadone orale.

- Perneger et al (BMJ 1998 ; 31 : 13-8)

Essai en ouvert, avec tirage au sort, mené auprès de sujets ayant eu au moins deux fois un traitement par méthadone. Un groupe de 27 sujets recevait de l'héroïne (posologie moyenne de 509 mg/j +/- méthadone orale) et un autre de 24 sujets avait un « traitement habituel » (19 sous méthadone, 6 en sevrage et 1 en programme résidentiel). Le traitement a été poursuivi par la majorité des sujets des 2 groupes (respectivement 93 % et 92 % d'entre eux) et la prise d'héroïne illicite a concerné 22 % des sujets du bras héroïne versus 48 % de l'autre. Au bout de 6 mois, une moindre consommation de benzodiazépines était notée dans le groupe héroïne. La comparaison de ces deux groupes était difficile du fait des prises en charge très différentes.

- Van den Brink et al (BMJ. 2003 ; 327 : 310)

Deux essais en ouvert, avec tirage au sort, ont été menés, aux Pays-Bas chez des sujets traités par méthadone depuis au moins 6 mois et poursuivant une consommation d'héroïne illicite tous les jours ou presque. La méthadone était seule ou associée à de l'héroïne par voie intraveineuse (IV) ou inhalée.

Le premier essai a comparé 76 sujets recevant héroïne IV et méthadone orale et 98 sujets recevant de la méthadone. A 12 mois, 72 % des sujets du groupe héroïne poursuivaient le traitement versus 85 % du groupe méthadone. Sur la base d'un indice composite, 57 % des sujets du groupe héroïne étaient considérés comme répondeurs au traitement versus 32 % du groupe méthadone.

⁵ PROgramme de Méthadone Injectable

Le second essai a comparé 117 sujets recevant de l'héroïne inhalée versus 139 recevant de la méthadone. La posologie moyenne d'héroïne était de 548 mg/j + 60 mg de méthadone ; la posologie moyenne du groupe méthadone était de 70 mg/j.

A 12 mois, 68 % des sujets du groupe héroïne inhalée et autant du groupe « méthadone » poursuivaient le traitement et respectivement 48 % et 25 % étaient considérés comme répondeurs au traitement.

Il faut noter qu'il n'y avait pas d'adaptation posologique dans le groupe méthadone.

- March et al (J Subst Abuse 2006 ; 31 : 203-11)

Il s'agit d'un essai espagnol en ouvert, avec tirage au sort, comparant 27 sujets recevant héroïne + méthadone et 23 sujets recevant de la méthadone. Le traitement a été poursuivi par 74 % des patients du groupe héroïne versus 68 % de ceux du groupe méthadone, à des posologies moyennes de 275 mg/j d'héroïne + 43 mg/j de méthadone pour le premier groupe versus 105 mg/j pour le second. Un moindre recours à l'héroïne illicite et aux pratiques à risques a été noté dans le premier groupe.

- Haasen et al Br (J Psychiatry 2007 ; 191 : 55-62)

Cette étude allemande porte sur 540 sujets héroïnomanes non traités et 492 sujets traités mais poursuivant une injection d'héroïne illicite. Quatre groupes ont été individualisés selon qu'ils recevaient soit 442 mg/j d'héroïne et 8 mg de méthadone (n=515) ou de la méthadone seule à 99 mg/J (n=500). Des interventions psychosociales ont été menées de manière individuelle ou en groupe suivant les cas. La poursuite du traitement était notée parmi 68 % du groupe héroïne et 56 % du groupe méthadone et la consommation d'héroïne illicite aurait diminué mais aurait concerné 69 % du premier groupe versus 55 % du second. A 24 mois, 82 % des sujets du groupe héroïne étaient encore traités.

En ce qui concerne les effets indésirables de l'héroïne médicalisée, la Suisse a mis en place un « registre » d'effets indésirables depuis 1997. En 2002, 1 292 effets avaient été notifiés : 461 ont été considérés probablement liés à l'héroïne, 188 possiblement liés ; pour les autres, un lien causal était incertain ou non évaluable.

Au cours des différents essais cliniques, la mortalité dans les groupes héroïne n'était pas supérieure à celles des autres groupes.

Certains pays ont fait une analyse coût-efficacité.

Aux Pays-Bas, les dépenses liées à l'héroïne médicalisée s'élevaient à 16 222 euros/sujet/an et les économies à 29 503 euros/sujet/an (frais de justice et réparation aux victimes). L'essai allemand a montré un rapport coût/bénéfice plus élevé pour l'héroïne que pour la méthadone. Dans la cohorte suisse en 2008, les dépenses étaient de 57 francs suisses/personne/jour ; après déduction des coûts, le bénéfice était estimé à une économie de 47 CHF/personne/jour. A noter : les dépenses sont généralement affectées au budget santé, alors que les économies sont essentiellement réalisées dans les domaines judiciaires et sociaux, L'héroïne médicalisée reste 3 à 4 fois plus chère que la méthadone

La conclusion générale de ces différents travaux est qu'il est impossible de conclure sur une éventuelle efficacité supérieure de l'héroïne médicalisée versus la méthadone orale d'autant qu'ils ont été menés dans des pays où l'accès à la méthadone est aisé et qu'ils ont porté sur des patients en échec avec ce traitement.

L'hétérogénéité des méthodes retenues dans ces essais, le nombre très variable de sujets inclus, les différents critères de jugement, les résultats parfois discordants qui en ressortent nécessiteraient d'approfondir les travaux ultérieurs.

b) Essais avec d'autres opiacés injectables (méthadone ou hydromorphe)

Un programme relatif à l'utilisation de la méthadone injectable existe en Angleterre depuis 1973. Elle est prescrite par des médecins généralistes et spécialistes et est dispensée en médecine de ville en cas de non réponse à un médicament de substitution aux opiacés (MSO) conventionnel (dispensation non contrôlée par jour ou par semaine). La Suisse a mis en place depuis 1993 un programme de méthadone injectable et les Pays-Bas bénéficiaient d'un programme de dispensation de morphine injectable dans les années 1980 mais non poursuivi par la suite malgré des résultats intéressants.

Des études avec d'autres opiacés injectables que l'héroïne ont été menées au niveau international.

- *Strang J. et al* (Addiction 2000 ; 95 : 1631-45)

L'objectif était d'évaluer la faisabilité d'un essai randomisé comparant la méthadone injectable à la méthadone orale et d'évaluer l'évolution clinique des patients à long terme (6 mois).

Au total, 37 sujets ont été randomisés (18 avec la méthadone orale et 19 avec l'injectable). Ils présentaient des caractéristiques assez similaires dans les deux groupes : âgés de 31,9 ans en moyenne pour la forme injectable versus 32,1 pour la forme orale, il s'agissait le plus souvent d'hommes (90,5 % pour la forme injectable et 93,7 % pour l'orale). Le recours à l'utilisation de certaines substances (méthadone, benzodiazépines, cocaïne) était plus fréquent pour la forme injectable (respectivement 66,7 %, 63,6 % et 71,4 %) que pour la forme orale (respectivement 62,5 %, 61,1 % et 56,3 %) et le partage des aiguilles plus important (9,5 % versus 6,3 %⁶).

La quantité d'héroïne journalière délivrée était plus importante dans le groupe recevant la forme intraveineuse (690 mg/j versus 430 mg/j). Les doses initiales et de maintenance étaient plus élevées pour la forme injectable (respectivement 69,5 et 96,9 mg versus 56,7 et 79,6 mg⁷).

A 6 mois, une diminution significative de la fréquence de prise d'héroïne, de l'injection de substances illicites et de la consommation de benzodiazépines a été observée dans les deux groupes. Si une tendance à la diminution de cocaïne et de « crack » a également été observée dans ces groupes, la consommation d'alcool n'a pas diminué.

Une amélioration de l'état physique et psychiatrique des patients a été, d'autre part, observée tout comme une diminution des délits. Un score de satisfaction des patients (score composite TPQ⁸), était plus élevé en termes de prise en charge globale (décisions thérapeutiques, perception générale de l'utilité du traitement, counselling⁹...) avec la forme méthadone injectable.

- *Strang J. et al* (Lancet 2010 ; 375: 1885-95)

Il s'agit de l'essai RIOTT mené en 2006 qui a pour objectif de comparer deux traitements injectables (méthadone et héroïne) versus méthadone orale.

Ont été inclus dans cette étude des patients âgés de 18 à 65 ans, avec au moins 3 ans d'injection d'héroïne et ayant reçu un traitement par méthadone (voie orale) au moins pendant 6 mois. Ces patients ne devaient pas présenter de troubles somatiques (insuffisance hépatique) ou psychiatriques, ne pas être dépendants de l'alcool ni abuser régulièrement de benzodiazépines. Ils devaient être capables et désireux de participer à l'essai et fournir un consentement éclairé. Après tirage au sort, un groupe bénéficie d'un traitement par méthadone et héroïne injectable et un autre par méthadone orale uniquement. L'essai se déroule sur une période de 26 semaines dans 3 cliniques.

L'objectif principal de ce travail est de diminuer d'au moins 50 % la positivité des prélèvements urinaires d'héroïne de rue entre la 14^{ème} et la 26^{ème} semaine de l'essai. Les objectifs secondaires sont d'obtenir au maximum 1 ou 2 tests positifs à l'héroïne de rue ou aucun (c'est-à-dire une abstinence) de la semaine 14 à 26 puis un test négatif entre la 23^{ème} et la 26^{ème} semaine.

Au total 127 patients ont été inclus sur 301 sélectionnés sur une période de 26 semaines. Quarante deux reçoivent de la méthadone injectable, 43 de l'héroïne injectable et 42 de la méthadone orale. A la 26^{ème} semaine de l'essai, 81 % des patients bénéficiant de méthadone injectable sont toujours en traitement tout comme 88 % de ceux sous héroïne injectable et 69 % de ceux sous méthadone orale. L'objectif principal de l'étude était atteint puisque, après ajustement, 66 % des patients bénéficiant d'héroïne injectable versus 27 % de ceux bénéficiant de méthadone orale présentaient au maximum 2 tests positifs à l'héroïne de rue entre la 14^{ème} et la 26^{ème} semaine (1 ou 2 maximum ou aucun) (*OR 8,17, p < 0,001*). La différence n'était toutefois pas significative entre les groupes méthadone injectable et méthadone per os.

- *White et al* (Psychiatric Bulletin 2008 ; 32:387-90)

Il s'agit d'une étude anglaise comparant héroïne injectable et méthadone injectable.

Les objectifs de ce travail sont de comparer les pratiques locales (Sud-Ouest de l'Angleterre) avec les recommandations nationales mais aussi de comparer l'héroïne et la méthadone injectables. Au total, 51 patients ont ainsi été questionnés parmi lesquels 36 ont bénéficié de diamorphine (70 %) ¹⁰ et 15 de méthadone intraveineuse (30%) ¹¹.

La méthadone injectable leur avait toujours été proposée en première intention et le recours à la voie intramusculaire (IM) était proposé plutôt que la voie intraveineuse (IV).

⁶ Différences non significatives

⁷ Différences non significatives

⁸ Tridimensionnel personality Questionnaire (échelle dimensionnelle de personnalité)

⁹ Forme d'accompagnement psychologique et social qui a pour but d'aider un individu à surmonter les difficultés d'adaptation ou d'ordre psychologique qui l'empêchent de fonctionner de manière adéquate dans une situation donnée

¹⁰ Dont 32 (89%) ont bénéficié de la méthadone injectable avant

¹¹ Dont 4 (27%) ont bénéficié de diamorphine avant

Parmi les sujets ayant bénéficié de la forme injectable de méthadone, il a été rapporté une antériorité de consommation d'héroïne de 10 ans en moyenne, une prescription de méthadone orale de 5 ans en moyenne avant le passage à la forme injectable. Ils étaient traités avec cette forme injectable depuis 3,5 ans en moyenne au moment de l'enquête.

Concernant les sujets bénéficiant d'héroïne injectable, ils avaient une antériorité de consommation d'héroïne de 12 années en moyenne, une prescription de méthadone orale de 7 ans en moyenne avant le passage à la diamorphine qu'ils recevaient en moyenne depuis 3 ans.

Parmi les sujets (n=15) sous méthadone injectable, il a été observé :

- Pour la voie IM : des complications dans 47,4 % des cas à type de douleurs, ecchymoses, œdème et inflammation. Quatre patients ont présenté des abcès ou infections et de fréquents inconforts ont été notés
- Pour la voie IV : des complications moins fréquentes (29,4 % des cas) mais similaires

Pour ceux ayant bénéficié d'héroïne injectable (50 % de ceux-ci ont eu recours à la voie IV), 20 % ont eu des complications avec la voie intramusculaire dont 10 % ont consulté pour abcès ou infections par cette voie.

En ce qui concerne la consommation associée de substances, 70 % des patients (n=35) n'ont pas pris d'héroïne au cours du mois précédent l'étude, 16 patients en ayant pris entre 1 et 4 fois.

Pour l'alcool, 25 n'en ont pas consommé le mois précédent alors que 7 en ont eu une consommation quotidienne et 4 tous les 25 jours.

- *Programme PROMI (Suisse, 1993) :*

L'objectif initial de ce programme est de proposer l'injection de méthadone stérile chez des usagers s'injectant la méthadone orale. Les patients inclus dans ce programme s'injectent la méthadone stérile dans un centre spécialisé en semaine et à domicile le week-end. Les problèmes repérés ont été ceux liés aux complications veineuses.

Une étude a été réalisée en 1999¹² auprès de 20 patients traités dans le cadre de ce programme par méthadone injectable (injection contrôlée en centre spécialisé).

Ces sujets avaient bénéficié d'une dose moyenne de 70+/-20 mg avec une moyenne de 5,1 injections/semaine.

Des lésions urticariennes au niveau du bras et de l'avant-bras (au niveau du site d'injection) ainsi que des douleurs avaient été notées. Ces effets indésirables disparaissaient 10 minutes à 2 heures après l'injection.

- **Au Canada :**

L'essai NAOMI a été mis en place dans ce pays. Une sous-analyse a été publiée très récemment :

- *Oviedo-Joekes E et al (2010) J Subst Abuse Treat 2010; 38: 408-11*

Vingt cinq patients ont bénéficié d'hydromorphone injectable (198 mg/J) et 115 d'héroïne (395 mg/J) sur une période de 12 mois de traitement. A 12 mois, 87,9 % des patients bénéficiant d'héroïne étaient toujours traités tout comme 88 % de ceux sous hydromorphone.

Il était également noté dans les deux groupes une diminution de la consommation de substances illicites dont l'héroïne et du score EuropASI¹³.

D'autre part 13 cas de sédation excessive (2 avec de l'hydromorphone et 11 avec de l'héroïne) ayant nécessité l'administration de la naloxone avaient été notés.

D. Que faut-il retenir de l'expérience suisse ?

Au total, 16 388 patients ont reçu un traitement de substitution en Suisse en 2006 avec de la méthadone dans 87 % des cas et de l'héroïne dans 8 % des cas. D'autres traitements sont également disponibles mais plus rares (buprénorphine, morphine, codéine ou autres substances). Le programme d'héroïne médicalisée HeGeBe existe quant à lui depuis 1994 et les 23 centres ont un taux d'occupation important (91 % en 2006, 89 en 2007 et 92 % en 2008).

Les bases légales existantes du programme HeGeBe (Office Fédéral de Santé Publique) :

« Les résultats positifs enregistrés lors de l'étude de cohorte¹⁴ ont mené à l'adoption de l'arrêté fédéral urgent du 9 octobre 1998 et de l'ordonnance du 8 mars 1999 sur la prescription médicale d'héroïne. Ainsi, le traitement avec prescription d'héroïne s'est intégré au volet « thérapie » de la politique fédérale des quatre

¹² Am J Psychiatry 1999 ; 156 :973

¹³ Version européenne de l'ASI (Addiction Severity Index)

¹⁴ Rappel : étude prospective menée de 1994 à 1998

piliers. L'arrêté fédéral, qui fait partie de la loi sur les stupéfiants (art. 8, alinéa 6 à 8), a été prolongé par les Chambres jusqu'à fin 2009.

Le traitement avec prescription d'héroïne ne remplace en aucun cas d'autres formes de thérapie qui visent l'abstinence ou qui font usage d'autres substances (par exemple la méthadone) »

Les objectifs du programme HeGeBe fixés par le conseil fédéral sont :

- L'établissement d'un lien thérapeutique stable
- L'amélioration de l'état de santé psychique et physique des sujets
- L'amélioration de leur intégration sociale (capacité à travailler, distanciation avec le milieu de la drogue et réduction des actes délictueux)
- L'abandon durable de la consommation d'opiacés comme objectif à long terme

Les résultats observés du programme HeGeBe sont les suivants :

- Amélioration de l'état de santé physique et psychique des patients, stabilisation de leur logement, reprise progressive de leur activité professionnelle. La plupart se sont distanciés du milieu de la drogue et ont notablement réduit leur consommation de substances non prescrites.
- Evolution favorable en matière de délinquance. Lors du début de la prescription d'héroïne, 70 % des patients tiraient leurs revenus d'activités illégales, alors qu'ils n'étaient plus que 10 % dans ce cas après 18 mois de traitement.
- Chaque année, entre 180 et 200 patients terminent leur thérapie avec prescription d'héroïne, parmi lesquels 35 à 45 % se dirigent vers un traitement à base de méthadone et 23 à 27 % commencent une thérapie visant l'abstinence.
- Du point de vue économique, le coût moyen dans les centres de traitement ambulatoires était estimé à 51 francs suisses par patient et par jour en 1998. On estime d'autre part à 96 francs suisses le bénéfice économique global dû aux économies réalisées sur les poursuites pénales, les séjours en prison et l'amélioration de l'état de santé avec ce programme. Après déduction des coûts, on obtient au final, un bénéfice moyen de 45 francs suisses par patient et par jour.

Ainsi, selon les données de l'OFSP, le nombre de patients intégrés dans ces centres HeGeBe et principalement âgés de 35 à 44 ans est passé de 750 en 1998 à près de 1 400 en 2008. Parmi les patients nouvellement admis au cours de l'année, une diminution de ceux présentant une infection virale (respectivement 80 % et 23 % présentaient une sérologie VHC et VIH positive en 2005 versus 60 % et 10 % en 2008) a été observée. En ce qui concerne le taux de rétention, il ressort de l'ensemble des patients admis, que plus de 70 % sont restés au moins une année et 60 % deux ans ou plus au sein de ce programme.

2 : L'HEROÏNE « MEDICALISEE » PEUT-ELLE ÊTRE UNE OPTION EN FRANCE ?

Ce point est présenté par le Docteur Alain Morel, membre du « Groupe Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) » de la Commission Addiction (CA) de la Direction Générale de la Santé (DGS).

a) Fonctionnement et rôles du groupe TSO

Le groupe TSO de la CA regroupe une douzaine de personnes qualifiées (médecins généralistes ou hospitaliers, médecins de centres de soins ou de structures de réduction des risques, pharmaciens, psychologues cliniciens impliqués dans ce champ, membres d'associations d'usagers de drogues mais aussi partenaires institutionnels (DGS, MILDT, OFDT, AFSSAPS, CNAM).

Le rôle du groupe est d'examiner toute question touchant aux TSO et, dans ce cadre, de recueillir les données, pratiques et problèmes rencontrés. Il s'agit également de débattre de ces questions et faire part des propositions recueillies à la CA au cours des séances plénières.

Le groupe, souhaitait faire un point sur l'actualité de la question de l'héroïne médicalisée (HM) tant en France que sur les résultats des expériences étrangères. Il s'agissait également de voir à quelle(s) modalité(s) d'utilisation de l'héroïne pourrait-on recourir en France et quel dispositif expérimental pourrait éventuellement être mis en place.

b) Pourquoi expérimenter l'héroïne médicalisée en France ?

La question de l'injection reste très présente en France du fait d'une forte persistance de cette pratique. (jusque 40 % dans les structures d'accueil de première ligne). L'injection de médicaments tels que la buprénorphine haut dosage (BHD) ou la morphine orale (Skénan®) est un problème important et certains patients expriment leurs difficultés à abandonner la voie injectable.

La question de l'accès aux soins de populations très dépendantes et désocialisées est également un problème rencontré. Cela tend à justifier la nécessité d'élargir la palette des traitements de substitution aux opiacés qui, en France, se résume actuellement à la BHD par voie sublinguale et à la méthadone¹⁵ par voie orale.

Enfin, la question sur la réduction des risques infectieux a été (ré) ouverte par l'expertise collective de l'Institut National de la Santé Et de Recherche Médicale (INSERM) en Juin 2010.

Une des recommandations issue de cette expertise collective a été la suivante : [il serait souhaitable] d'« élargir la palette des options thérapeutiques en particulier pour les populations présentant une dépendance sévère » [et d'] « ... envisager [après évaluation] dans un cadre médical strict d'autres options thérapeutiques : dosages supérieurs de buprénorphine, d'autres formulations de médicaments de substitution déjà utilisées ailleurs [inhalation], et également l'héroïne médicalisée pour disposer d'une option de traitement par injection ».¹⁶

c) Quels sont les données et résultats en France ?

Au total 47 références bibliographiques ont été recensées sur le sujet depuis 2000 dont une méta-analyse portant sur 6 études européennes. (Voir plus haut).

Des réflexions et propositions ont également été émises en France à l'instar du travail de Matyziak (2000¹⁷) précisant l'intérêt d'utiliser l'héroïne dans le cadre d'un traitement de substitution ou des travaux issus du projet du Léthé (JM Delile¹⁸) publiés en 2002.

D'après ces propositions, la disponibilité de ce traitement pourrait garantir :

- ✓ L'accès aux soins (et à un TSO) de populations très dépendantes et désocialisées
- ✓ La rétention en traitement
- ✓ La satisfaction des usagers
- ✓ La diminution de la consommation illicite de drogues chez ces derniers
- ✓ L'influence sur l'incidence des infections VIH et VHC
- ✓ L'influence sur la criminalité
- ✓ La balance coût/efficacité

d) Quelles sont les questions à se poser ?

- ✓ Quels patients seraient à inclure ?
- ✓ Quelle(s) substance(s) injectable(s) pourraient être utilisées ?
- ✓ Quelle voie d'administration pour l'héroïne faudrait-il envisager ?
- ✓ Quelles articulations avec les autres traitements et quelle continuité du traitement hors du centre faudrait-il prévoir ?
- ✓ Quelle acceptabilité locale dans le système de soins et au sein de l'opinion faudrait-il attendre ?

e) Quels sont les types de programmes en France ?

Ils reposeraient sur plusieurs constats :

- ✓ **Les besoins** : parmi les personnes dépendantes aux opiacés, 2 % de leur nombre estimé seraient concernées soit environ entre 3000 et 6000 personnes
- ✓ **Les objectifs** : il s'agirait d'améliorer l'accès aux soins de nouvelles populations et de diminuer les mésusages intraveineux de MSO médicaments à base de morphine, destinés à la voie orale
- ✓ **Les indications** : ce traitement serait adapté pour les injecteurs très dépendants des opiacés et en échec avec les autres TSO

¹⁵ Cf le rapport Méthadone de 2002 (Augé Caumon M.J. and al, *L'accès à la méthadone en France : Bilan et recommandations : rapport au Ministre de la Santé*, mars 1992, 92 pages), la Conférence de Consensus sur les TSO (Anaes, Lyon, Juin 2004), et les Plans gouvernementaux successifs

¹⁶ *Expertise Collective sur la réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues* (Juin 2010) : Synthèse et recommandations, page 48

¹⁷ Matyziak, J.C., *Plaidoyer pour la prescription d'héroïne*, Interventions, 2000, p 14-19

¹⁸ Delile, J.M., *Le « Léthé », lieu expérimental de traitement avec l'héroïne*, Interventions, 2002, 19 (3), p119-129

Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 décembre 2010

Adopté à la réunion du 17 février 2011

- ✓ **Les guidelines** existants devraient être étudiés (Suisse, Grande-Bretagne)
- ✓ **Les moyens** devraient consister en : une équipe pluridisciplinaire et formée, une insertion dans un dispositif proposant divers services (méthadone, soutien psychosocial), une ouverture 7j/7, un espace réservé à l'injection
- ✓ **Pour bonne opérationnalité et un moindre coût** : il faudrait intégrer le traitement par Héroïne Médicalisée à l'ensemble des options thérapeutiques

f) Quelle proposition pourrait être faite ?

Il pourrait s'agir de mettre en place un essai contrôlé multicentrique en France qui reposerait sur plusieurs conditions :

- ✓ **S'appuyer sur le dispositif de soin existant**
- ✓ **Habiller des Centres spécialisés** (dans 4 ou 5 agglomérations françaises importantes, et après étude des besoins) qui auraient les caractéristiques suivantes :
 - volontaires, recrutés sur les critères de l'essai
 - dispensant depuis assez longtemps de la méthadone,
 - disposant d'une équipe médicale et pluridisciplinaire
 - pour une prescription et une délivrance selon les « guidelines » existants d'héroïne injectée et/ou inhalée
 - apportant des services psychosociaux et de la méthadone en relais
 - pouvant mettre en place un lieu d'injection sécurisée (auto-injection après conseil) et dont l'équipe responsable serait renforcée et formée

g) Quelle méthode proposer pour aboutir à ce projet ?

- ✓ Le groupe TSO prépare actuellement une note pour présenter le projet à la CA aux fins d'approbation,
- ✓ Il proposera la création d'un groupe de travail pour élaborer les bases d'un protocole expérimental (définition des besoins, prise en compte des spécificités françaises, propositions de modalités pratiques, estimation des coûts, anticipation des difficultés...)
- ✓ Le Ministère de la Santé sera ensuite saisi pour décision politique
- ✓ Il pourra ensuite solliciter un organisme de recherche capable de mettre au point puis en œuvre le protocole et l'évaluation des résultats.

L'avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes est essentiel dans le cadre de cette proposition.

Discussion de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

Il est rappelé aux membres qu'il est sollicité de la part de la Commission des stupéfiants un accord de principe sur la mise en place éventuelle d'une expérimentation en France visant à évaluer la prise en charge, par un médicament de substitution injectable, de patients dépendants aux opiacés.

Les propositions du groupe TSO présentées par le Docteur Morel ne sont en aucun cas un protocole d'essai mais doivent permettre la mise en place d'un groupe de travail *ad hoc* sur la question de l'applicabilité éventuelle d'un traitement par héroïne médicalisée en France.

Plusieurs membres indiquent que compte-tenu notamment de l'image très négative qu'a l'héroïne en France, il faudra s'attendre à rencontrer des réticences importantes à la mise en place d'un traitement sous forme d'héroïne médicalisée. Il est ainsi proposé d'élargir la proposition de travail à l'ensemble des traitements de substitution possiblement injectables (méthadone mais aussi buprénorphine).

Par ailleurs, la représentante de l' Afssaps précise que selon la réglementation actuellement en vigueur en France, l'utilisation médicale de l'héroïne est interdite et qu'elle ne peut être utilisée qu'à des fins de recherche¹⁹ (donc uniquement dans un cadre de protocole expérimental).

Il est également rappelé qu'il est important de ne pas faire d'amalgame entre la question des salles de consommations²⁰ récemment introduite au cours de l'expertise collective INSERM sur la Réduction des risques infectieux évoquée plus haut et un éventuel programme d'héroïne médicalisée. En effet, les salles d'injections ont pour but de permettre aux usagers de drogues de s'injecter, dans un environnement médical sécurisé, des

¹⁹ En application de l'article R.5132-84 du Code de la santé publique, l'arrêté du 10 septembre 1992 interdit la fabrication, la mise sur le marché et l'emploi de l'héroïne. Toutefois, des dérogations à cette interdiction peuvent être accordées par le Directeur général de l' Afssaps aux fins de recherche, de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés.

²⁰ Centres d'Injection Sécurisés (CIS) où les usagers viennent s'injecter leurs propres produits sous surveillance médicalisée existant dans plusieurs pays.

produits « de rue » qu'ils amènent eux-mêmes alors que le sujet discuté ici est la possibilité de mettre en place un essai clinique avec des médicaments injectables.

Plusieurs membres insistent sur le fait que le protocole expérimental retenu au décours des travaux de ce groupe de travail devra être très clair quant aux objectifs attendus et aux critères d'inclusion des patients (un seul critère principal d'inclusion en particulier).

Plusieurs membres expriment d'autre part leur souhait d'être inclus dans ce groupe de travail en tant qu'experts.

Il est également rappelé que la CNSP souhaiterait que la question de la mise à disposition éventuelle du Narcan® (naloxone) pour les usagers de drogues en cas d'overdose aux opiacés soit ré ouverte. Ce point avait déjà été présenté à la CNSP le 8 janvier 2009 qui avait approuvé le principe de la mise en place d'un protocole expérimental permettant d'étudier dans le contexte français la mise en place d'un tel programme.

Avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

La CNSP émet ainsi un avis favorable, à l'unanimité des membres présents moins une voix et quatre abstentions, à la mise en place d'une expérimentation sur la prise en charge, par un médicament de substitution injectable, des patients dépendants aux opiacés et en échec thérapeutique avec les traitements par voie orale actuellement autorisés en France (buprénorphine et méthadone).

La CNSP recommande la création d'un groupe de travail sur la substitution injectable de la dépendance aux opiacés qui devra définir les conditions de cette expérimentation scientifique.

6. MISE AU POINT SUR L'INITIATION ET LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA PHARMACODEPENDANCE MAJEURE AUX OPIACES PAR BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

Lors de la présentation, en décembre 2009, du bilan du suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance des spécialités contenant de la buprénorphine haut dosage (BHD), la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP), sur proposition de l'Afssaps, avait recommandé la rédaction d'une mise au point sur l'initiation et le traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par ces médicaments ainsi qu'une fiche d'aide à la délivrance à destination des pharmaciens d'officine.

L'Afssaps a ainsi mis en place un groupe de travail, présidé par le Dr. Jean-Michel Delile et composé de 13 experts (médecins généralistes spécialisés dans la prise en charge des usagers de drogues, addictologues exerçant en milieu hospitalier ou en centres de soins spécialisés pour les usagers de drogues, pharmaciens d'officine ou hospitaliers et médecins exerçant dans des CEIP). Des représentants institutionnels (Afssaps, Direction générale de la Santé, Observatoire français des drogues et toxicomanies) ont également participé aux travaux de ce groupe qui s'est réuni 3 fois entre les mois de juin et de novembre 2010.

La mise au point ainsi élaborée a pour objectif d'aider les professionnels de santé, en particulier les médecins et les pharmaciens, dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés et de rappeler le bon usage de la BHD.

Elle s'articule autour des axes suivants :

- Rappel sur la BHD (agoniste partiel, indications, contre-indications, interactions avec les autres substances)
- Les étapes préalables à l'instauration du traitement
- Initiation et surveillance du traitement
- Suivi du patient
- Risques liés à l'utilisation de la BHD hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché
- Situations particulières (co-addictions, prise en charge de la douleur, grossesse et allaitement, relais entre médicaments de substitution aux opiacés, prescription aux urgences, prescription de "dépannage", relais de prescription et déplacement à l'étranger)
- Comment arrêter un traitement par BHD ?
- Conditions de prescription et de délivrance

A l'issue des travaux du groupe, un certain nombre de messages-clefs ont été mis en avant:

- La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée dans le **traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.**
- Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.
- **Elle n'est pas indiquée dans les dépendances à des substances ou produits non opiacés** (cocaïne, cannabis, alcool...).
- Afin de vérifier la réalité de la consommation d'opiacés et ne pas engager un patient naïf aux opiacés dans ce traitement, l'Afssaps recommande d'effectuer une **recherche urinaire d'opiacés** naturels (morphine, héroïne, opium, codéine, pholcodine), de buprénorphine et de méthadone, en accord avec le patient, avant l'instauration du TSO et pendant le 1^{er} mois de traitement.
- La **posologie de stabilisation** est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés (*craving*). Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour et est atteinte en une à deux semaines. La **posologie maximale recommandée** dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.
- La **voie sublinguale** constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Les comprimés ne doivent pas être avalés. Il est nécessaire d'attendre leur dissolution complète sous la langue.
- En dehors de la phase d'initiation, le traitement par BHD sera pris **quotidiennement en une seule fois à heure fixe**. Les comprimés ne sont pas sécables.
- Une stabilisation non obtenue avec 16 mg reflète souvent un mauvais usage, une comorbidité psychiatrique ou des difficultés sociales et peut justifier une réévaluation de la prise en charge du patient (comorbidités, changement de molécule, etc.). **En cas de difficultés pour obtenir une stabilisation ou en cas de période de crise avec déstabilisation**, il est recommandé au médecin généraliste de rapprocher les consultations et les prescriptions. Il pourra éventuellement **solliciter**

l'avis d'un addictologue, contacter les réseaux de santé ou orienter le patient vers une structure spécialisée : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), ou consultation hospitalière spécialisée en addictologie.

- La prescription est faite sur **ordonnance « sécurisée »**. **Pendant le 1^{er} mois de traitement**, il est recommandé de **prescrire** pour une **durée maximale de 7 jours**. Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre **28 jours** au vu de l'observance, de l'absence de signes de mésusage et de la stabilisation globale du patient. Cette possibilité peut également être évoquée dans certaines situations particulières (emploi, éloignement, déplacement, etc.).
- Depuis 2008, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance le nom de la pharmacie choisie par le patient pour assurer la délivrance. De plus, il est fortement recommandé au prescripteur de **contacter le pharmacien** choisi avec le patient pour l'informer de ce choix et organiser avec lui la prise en charge du patient.

L'avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes est sollicité sur cette mise au point dont le texte a été adressé au préalable à l'ensemble des membres.

Commentaires des membres de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Cette mise au point sera présentée à la Commission d'AMM pour validation en vue d'une diffusion à la fin du premier trimestre 2011.

Les membres accueillent favorablement ce document qui leur paraît répondre aux objectifs avancés et adapté à la pratique médicale. Ils font part des remarques suivantes :

- Il pourrait être intéressant d'annexer à la mise au point les critères de la dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-IV.
- Il serait souhaitable que les références, notamment pour la prise en charge de la douleur, soient citées.
- La mise en avant de l'hyperalgésie au début du chapitre sur la prise en charge de la douleur pourrait être un frein à la prise en charge de la douleur par les médecins généralistes
- Les modalités de prescription de la délivrance dans le chapitre « Conditions de prescription et de délivrance » pourraient être plus précises. Il conviendrait notamment d'indiquer que le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance la durée de la fraction de traitement que le pharmacien doit délivrer.

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

La Commission émet un avis favorable à la proposition de mise au point sur l'initiation et le traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par la buprénorphine haut dosage.