

**Séance n°7**  
**Commission des stupéfiants et**  
**psychotropes**

---

**Compte-rendu de la séance du 19 juin 2014**

**Approuvé le 21 octobre 2014**

---

**Membres de la Commission présents :**

Nicolas AUTHIER  
Mireille BECCHIO  
Luc de HARO  
Claude MAGNIN  
Michel MALLARET  
Joëlle MICALLEF  
Fabrice OLIVET  
Ahmed SALMI  
Vivien VEYRAT

**Membres de la Commission absents ou excusés :**

Marie BONNET  
Jean-Michel DELILE  
Bruno MEGARBANE  
Laurent MICHEL  
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

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

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

**Intervenants de l'ANSM :**

Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO  
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)  
Emilie MONZON, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur clinique  
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance  
Elena SALAZAR, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur

**Autres participants :**

Aldine FABREGUETTES, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché  
Nicolas GLASSER, DP-NEURHO équipe produits STUP, stagiaire  
Sylvain GUEHO, DP-NEURHO, chef produits Antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, stomatologie et ophtalmologie (DOLORH),

Maud DRAPIER, rédactrice société Ubiquis

Claude POUPARD, société les Films de l'Arche  
Lisa BLIN, société les Films de l'Arche  
Raphaël SCHMIDT, société les Films de l'Arche

## Ordre du jour réalisé

<b>1.</b>	<b>COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 20 MARS 2014 (APPROUVE PAR VOIE ELECTRONIQUE LE 29/05/14)</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES</b>	<b>4</b>
<b>3.1</b>	<b>Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du Code de la Santé publique et leurs conséquences pour la santé publique</b>	<b>4</b>
3.1.1	Rivotril® : évaluation des mesures prises pour réduire le mésusage du clonazépam (Avis)	4
<b>3.2</b>	<b>Evaluation des substances ou médicaments</b>	<b>9</b>
3.2.1	Proposition de classement comme stupéfiant des préparations injectables de kétamine (Avis)	9
<b>3.3</b>	<b>Rendre des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance, l'abus et l'usage détourné ainsi que sur toute question concernant l'application de dispositions relatives aux substances et préparations vénéneuses</b>	<b>16</b>
3.3.1	Sulfate de morphine par voie orale (Avis)	16
<b>3.4</b>	<b>Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs</b>	<b>25</b>
3.4.1	Arbitrage européen concernant les spécialités pharmaceutiques à base de méthadone et contenant de la povidone (Information)	25
<b>4.</b>	<b>QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)</b>	<b>25</b>

*Le Président ouvre la séance à 10 heures 10.*

*Le quorum est atteint avec 8 membres présents (9 membres présents à partir du point 3.1).*

## **1. Compte-rendu de la séance du 20 mars 2014 (approuvé par voie électronique le 29/05/14)**

Michel MALLARET rappelle que le compte rendu du 20 mars 2014 a été approuvé par voie électronique et transmis aux membres de la Commission pour information.

David MORELLE ajoute qu'il sera prochainement mis en ligne.

## **2. Annonce des conflits d'intérêts (Information)**

Michel MALLARET insiste sur l'importance des changements dans les déclarations publiques de conflit d'intérêts, qui peuvent être annoncés avant ou pendant la séance, afin d'éviter toute contestation des avis rendus par la Commission.

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

Claude MAGNIN demande si la participation à un colloque organisé par un laboratoire pharmaceutique, sans aucune rémunération ni prise en charge, sur la primo prescription de méthadone en ville, est qualifiée de situation de conflit d'intérêt. En sa qualité de membre de la Commission, il a abandonné sa participation à ces manifestations, mais tient néanmoins à faire valoir la parole de la médecine générale sur le sujet.

David MORELLE l'invite à se référer au document de doctrine. La participation à la manifestation ne doit être ni rémunérée, ni prise en charge.

Il rappelle qu'il existe trois types de liens d'intérêts : les incompatibilités qui empêchent une personne d'être membre de la Commission, les liens d'intérêts qui empêchent de participer à l'examen d'un dossier particulier et les liens d'intérêts sans objet avec les sujets. Les liens d'intérêts sont cotés en amont de la séance et les membres sont contactés pour clarifier les situations le cas échéant.

Michel MALLARET reconnaît que le fait de participer à cette Commission ne doit pas limiter ses membres dans l'exercice de leur profession. Cette situation peut les marginaliser dans leur activité et n'est pas favorable à leur rôle de dispensateur d'information. Il est toutefois important d'éviter **tout lien financier** avec les entreprises pharmaceutiques et de signaler à l'ANSM toute situation nouvelle afin de déterminer quel est le type éventuel de lien d'intérêts.

## **3. Dossiers thématiques**

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

#### **3.1.1 Rivotril® : évaluation des mesures prises pour réduire le mésusage du clonazépam (Avis)**

Michel MALLARET rappelle que les mésusages et abus de ce médicament sont bien connus en France. L'ANSM a pris des mesures depuis 2008 pour remédier à cette problématique. Le clonazépam a la particularité d'être utilisé majoritairement hors AMM (autorisation de mise sur le marché).

Un évaluateur indique que l'actualisation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance a été faite sur la période allant de janvier 2010 à décembre 2013, après une première enquête menée de 1998 à 2004 par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Paca-Corse, qui avait mis en évidence un usage abusif ou détourné du clonazépam.

Les indications du clonazépam sont :

- « traitement des épilepsies généralisées ou partielles (comprimé et solution buvable), soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique »,
- « traitement d'urgence de l'état de mal épileptique (solution injectable) ».

Le suivi renforcé d'addictovigilance a permis de mettre en évidence :

- une augmentation importante de la prescription hors AMM,
- une prescription par les psychiatres en remplacement du flunitrazépam,

- un usage détourné chez les usagers de drogues et dans le cadre de la soumission chimique,
- l'existence d'un trafic vers les pays du Maghreb.

Plusieurs mesures ont ainsi été mises en place par l'Ansm :

- réduction de la taille du conditionnement (2008),
- modèle unitaire hospitalier (2008),
- lettre aux prescripteurs (2008),
- mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) (2009),
- ajout d'un colorant à la solution buvable (2012),
- en 2010 : limitation de la durée de prescription à 12 semaines (2010),
- modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) (2011),
- prescription des formes orales sur ordonnance sécurisée (arrêté 24/08/11),
- prescription initiale des formes orales aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin (15/03/12).

Dans ce contexte, l'ANSM a réalisé plusieurs documents d'information.

Le suivi présenté ce jour a pour objectif d'évaluer l'impact des mesures prises relatives à l'abus et au détournement du clonazépam, sur le nombre de consommateurs, le respect des CPD, l'usage hors AMM et les modalités d'arrêt.

Entre 2011 et 2013, 191 notifications d'abus, de dépendance ou de syndrome de sevrage ont été rapportées (avec une diminution de leur nombre en 2013), dont 56 cas d'abus, 60 cas d'obtention illégale ou revente (essentiellement la forme comprimés) et 77 cas de syndrome de sevrage ou tentative de sevrage (qui concerne des sujets plus âgés et à des posologies plus faibles).

La part du clonazépam parmi les cas de soumission chimique représente 19 % en 2010, 24 % en 2011 et 15 % en 2012. Elle est équivalente à celles du zolpidem et du bromazépam.

Le clonazépam ou son métabolite ont été décelés dans le sang de 24 sujets décédés parmi les 1029 recensés dans DRAMES (enquête sur les « Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances ») sur la période 2010-début 2013. Aucun décès n'est imputé au clonazépam seul.

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) a démontré un pic d'ordonnances suspectes en 2010, suivi d'une diminution régulière et importante en 2013. La fréquence d'ordonnances émanant d'un médecin étranger a très fortement diminué en 2012 par rapport à 2011.

Selon l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire), le nombre de consommateurs de clonazépam a diminué de 2010 à 2012 (de 1,9 % à 0,3 %). En 2013, le clonazépam était la 9<sup>ème</sup> benzodiazépine la plus consommée.

Selon l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) le nombre de consommateurs a diminué depuis 2010 et reste sous la barre des 1 % en 2013. Toutefois, en 2012, le clonazépam présentait les indicateurs de détournement les plus importants. Ces derniers ont augmenté en 2013, mais restent inférieurs à ceux du flunitrazépam. Le clonazépam arrive en tête pour l'indicateur de détournement « obtention illégale ».

*Fabrice OLIVET rejoint la séance.*

Les ventes de clonazépam ont nettement diminué entre 2010 et 2012 (- 73 %), ainsi que le nombre de sujets ayant au moins eu une délivrance (- 66 %). Les ventes de la forme buvable ont davantage diminué que celles de la forme « comprimé ».

Depuis les modifications des CPD, le clonazépam est prescrit dans l'indication « épilepsie » dans seulement 9,5 % des prescriptions (données IMS, Health). Parmi les indications hors AMM, les prescriptions les plus répandues sont les pathologies psychiatriques (17 %), les douleurs neuropathiques (14,8 %), les arthropathies/dorsopathies (9,9 %), les syndromes extrapyramidaux et troubles de la motricité (7,9 %) et les troubles du sommeil (5,7 %).

Le nombre d'utilisateurs prévalent a fortement diminué entre la période 1 (juin 2010-septembre 2011), la période 2 (octobre 2011-décembre 2012) et la période 3 (janvier 2013-octobre 2013). Le nombre de primo-prescriptions (nouveaux utilisateurs) provenant de médecins exerçant en secteur libéral est stable depuis mars 2012 (64 %).

Les prescriptions de médecine générale représentaient 85 % des prescriptions en secteur libéral pour la période 1 et 79,2 % pour la période 3. Ces parts représentent pour les neurologues respectivement 1,4 % et 11,7 %.

La part de primo-prescription a diminué chez les médecins généralistes en secteur libéral, passant de la période 1 à la période 3 de 76,4 % à 46,4 % et a augmenté chez les neurologues de 2,6 à 41 %. Malgré cette diminution, la part de primo-prescription reste importante chez les généralistes.

L'ANSM a mené en parallèle d'autres actions, suite à des signalements dès 2009, par les Agences régionales de santé (ARS) et les services répressifs d'un trafic de Rivotril® comprimés vers le Maghreb avec utilisation d'ordonnances de prescripteurs étrangers et d'un phénomène de ventes anormales de Rivotril® (comprimés) généralisé sur l'ensemble du territoire. Une vigilance insuffisante voire inexistante de la part des pharmaciens a été constatée.

Le renforcement des CPD a entraîné une baisse très significative des saisies et des affaires depuis 2012.

En conclusion, les modifications des CPD du clonazépam ont eu un impact positif sur le détournement et le nombre de personnes en consommant :

- la consommation a nettement diminué,
- la consommation est moins importante parmi les usagers de drogues/patients traités par un médicament de substitution aux opiacés, mais ceux qui continuent à le consommer le font le plus souvent dans le cadre d'un abus,
- la part des primo-prescriptions par les neurologues a augmenté et celle par les médecins généralistes a diminué, mais représente toujours 46 % des primo-prescriptions,
- un report massif du clonazépam vers une autre benzodiazépine ou un autre médicament ne semble pas avéré,
- l'usage hors AMM concerne moins de personnes, mais concerne toujours une proportion importante de sujets (environ 90 %),
- le détournement et le trafic du clonazépam sont moins importants, mais restent présents.

Les questions posées à la Commission sont les suivantes :

- estimez-vous que les mesures mises en place pour limiter le mésusage du clonazépam soient suffisantes ?
- êtes-vous favorable à la poursuite de la surveillance renforcée du clonazépam ?

Michel MALLARET souligne l'importance de l'évaluation de cette problématique et l'absence d'épidémie de syndrome de sevrage du clonazépam ou de report massif vers une autre benzodiazépine. Ce phénomène doit toutefois être surveillé. Si on peut se féliciter de l'efficacité des mesures relatives aux volumes consommés, on peut toutefois être déçu de la part prépondérante d'usage hors AMM. Les médecins doivent être mieux sensibilisés au problème et doivent suivre les recommandations. Les abus et détournements ont diminué en volume, mais restent encore présents.

Claude MAGNIN doute qu'il existe des cas similaires antérieurs qui aient bénéficié d'un effet aussi radical. Au-delà du marché noir, il demande si, par mésusage, il faut entendre les prescriptions hors AMM, qui représentent l'essentiel des prescriptions. Il estime que l'effet du Rivotril® sur les douleurs neuropathiques a été insuffisamment évalué et demande si des études ont été réalisées dans ce sens.

Par ailleurs, il rappelle que les spécialistes hospitaliers ont été les principaux inducteurs de traitements hors AMM, qui ont ensuite été renouvelés par la médecine générale.

La forte baisse des prescriptions a été induite par un comportement très professionnel des pharmaciens, qui ont réclamé la primo-prescription des neurologues.

Claude MAGNIN estime enfin que les cas de syndrome de sevrage ont été limités en raison des petites doses de Rivotril® prises par un certain nombre de patients.

Michel MALLARET répond à la remarque sur les effets du Rivotril® sur les douleurs neuropathiques en rappelant que les données du clonazépam dans l'antalgie étaient insuffisantes pour autoriser une extension d'indication de l'AMM.

Mireille BECCHIO confirme qu'en 2012 le dossier avait été présenté à la Commission d'AMM et que le manque de preuve avait empêché de prendre des mesures plus importantes.

Vivien VEYRAT rappelle que deux mesures ont été prises simultanément (prescription initiale réservée aux pédiatres et neurologues et prescription sur ordonnance sécurisée) et que du point de vue des pharmaciens, elles semblent suffisantes pour limiter le mésusage. Avant ces mesures, les pharmaciens éprouvaient des difficultés à refuser la dispensation lorsqu'il s'agissait d'une ordonnance falsifiée. Aujourd'hui, ils sont tenus de vérifier la qualité du primo-prescripteur et le caractère sécurisé de l'ordonnance. Une réduction plus importante du mésusage en hors AMM, dépend aujourd'hui des prescripteurs.

Michel MALLARET suppose que les nouveaux patients (1/3 des patients traités) bénéficient essentiellement d'une prescription hors AMM, ce qui reste non négligeable.

Mireille BECCHIO demande si des informations relatives aux indications sont disponibles sur la population concernée par les prescriptions hors AMM des médecins généralistes. Elle suppose que dans ce cas ils ne sont pas remboursés.

Marie-Anne COURNÉ signale que, si le médecin n'indique pas sur la prescription qu'elle est hors AMM, le patient est remboursé.

Michel MALLARET estime qu'il existe peu de différences entre les prescriptions des neurologues et des généralistes sur le hors AMM.

Ahmed SALMI considère que l'obligation de la primo-prescription par un neurologue peut être un frein, étant donné la difficulté à obtenir un premier rendez-vous.

Michel MALLARET répond que cette obligation a probablement freiné la prescription hors AMM de clonazépam, mais n'a, semble-t-il pas, gêné sa prescription dans le traitement de l'épilepsie.

Vivien VEYRAT suggère de catégoriser ce médicament comme médicament d'exception, ce qui obligerait le médecin à le prescrire dans le cadre de l'indication thérapeutique. Cette action permettrait de cibler le remboursement sur cette indication.

Claude MAGNIN rappelle que si l'objectif est de limiter la prescription hors AMM, il est nécessaire d'éliminer 90% des prescriptions actuelles. Dans ce cas, une action pourrait être engagée en direction des psychiatres et des rhumatologues, qui sont les principaux spécialistes à prescrire le clonazépam hors AMM. Le laboratoire pourrait également rappeler les indications de cette molécule auprès des prescripteurs.

Nathalie RICHARD reconnaît que des erreurs ont été commises dans le passé : l'initiation faite à l'hôpital et poursuivie en ville, démarche spécifiquement française, a entraîné les prescriptions hors AMM.

Le laboratoire ne fait plus de promotion sur ce médicament.

Même si le problème de la prescription hors AMM subsiste, elle souligne la baisse importante du nombre de patients traités (diminution des ventes entre 2010 et 2012 de 73 %). L'ANSM a adressé de nombreuses informations aux professionnels de santé.

Nicolas AUTHIER note que la modification des CDP en limitant la primo-prescription aux neurologues et aux pédiatres a entraîné peu de changements dans les prescriptions hors AMM (de 98 à 90 %).

Par ailleurs, il lui semble que le hors AMM fait partie des pratiques médicales, à condition qu'il soit éclairé et tienne compte du rapport bénéfice/risque du médicament. Les prescriptions hors AMM restantes sont peut-être des « cas particuliers », sans nécessairement soulever une problématique d'abus ou de mésusage intentionnel, à des doses limitées.

Concernant le problème de sevrage, Nicolas AUTHIER rappelle qu'il est classique pour les benzodiazépines.

Enfin, il s'étonne du fait que cette molécule soit faiblement prescrite dans son indication initiale (épilepsie) et demande si elle a vraiment sa place dans l'arsenal thérapeutique de l'épilepsie en France.

Nathalie RICHARD répond que, lorsque le dossier Rivotril® a été présenté en Commission d'AMM, cette dernière a estimé que le bénéfice dans cette indication était réel. Elle confirme par ailleurs que les prescriptions hors AMM ne posent pas, à l'heure actuelle, de problème de santé publique.

Marie-Anne COURNÉ ajoute que les neurologues avaient confirmé l'utilité de ce produit sur une niche représentant un nombre limité de patients.

Joëlle MICALLEF invite la Commission à tenir compte de la forte évolution du panorama de prise en charge de l'épilepsie. Même si les prescriptions de Rivotril® restent faibles dans l'épilepsie, il peut représenter une opportunité pour certains patients tout en rappelant qu'il ne peut s'agir d'un traitement chronique. On peut s'interroger sur l'utilisation de cette molécule par les neurologues en général, au-delà de l'épilepsie. Ce dossier n'est pas une étude d'impact classique, car elle a examiné l'évolution des indicateurs, au niveau « macro », qui avait inquiété à l'époque. Ces données sont rassurantes et il serait à présent nécessaire d'aller vers des niveaux plus fins, comme des études de trajectoire individuelle de patient. Concernant les questions posées

à la Commission, il est difficile de savoir à quel moment évaluer l'impact des mesures. Elle cite notamment l'incidence de l'arrêt de commercialisation du flunitrazépam en septembre 2013.

Michel MALLARET confirme qu'il peut exister un bénéfice thérapeutique du clonazépam pour certains patients sur une durée de prescription limitée. L'évaluation doit se poursuivre face à la problématique des 90 % d'usage hors AMM. Il conviendrait maintenant d'élargir la démarche à la classe des benzodiazépines et apparentés.

Nathalie RICHARD rappelle que la Commission des stupéfiants et psychotropes a proposé voici un an plusieurs mesures réglementaires relatives aux benzodiazépines en général : les démarches progressent et l'ANSM mettra prochainement en place des consultations des professionnels de santé sur les mesures proposées.

Michel MALLARET revient sur la première question posée à la Commission ce jour : estimez-vous que les mesures mises en place pour limiter le mésusage du clonazépam sont suffisantes ? Il estime qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque semble excessive.

Nicolas AUTHIER rappelle que cette molécule, qui devrait être prescrite sur une courte durée, l'est souvent sur de longues périodes dans des indications hors AMM de pathologies chroniques (fibromyalgie...). Un levier possible serait de communiquer sur le fait que cette molécule doit être prescrite (y compris hors AMM) sur de courtes durée pour éviter une accoutumance plutôt que comme un traitement de fond qui entraîne un risque de tolérance et de syndrome de sevrage.

Michel MALLARET considère cette proposition intéressante. Il se demande toutefois si un tel message (prescriptions « ponctuelles ») doit être fait uniquement pour le clonazépam ou devrait plutôt être un message plus général pour l'ensemble des benzodiazépines et apparentés.

Mireille BECCHIO note que les prescriptions sont faites dans une fourchette d'âge allant jusqu'à 99 ans. Un message pourrait être ainsi passé sur le fait qu'il n'est pas pertinent de prescrire du clonazépam (et des benzodiazépines en général) à des patients aussi âgés. Il pourrait également être envisagé d'obliger les laboratoires à commercialiser avec de plus petits conditionnements.

Nathalie RICHARD répond que ces propositions reprennent celles proposées par la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes entre 2008 et 2010 : la communication vers le public et les professionnels de santé quant à la durée de prescription, la « pesée » de la première prescription de benzodiazépines... Or, il a été prescrit une benzodiazépine pendant 5 ans pour près de 300 000 personnes en France, ce qui est inquiétant.

Luc DE HARO estime qu'il faut plus de recul pour savoir si ces mesures sont suffisantes. Elles fonctionnent à ce jour très bien.

Michel MALLARET propose que l'avis de la Commission soit assorti de la réserve d'une poursuite de cette évolution et d'adjoindre des mesures plus globales sur les benzodiazépines et apparentés.

Fabrice OLIVET revient sur l'élargissement des mesures à la classe des benzodiazépines et apparentés. Le Rivotril® a été considéré comme une substitution aux benzodiazépines, dont les patients se plaignaient des effets. Dans le cadre de la co-prescription avec des traitements de substitution, il lui semble imprudent de se diriger vers des prescriptions courtes.

Sur la question du sevrage, la population des ex usagers de drogue a souvent recours à ce type de produit.

Michel MALLARET confirme le besoin d'évaluer le caractère renforçant aussi bien des opiacés que des benzodiazépines. Parfois, les traitements sont nécessaires durablement, mais les médecins et les patients doivent régulièrement s'interroger sur la nécessité de prendre ces médicaments au long cours.

Le Président met au vote les deux projets d'avis.

*Considérant que les mesures prises entre 2008 et 2011 sur les conditions de prescription et de délivrance ont conduit notamment à :*

- *la diminution massive de la consommation de clonazépam ;*
- *l'augmentation de la part des primo-prescriptions par les neurologues et la diminution de celle par les médecins généralistes ;*
- *la diminution du détournement et du trafic du clonazépam.*

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité<sup>1</sup> que les mesures mises en place sont suffisantes pour limiter le mésusage du clonazépam, sous réserve de :

- ✓ la persistance de l'efficacité de ces mesures,
- ✓ la mise en œuvre d'une action plus large sur toutes les benzodiazépines et apparentées
- ✓ la mise en œuvre d'une action de prévention et de réduction de la pharmacodépendance et de l'abus sur toutes les benzodiazépines et apparentées.

La Commission, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité<sup>2</sup>, un avis favorable à la poursuite de la surveillance renforcée du clonazépam.

## 3.2 Evaluation des substances ou médicaments

### 3.2.1 Proposition de classement comme stupéfiant des préparations injectables de kétamine (Avis)

Marie-Anne COURNÉ indique que la kétamine est un anesthésique général d'action rapide, réservé à l'usage hospitalier et dans des situations d'urgence. A titre dérogatoire, elle peut être rétrocédée par les pharmacies à usage intérieur dans la prise en charge de la douleur rebelle ou en situation palliative avancée chez l'adulte. A cet effet, l'Afssaps avait émis en 2010 des recommandations de bonnes pratiques sur la situation palliative avancée chez l'adulte. La kétamine est classée comme stupéfiant en France, à l'exception des préparations injectables classées sur la liste I des substances vénéneuses. Il existe une spécialité à usage humain et une à usage vétérinaire.

En France, les premiers cas d'abus de kétamine ont été notifiés dans le milieu médical en 1992 et les premiers cas d'utilisation de kétamine en milieu festif sont apparus en 2000, ainsi qu'une augmentation des vols de kétamine notamment dans les cliniques vétérinaires. En conséquence, la France a classé la matière première comme stupéfiant (1997), a sensibilisé les vétérinaires (Afssaps-Afssa 2001) et a rendu obligatoires la déclaration de vols et le stockage sécurisé des spécialités contenant de la kétamine en 2003.

Marie-Anne COURNÉ explique que la situation a également évolué au niveau international. L'ONU a pris plusieurs résolutions, en invitant les Etats à placer la kétamine sous contrôle national si la situation locale l'exigeait (2006/2014), en encourageant les Etats membres à mettre en place une surveillance de l'usage de kétamine et des mesures de précaution pour détecter le détournement (2007/2014) et enfin en invitant les Etats à mettre en place des mesures de surveillance des autorisations d'importation et d'exportation (2014).

Elle ajoute que ces résolutions ont été accompagnées de recommandations du Comité d'experts de l'OMS.

En 2006, celui-ci a estimé que les informations étaient insuffisantes pour justifier un contrôle international de la kétamine et devaient être complétées. Suite à un nouvel examen réalisé en 2012, le Comité d'experts a estimé qu'il n'était pas favorable à la mise en place d'un contrôle international de la kétamine, par crainte de limiter son accessibilité dans certains Etats où le classement psychotropes ou stupéfiants du produit le stigmatise et empêche l'accès aux soins. Si des problèmes d'abus sont observés localement, le Comité invite les Etats à mettre en place des mesures de contrôle national. Un nouvel examen critique est en cours.

La Chine, qui connaît un important trafic, a proposé en mars 2014 une inscription de la kétamine au tableau I de la convention de 1971 sur les psychotropes. Dans ce cadre, l'ONU a sollicité l'ANSM pour connaître la position française sur ce souhait.

#### Données d'addictovigilance

Un évaluateur indique qu'entre 2009 et 2013, le nombre d'ampoules à usage humain vendues a augmenté de 17 % pour les ampoules à 250 mg et de 51 % pour les ampoules à 50 mg. Entre 2002 et 2008, 24 notifications spontanées ont cité la kétamine, contre 33 entre 2009 et 2011 et 48 entre 2012 et avril 2014. Sur ces 48 derniers cas, la kétamine est majoritairement prise sous forme de poudre et sniffée. Il s'agit fréquemment d'usagers polyconsommateurs (certains sous TSO) et la consommation est majoritairement festive ou hebdomadaire, quotidienne et présente depuis plusieurs années (14 cas).

L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) montre une augmentation des citations de kétamine entre 2002 et 2013 avec un pic en 2012. Elle est majoritairement consommée par les usagers de CSAPA (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie) (51 %). Entre 2009-2010 et 2011-2013, les modalités d'administration ont

<sup>1</sup> 9 voix pour : N. AUTHIER, M. BECCHIO, L. de HARO, C. MAGNIN, M. MALLARET, J. MICALLEF, F. OLIVET, A. SALMI, et V. VEYRAT

<sup>2</sup> 9 voix pour : N. AUTHIER, M. BECCHIO, L. de HARO, C. MAGNIN, M. MALLARET, J. MICALLEF, F. OLIVET, A. SALMI, et V. VEYRAT

évolué, avec une augmentation de la voie intraveineuse (IV) (11 % versus 27 %) et une diminution de la voie nasale (83 % versus 68 %). Les prises restent majoritairement occasionnelles (75 %). Le début de la consommation est supérieur à 1 an dans 82 % des cas. L'obtention se fait principalement par deal (86 %). La consommation se fait à 45 % dans le cadre d'abus et à 7 % dans le cadre d'une dépendance. On note également une diminution d'association avec l'héroïne et une augmentation d'utilisateurs sous traitement de substitution (TSO).

Les enquêtes OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire), OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) et Soumission chimique ne rapportent que peu de cas relatifs à la kétamine.

L'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) a transmis à l'ANSM les données 2012-2013 du dispositif TREND (tendances récentes et nouvelles drogues). L'image du produit a changé : de drogue d'initiés, aux effets radicaux, la kétamine est devenue une substance « euphorisante » utilisée à des doses plus faibles. Elle touche maintenant une population plus jeune. La disponibilité et l'accessibilité progressent, mais il n'existe pas de trafic organisé. L'enquête nationale conduite dans les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) en 2012 montre que la kétamine est majoritairement consommée par sniff (75 %) et par injection (32 %),

La kétamine est par ailleurs utilisée en hors AMM dans la douleur (fibromyalgie, douleurs cancéreuses, en soins palliatifs ...). Entre 2009 et 2011, le nombre d'ampoules rétrocédées a doublé et son utilisation en soins palliatifs représentait 25 % des cas. La prise en charge dans la douleur est très hétérogène et on note l'induction de dépendance primaire à la kétamine. Des essais cliniques sont en cours sur une utilisation hors AMM dans la dépression résistante.

#### Données relatives au détournement et au trafic

L'évaluateur poursuit sa présentation. L'organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) alerte régulièrement l'ANSM sur l'abus et le trafic de kétamine, notamment en Asie (86% des saisies mondiales) et plus récemment une augmentation des saisies au Royaume-Uni. En France, les vols de kétamine doivent être déclarés à l'ANSM, aux services de police et aux Agences régionales de santé (ARS). Depuis 2012, l'ANSM n'a reçu aucune déclaration de vol, alors que des vols dans des cliniques vétérinaires et dans une centrale d'achat ont été déclarés à la gendarmerie.

Concernant les saisies, l'usage et le trafic de kétamine restaient marginaux par rapport aux drogues de synthèse et autres médicaments, mais constatent des saisies importantes depuis 2010. Le nombre d'affaires (interpellations pour usage ou trafic) est en augmentation, avec des formes saisies liquide ou poudre.

#### Données relatives au contrôle

Un évaluateur indique qu'un questionnaire a été adressé par l'OICS en 2008 aux gouvernements quant aux mesures juridiques et administratives spécifiques applicables à la kétamine. 87 pays et 7 territoires ont répondu au 1<sup>er</sup> novembre 2009. 48 pays ont inscrit la kétamine sur la liste des substances soumises à contrôle en vertu de la législation nationale. 43 gouvernements ont mis en place des dispositions juridiques ou des mesures administratives pour donner suite à cette résolution. Parmi les pays qui n'avaient pas placé la kétamine sous contrôle, 12 ont fait observer que leur situation interne justifierait une mesure en raison de l'ampleur de l'abus de la substance. 59 pays et territoires ont fait savoir qu'un contrôle du commerce international licite (autorisations import/export) était en vigueur. Des données précises ont été communiquées à l'OICS concernant la fabrication, les exportations et importations de kétamine par la grande majorité des pays et territoires. Les données relatives aux abus, trafics, saisies ont été communiquées par 31 pays et territoires.

Un état des lieux de la réglementation applicable a été réalisé en :

- Union européenne (contrôle spécifique dans 17 pays, classement stupéfiant dans 4 pays et psychotrope dans 9 pays),
- Amérique du Nord (contrôle spécifique au Canada et aux Etats-Unis (*Schedule III Controlled Substances*)),
- Asie (contrôlé dans la plupart des pays, avec un classement stupéfiant dans 6 pays et psychotrope dans 3 pays),
- Amérique Latine (classement stupéfiant dans 1 pays et psychotrope dans 4 pays, contrôles spécifiques dans 3 pays et absence de contrôle spécifique dans 2 pays),
- Océanie (contrôles spécifiques stricts en Australie et en Nouvelle Zélande).

Globalement, on peut noter une évolution vers un renforcement des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la kétamine et du contrôle des opérations d'importation/exportation.

Marie-Anne COURNÉ présente les données relatives au contrôle en France. La déclaration de vol et le stockage sécurisé sont obligatoires respectivement depuis 2001 et 2003. Les préparations injectables ne sont pas prescrites sur ordonnance sécurisée. Cette forme est réservée à l'usage hospitalier et soumise à la réglementation correspondante. Les conséquences d'une inscription des préparations injectables de kétamine sur la liste des substances classées comme stupéfiant seraient les suivantes :

- Prescription sur ordonnance sécurisée,
- Registre spécifique des entrées et sorties (également pour les vétérinaires),
- Autorisation de l'ANSM pour toutes les opérations sur les préparations injectables,
- Autorisation pour toute importation et exportation.

La Chine souhaiterait inscrire la kétamine sur le tableau I de la convention de 1971 sur les psychotropes. Le tableau I comprend les substances qui ont un potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et qui ont une valeur thérapeutique faible (cathinone, LSD...) et peu d'usage médical. Toute utilisation est interdite, sauf à des fins médicales ou scientifiques, par des personnes autorisées. La convention de 1971 prévoit pour les substances de ce tableau une surveillance étroite des activités et des actes de délivrance. Il existe également une obligation d'autorisation de toutes les opérations y compris d'importation/exportation et de réalisation d'un bilan annuel d'utilisation de la substance. En cas d'usage médical, la prescription est obligatoire.

Les substances du tableau II ont un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne (GHB, dronabinol, méthylphénidate, amphétamines). La surveillance est moins stricte que pour les substances du tableau I (obligation d'autorisation de toutes les opérations, réalisation d'un bilan annuel d'utilisation de la substance, prescription médicale obligatoire). Là encore, les substances du tableau II sont classées stupéfiants en France.

Le tableau III regroupe les benzodiazépines et le tableau IV les substances ayant une valeur thérapeutique importante.

Les questions posées à la Commission sont les suivantes :

- Etes-vous favorable à l'inscription des préparations injectables de kétamine sur la liste des substances classées comme stupéfiant en France comme c'est déjà le cas pour les autres formes de kétamine ?
- Etes-vous favorable à l'inscription au tableau I ou au tableau II de la convention de 1971 ?

Michel MALLARET considère que la kétamine est un anesthésique utile voire indispensable dans certains pays. Elle fait toutefois l'objet d'abus et de trafics importants dans le monde. On constate également un usage détourné de cette substance en France, qui rejoint une série de substances à effets dissociatifs. La prise de risque se majore, avec une augmentation des injections IV. Outre les décès, on peut citer les épidémies d'atteintes vésicales et néphro-urologiques encore rares en France, liées à la prise au long cours de cette substance. Il est nécessaire de discuter des conséquences pratiques découlant d'un classement « stupéfiants » de la forme injectable de la kétamine. L'éventualité d'une inscription en tableau I ou II sera discutée par la suite.

Vivien VEYRAT comprend que la Commission est consultée sur les spécialités injectables à usage humain et vétérinaire. Comparées à d'autres substances, la kétamine est faiblement utilisée à des fins récréatives et plutôt sous la forme poudre ou comprimé essentiellement importés. Les formes injectables sont déjà soumises à une détention sous clé. Compte tenu des constats, il s'interroge sur les conséquences qu'aurait le passage en « stupéfiant » de la kétamine, notamment sur l'utilisation de la kétamine en situation d'urgence.

Michel MALLARET cite des cas d'usage abusif de substances volées dans des pharmacies hospitalières. La part respective issue du trafic international ou des pharmacies ou des cabinets vétérinaires n'est pas connue.

Vivien VEYRAT rappelle que le classement de la kétamine en stupéfiant n'entraînera qu'une évolution de la prescription sur ordonnance sécurisée, car elle est déjà détenue sous clef. Il doute qu'il existe un trafic d'ordonnances falsifiées pour la kétamine. Cette évolution n'apportera que des contraintes supplémentaires pour le prescripteur : quels sont les avantages sur la limitation du trafic du classement des ampoules injectables en stupéfiant ?

Marie-Anne COURNÉ répond que ce classement impliquerait un suivi plus strict des prescriptions pour les vétérinaires et le milieu hospitalier. Les règles de suivi et de balance entrées/sorties sont aujourd'hui plus souples pour les vétérinaires et leur vigilance serait renforcée par le classement en stupéfiant de la kétamine. Au niveau international, les importations et exportations de kétamine ne sont pas contrôlées, sans traçabilité précise.

Vivien VEYRAT demande si les mesures de contrôle des importations et exportations peuvent être prises indépendamment du classement d'une substance en tant que stupéfiant.

Marie-Anne COURNÉ répond qu'elles ne peuvent être prises qu'en les classant comme psychotropes.

Aldine FABREGUETTES précise que les deux autorités compétentes doivent se mettre d'accord sur l'importation et l'exportation.

Nathalie RICHARD ajoute que le classement comme stupéfiants n'empêche pas l'utilisation médicale en France. Il existe clairement une sous-notification des vols, notamment de la part des vétérinaires.

Michel MALLARET cite des cas de détournement de médicaments par le personnel hospitalier. Le problème français d'abus est probablement sous-estimé : il devient majeur dans d'autres pays.

Fabrice OLIVET rappelle que la consommation de kétamine augmente, malgré son classement. Les arguments avancés sur la kétamine en tant que « vraie drogue » peuvent être repris par les gens favorables à la logique de prohibition. Certains estiment que la contrainte agit sur la diminution des consommations illicites et les détournements, mais l'augmentation de la demande se poursuivra.

Nathalie RICHARD rappelle que l'image de la kétamine a changé : son utilisation en milieu festif augmente.

Fabrice OLIVET estime que cela dépend du milieu festif considéré. Les études menées dans un but scientifique ne savent pas toujours de quoi il s'agit ! Ce sont désormais des processus de réduction des risques qui s'appliquent pour les « vrais » stupéfiants et les drogues dures « légales » comme l'alcool. La solution de la substitution a été trouvée pour les opiacés. Or le renforcement des contrôles trop stricts empêche et contredit la philosophie de la réduction des risques. La kétamine est en train d'intégrer un processus de prohibition.

Nathalie RICHARD rappelle que la kétamine est déjà classée comme stupéfiant. L'ANSM souhaite protéger son usage médical et vétérinaire. Le sujet n'est pas celui de la prohibition.

Fabrice OLIVET assure que tous les renforcements de processus de contrôle débouchent sur la difficulté de mettre en place des mesures de réduction des risques et sur une pression de la demande, qui crée davantage de perturbations de l'ordre public.

Michel MALLARET estime néanmoins que le message relatif au médicament est insuffisamment pris en compte dans sa dangerosité. Dans le cadre d'un usage abusif, il s'agit d'une vraie drogue, dont le caractère inducteur de délire pose problème.

Fabrice OLIVET revient sur la question d'une consommation quotidienne pendant 10 ans et cite les « délires » médiatiques relatifs au PCP (« poussière d'ange »), que l'on peut comparer à la kétamine. Il s'agit bien d'une drogue psychédélique de consommation festive et doute qu'il existe beaucoup de consommations au long cours.

Joëlle MICALLEF reconnaît qu'en France, les consommations chroniques notifiées restent marginales, mais cette situation peut être amenée à évoluer compte tenu des cas de primo-dépendance recensés dans le traitement de la douleur et engendrés par des protocoles non adaptés. Il est nécessaire de s'alimenter de l'expérience internationale car les usages chroniques existent notamment en Asie et au Royaume-Uni, comme le démontrent les publications relatives aux complications uro-néphrologiques. Le seul traitement proposé est la réduction de la consommation. En Chine, des questionnaires circulent aux urgences sur l'usage de la kétamine dès lors que les personnes se présentent avec des hématuries, des cystites récidivantes... Elle s'interroge fortement sur l'usage de la kétamine dans la douleur et la publicité qui en est faite par certaines entreprises (administration au domicile sans surveillance médicale) en termes de sécurité des patients.

Luc DE HARO est bien conscient du problème majeur de déviation, mais est totalement défavorable à l'inscription de la kétamine au tableau I, dans la mesure où il s'agit d'un excellent anesthésique qui possède une très bonne efficacité médicale. Certains pays ou territoires comme Mayotte n'ont des budgets que pour ce médicament dans l'anesthésie. Par ailleurs, si ce produit est enlevé aux vétérinaires, ils ne pourront plus travailler.

Marie-Anne COURNÉ confirme que la kétamine ne semble pas correspondre au tableau I. Elle alerte la Commission sur la difficulté de désolidariser le classement national du classement international. La position de la France est demandée sur le classement international, qui impactera le classement français.

Nathalie RICHARD assure que l'OMS a bien tenu compte du caractère indispensable de la kétamine dans les pays pauvres. En France, le classement comme stupéfiant n'empêche pas son utilisation.

Mireille BECCHIO estime que l'argument consistant à mieux contrôler les pharmacies hospitalières et les cliniques semble suffisant pour inscrire la forme injectable sur la liste des stupéfiants.

Michel MALLARET estime que cette inscription ne modifiera pas le travail du prescripteur, mais celui du pharmacien et du vétérinaire.

Marie-Anne COURNÉ précise que la prescription devra toutefois être faite sur ordonnance sécurisée.

Vivien VEYRAT rappelle que les médecins urgentistes comme les médecins sapeurs-pompiers devront passer par une ordonnance sécurisée.

Marie-Anne COURNÉ ajoute qu'ils le font déjà pour d'autres produits. A partir du moment où il ne s'agit pas d'une ordonnance intra-hospitalière, l'ordonnance doit être sécurisée. Un prescripteur s'interrogera davantage en cas de prescription hors AMM s'il doit le faire sur ordonnance sécurisée.

Michel MALLARET estime que toutes les substances psychoactives devraient être prescrites sur ordonnance sécurisée. Compte tenu de l'existence de dérogations de rétrocession au-delà des soins palliatifs, le classement de la kétamine comme stupéfiant est un message non négligeable. Cela favorisera surtout un meilleur contrôle, mais ne nuira pas au bénéfice thérapeutique de cette substance.

Vivien VEYRAT considère que ce classement impactera fortement l'approvisionnement et l'utilisation de la kétamine dans le cadre des soins palliatifs.

Nathalie RICHARD insiste sur le fait que les éléments de trafics sont pris en compte dans le classement d'une substance comme stupéfiant, mais l'ANSM n'a pas pour objectif de réguler le trafic illicite de kétamine. Son objectif est une utilisation dans des conditions plus sécurisées, même en cas de rétrocession.

Marie-Anne COURNÉ précise que la rétrocession s'inscrit dans les cadres des situations palliatives avancées et des douleurs chroniques rebelles. Les conséquences d'un classement en tant que stupéfiant peuvent être bénéfiques, avec une meilleure pesée des prescriptions et un meilleur suivi du traitement.

Nathalie RICHARD assure que la communication qui sera faite suite à l'évolution du classement évoquera tous les aspects (thérapeutiques, usage détourné...).

Nicolas AUTHIER conseille à l'ANSM de ne pas utiliser le classement stupéfiant pour recadrer un usage hors AMM. Ce classement aura essentiellement un impact sur l'usage médical de la substance et sur les CPD. Il n'est pas certain que le classement en tant que stupéfiant soit l'outil permettant de mieux réguler les prescriptions hors AMM.

Nathalie RICHARD rappelle que c'est ce qui avait été indiqué pour les benzodiazépines.

Marie-Anne COURNÉ assure que ce n'est pas l'usage hors AMM de la kétamine qui a amené à poser la question du classement stupéfiant.

Nicolas AUTHIER estime que le risque, en termes de complications d'usage, lié à la kétamine a été peu discuté.

Nathalie RICHARD assure que l'évaluation du risque a été faite quant à l'usage détourné et l'utilisation à but récréatif et la toxicité du produit induit un risque dans l'usage récréatif.

Michel MALLARET confirme que les conséquences somatiques ne sont pas négligeables. Le classement en tant que stupéfiant n'est qu'une partie de la solution pour réduire les cas de dépendance et d'abus. Il est également nécessaire de discuter avec les sociétés savantes pour déterminer comment mieux prescrire ce médicament lorsqu'il est utile.

Claude MAGNIN distingue deux niveaux de débats : celui relatif à la sécurité et la réglementation et celui relatif au rôle clinique de la kétamine. Lorsqu'on parle de toxicité, s'agit-il de toxicité somatique ou psychiatrique ? La plupart des usagers rapportent un usage récréatif très occasionnel et à effet euphorisant plutôt que dissociatif : il ne connaît pas son potentiel de dépendance. Il se déclare gêné par « l'argument

chinois », qui consiste à présenter la demande de la Chine d'une surveillance renforcée de la kétamine à l'échelle internationale. Il indique qu'il s'abstiendra sur la première question.

Marie-Anne COURNÉ rappelle qu'il ne s'agit pas d'un argument, mais d'une demande soumise à l'ANSM.

Michel MALLARET estime que si le rapport de l'OFDT évoque les effets euphorisants rapportés par les usagers, la kétamine et ses apparentés sont de vrais psychodysléptiques. La France pourrait se situer au début d'une épidémie d'usage de kétamine. Elle est pour le moment utilisée à 80 % dans un contexte festif et intermittent, mais une certaine partie des usagers pourraient être amenés à l'utiliser en continu. Ce profil d'usage est classique.

Mireille BECCHIO rappelle qu'elle travaille dans le seul CSAPA d'Ariège et signale que les usagers se fournissent en Andorre. Elle constate que la consommation chronique de kétamine (poudre et médicament) augmente avec les abus.

Nathalie RICHARD confirme que le potentiel d'abus et de dépendance de la kétamine est connu. Il serait problématique de classer la matière première en tant que stupéfiant et de laisser les médicaments à base de kétamine classés en psychotropes. Le problème vient des deux types de trafics.

Fabrice OLIVET considère que les données ne montrent pas d'augmentation de détournement. On pourrait même dire que l'on constate une augmentation globale de la consommation de kétamine sans augmentation du détournement du médicament. La décision ne doit pas induire de difficultés à titre professionnel.

Nathalie RICHARD assure que cela n'est pas connu, faute d'absence de déclaration de vol.

Michel MALLARET estime qu'il ne s'agit pas de mettre les professionnels de santé en difficulté mais de leur adresser un message informatif.

Vivien VEYRAT estime que les pharmaciens et les vétérinaires qui rangent la kétamine dans un coffre avec les morphiniques sont déjà conscients des risques qu'elle peut engendrer.

Fabrice OLIVET estime que la disparition de ces vols traduit le fait que les usagers se fournissent différemment.

Marie-Anne COURNÉ assure que les casses de pharmacie existent toujours. Les vétérinaires ne savent pas toujours qu'il est nécessaire de déclarer les vols de kétamine. Le niveau de contrôle des importations et exportations est insuffisant pour avoir une information claire des phénomènes. Ce médicament n'étant pas classé comme stupéfiant, il n'apparaît pas dans les statistiques « stupéfiants » des douanes.

Mireille BECCHIO demande s'il existe une coordination entre douaniers et policiers pour faire remonter les informations.

Marie-Anne COURNÉ explique que les données de plusieurs organismes peuvent se recouper, sans nécessairement être coordonnées.

Luc DE HARO rappelle que les médicaments vétérinaires relèvent d'une autre agence. Il demande si le vote de la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM concernera uniquement les médicaments humains ou s'il intégrera également les produits vétérinaires.

Marie-Anne COURNÉ répond que l'avis de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) sera demandé par la suite.

Les deux avis relatifs au classement de la kétamine comme stupéfiant seront ensuite transmis au Ministère chargé de la Santé.

Elle indique que l'ANSES n'a pas de position officielle sur ce classement comme stupéfiant, mais que celui-ci ne semblerait pas poser de problème particulier. L'ANSES est préoccupée par d'autres types de problèmes, comme la régulation de l'approvisionnement, qui pourrait être solutionnée par cette évolution de réglementation. Les vétérinaires disposent désormais de médicaments stupéfiants (méthadone et fentanyl vétérinaire). Cette évolution ne leur posera pas de problème majeur.

Nicolas AUTHIER rappelle que les décisions prises sur la première question impacteront celles relatives à la deuxième question. A titre personnel, il ne pense pas pouvoir répondre à la seconde question et craint que les votes ne soient pas cohérents.

Michel MALLARET indique que la France est en droit de surclasser une substance par rapport à l'international. Le classement comme stupéfiant n'est pas limitatif. Par exemple, le classement de la méthadone en tant que stupéfiant n'en empêche pas l'accès en France. Les classements internationaux influent sur l'accessibilité.

Nathalie RICHARD cite des exemples de médicaments inscrits au tableau II (méthylphénidate, GHB...) utilisés de manière importante au niveau international.

Marie-Anne COURNÉ cite dans le tableau III la buprénorphine, la cathine et dans le tableau IV les benzodiazépines.

Nathalie RICHARD précise que le tableau I concerne des produits qui ne sont pas utilisés à des fins thérapeutiques.

Michel MALLARET estime qu'il est nécessaire de dissocier les deux questions. Il considère que pour les patients (usages anesthésiques et douleurs avancées) et les vétérinaires, le classement de la kétamine en tant que stupéfiant ne modifiera pas fondamentalement les choses, mais sécurisera les CPD.

Il met au vote le premier projet d'avis.

*Considérant les données sur l'abus, le mésusage, l'usage détourné et le trafic de kétamine, Considérant que la kétamine et ses sels, à l'exception des préparations injectables, sont inscrits sur la liste des stupéfiants (arrêté du 8 août 1997) en France, la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 5 voix pour, 2 voix contre et 2 abstentions<sup>3</sup> un avis favorable à l'inscription des préparations injectables de kétamine sur la liste des substances classées comme stupéfiant en France.*

Michel MALLARET s'enquiert de la valeur thérapeutique dans le tableau III.

Marie-Anne COURNÉ répond qu'elle est moyenne à grande. Les produits des tableaux I et II de la convention de 1971 sont classés stupéfiants en France. Ceux des tableaux III et IV sont classés psychotropes en France, ce qui a un impact sur le contrôle de l'importation/exportation et dans une moindre mesure des opérateurs, mais n'implique pas de prescription sur ordonnance sécurisée.

Luc DE HARO estime que la grande valeur thérapeutique de ce produit ne permet pas de l'inscrire aux tableaux I et II. Il se déclare favorable à une inscription de la kétamine au tableau III.

Michel MALLARET estime que le message important à transmettre est qu'il ne faut pas réduire l'accessibilité de la kétamine dans les pays où il s'agit du seul anesthésique financièrement accessible.

Marie-Anne COURNÉ précise que les produits inscrits en tableau III ont un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais avec une valeur thérapeutique moyenne à grande. Le tableau IV concerne les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais avec une valeur thérapeutique moyenne à grande. Il est possible de surclasser la kétamine en France en tant que stupéfiant, en expliquant sa valeur thérapeutique et son intérêt dans les pays pauvres.

*Il est convenu de procéder à trois votes distincts, chacun relatif à l'inscription de la kétamine au tableau I, II et III de la convention de 1971.*

Le Président soumet au vote les trois projets d'avis.

*Considérant les données sur l'abus, le mésusage, l'usage détourné et le trafic de kétamine, Considérant la grande valeur thérapeutique de la kétamine, Considérant le risque de restriction de l'accès de la kétamine à des fins médicales en cas de mesures de contrôle trop strictes dans certains pays,*

---

<sup>3</sup> 5 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Michel MALLARET et Joëlle MICALLEF ; 2 voix contre : Fabrice OLIVET et Vivien VEYRAT ; 2 abstentions : Claude MAGNIN et Ahmed SALMI

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>4</sup>, un avis défavorable à l'inscription au tableau I de la Convention de 1971 sur les psychotropes.

Elle rend à l'unanimité<sup>5</sup>, après en avoir délibéré, un avis défavorable à l'inscription au tableau II de la Convention de 1971 sur les psychotropes.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 8 voix pour et 1 abstention<sup>6</sup> un avis favorable à l'inscription au tableau III de la Convention de 1971 sur les psychotropes.

La séance est suspendue de 12 heures 55 à 13 heures 45.

### **3.3 Rendre des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance, l'abus et l'usage détourné ainsi que sur toute question concernant l'application de dispositions relatives aux substances et préparations vénéneuses**

#### **3.3.1 Sulfate de morphine par voie orale (Avis)**

- *Données d'addictovigilance*

Michel MALLARET rappelle que le sulfate de morphine (SdM) a bénéficié d'une autorisation transitoire d'utilisation par note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS) de juin 1996, à un moment où la méthadone et la buprénorphine étaient encore peu installées. Or, la persistance de son utilisation et son mésusage justifie une enquête d'addictovigilance.

L'évaluateur indique que depuis 2000, le réseau d'addictovigilance reçoit des notifications de mésusages des spécialités à base de sulfate de morphine. L'enquête menée entre 1996 et 2008 avait rapporté 454 notifications (85 % d'abus et dépendances, 12 % d'utilisation comme TSO et 3 % d'overdoses) impliquant majoritairement du Skénan®. Cette enquête a été actualisée pour la période 2008 à juin 2013, au cours de laquelle 867 notifications spontanées ont été rapportées (90 % d'abus et 10 % d'utilisation comme TSO), impliquant aussi majoritairement du Skenan®. Dans près de la moitié des cas, le produit est obtenu dans la rue. Ces notifications sont parfois associées à des complications infectieuses liées à la voie intra veineuse (IV), des signes de manque, des troubles psychiques, des troubles digestifs, une perte de poids ainsi qu'à 20 surdosages dont 13 décès.

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) montre que depuis 2008, le SdM est cité dans 6 % des ordonnances suspectes (Skénan® à 82 %). Il est le 5<sup>ème</sup> médicament cité chez les patients de moins de 40 ans. Les indicateurs révèlent une forte augmentation des falsifications et une diminution des vols.

Selon l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), la part du SdM reste stable (entre 1 et 3 %) : le Skenan® reste majoritaire avec une augmentation de l'obtention illégale, de la recherche d'effets positifs et de l'administration par voie IV (70 % en 2012). La part du SdM augmente dans les médicaments injectés (36 % en 2013). Le SdM est la 5<sup>ème</sup> substance psychoactive la plus consommée en CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues).

La présentation des données d'addictovigilance se poursuit par les 4 enquêtes OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) qui ont été menées entre 2008 et 2012. Elles rapportent 55 patients sous SdM, avec une utilisation majoritaire du Skénan®, et dans 20 % des cas une consommation de substances illicites associées. La voie orale est utilisée dans 80 % des cas et la voie IV dans 23 % des cas. Les patients étaient traités dans 80 % des cas pour une dépendance aux opiacés : 59 % par Skénan® en tant que TSO et 41 % par méthadone ou BHD.

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) indique une augmentation des décès imputables au SdM depuis 2008, mais les analyses ne permettent pas de savoir s'il s'agit de morphine ou de métabolites de l'héroïne.

---

<sup>4</sup> 9 voix contre l'inscription : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Fabrice OLIVET, Vivien VEYRAT, Claude MAGNIN et Ahmed SALMI

<sup>5</sup> 9 voix contre l'inscription : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Fabrice OLIVET, Vivien VEYRAT, Claude MAGNIN et Ahmed SALMI

<sup>6</sup> 8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Ahmed SALMI et Vivien VEYRAT ; 1 abstention : Fabrice OLIVET

Parmi les notifications spontanées, on distingue les abuseurs (90 % majoritairement par injection) des patients l'utilisant dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés (10 %, majoritairement par voie orale).

Les données de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) 2012-2013 rapportent une augmentation de la demande de la part des usagers depuis 2011 et une alimentation du marché par des prescriptions rédigées par un nombre restreint de médecins. Il faut par ailleurs distinguer les usagers qui prennent le SdM dans un contexte de « défoncé » de ceux qui recherchent une autre substitution injectable avec un effet « flash ».

En conclusion, on note :

- une augmentation de la part du sulfate de morphine dans les notifications spontanées (90 % dans le cadre d'un abus, à des doses élevées),
- une augmentation du mésusage par voie injectable,
- une augmentation de l'obtention illégale,
- une augmentation de la demande par les usagers de drogue.

Cette situation entraîne une augmentation des risques d'infections liées à l'injection, de transmission virales et d'overdoses.

Les questions posées à la Commission sont les suivantes :

- Pensez-vous nécessaire de prendre des mesures galéniques (association avec la naloxone, excipient anti-détournement,...) réduisant le mésusage par voie intraveineuse des spécialités à base de sulfate de morphine ?
- Pensez-vous nécessaire que d'autres mesures de minimisation soient mises en œuvre ? Si oui, lesquelles ?

Michel MALLARET estime que la part de l'injection de sulfate de morphine par voie IV est plus fréquente que les chiffres rapportés par l'enquête OPPIDUM concernant majoritairement les CSAPA. Les estimations issues des CAARUD sont en faveur d'un plus grand pourcentage d'injecteurs de SdM.

Il pense par ailleurs que le pourcentage de décès liés au SdM rapportés au nombre de « consommateurs » de SdM est plus important que celui relatif à la méthadone ou la buprénorphine : cette situation inquiétante est insuffisamment évaluée.

Fabrice OLIVET souhaite des précisions sur les critères distinguant les abuseurs et de ceux utilisant le sulfate de morphine en tant que traitement de substitution aux opiacés.

L'évaluateur répond que l'enquête repose sur les réponses des usagers ou des médecins de CAARUD et que la distinction repose sur les déclarations des patients, relatives à la consommation de SdM dans le cadre ou non d'un TSO.

Fabrice OLIVET en déduit qu'il s'agit du point de vue des usagers sur leur propre pratique. Il est donc subjectif. Obtenir un critère objectif est difficile. Un certain nombre de personnes consomment du SdM dans le cadre d'un traitement et le revendiquent comme tel. Dans la rue, les SdM ont parfois remplacé l'héroïne.

Michel MALLARET rappelle que les usagers utilisent le SdM avec des intentions différentes (recherche d'un effet proche de l'héroïne en cas d'injection intraveineuse ou recherche d'un traitement oral de substitution qui leur convienne).

Nicolas AUTHIER rappelle que la perception que l'on a d'un traitement est différente selon qu'on est médecin prescripteur ou patient.

Par ailleurs, l'objectif du TSO est souvent mal intégré : les usagers se contentent souvent de ne pas être en manque.

Michel MALLARET rappelle que la Commission a déjà fait des propositions d'évaluation de la substitution injectable. Le SdM peut poser des problèmes de dépendance et de prise de risque lié à l'injection.

Claude MAGNIN considère qu'il s'agit d'un dossier sensible, qui a déjà donné lieu à des recommandations de la Commission en 2009 sur la pérennité de la circulaire de juin 1996. Sa force de recommandation s'est épuisée au fil du temps. Les médecins-conseil de la sécurité sociale ne peuvent plus s'y appuyer, ce qui aboutit à mettre en difficulté les prescripteurs et les usagers dont le remboursement du traitement est supprimé. Certains patients sont installés dans un TSO depuis un certain temps et bénéficient d'un protocole de soins approuvé par le médecin conseil. Certains usagers vont chercher chez leur médecin une prescription de SdM, à la recherche d'effets que ne leur apporte pas la méthadone ou la buprénorphine. Enfin, le marché noir est alimenté par des prescriptions non consommées. Ces différentes situations doivent être bien

différenciées. La Commission doit s'emparer de cet important problème, qui existe depuis 20 ans et que la substitution aux opiacés n'a pas entièrement réglé.

Il serait pertinent de demander à la CNAM d'évaluer le nombre de patients concernés par cette prescription (environ 2 000 voici 5 ans). Les doses proposées aux patients installés dans un TSO avoisinent les 450 à 500 mg, de manière stable et sont très souvent prises par IV.

Nathalie RICHARD précise que l'Assurance maladie a indiqué qu'elle n'était pas en capacité de répondre à l'ANSM concernant le nombre de patients concernés.

Nathalie RICHARD précise que la demande d'inscription du SdM dans la liste définie par l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 relatif aux médicaments utilisés de manière détournée a été refusée. De ce fait, l'assurance maladie n'a pas de focus particulier sur ces médicaments.

Michel MALLARET distingue les patients qui prennent du SdM depuis longtemps de ceux qui en prennent ponctuellement ainsi que les voies de consommation (orale ou IV). Il n'existe pas d'argument dans la littérature pour affirmer que la morphine est plus efficace que la méthadone. Le problème de l'injection fait référence à la question de la substitution injectable. Il doit s'agir soit d'un traitement temporaire permettant le passage de l'héroïne à une substitution par voie sublinguale ou orale, soit d'une substitution injectable et durable, avec une réduction des risques bien inférieure.

Fabrice OLIVET invite la Commission à ne pas balayer la question de la substitution par voie orale. Le rapport Montastruc élaboré en 2000 s'était interrogé sur les qualités de cette voie de substitution en tant que traitement et avait montré que les usagers trouvaient dans la voie orale un intérêt au SdM qu'ils ne trouvaient pas dans la méthadone. Certaines personnes, pour décrocher de la méthadone, passent à des doses régressives de SdM. Cette substitution par voie orale est pratiquée en Autriche. Elle ne doit pas être considérée comme une pseudo-substitution injectable.

Joëlle MICALLEF précise que le groupe de travail « Montastruc » avait revu tous les critères de la littérature et avait examiné si les propriétés pharmacologiques de la molécule y répondaient.

Nathalie RICHARD rappelle que le sujet a été présenté à deux reprises à la Commission : une première fois avec les conclusions du rapport Montastruc et une seconde fois avec des conclusions sensiblement différentes quant à l'utilisation du SdM.

Fabrice OLIVET indique que le rapport était défavorable en lui-même, mais que la Commission avait critiqué un des critères selon lequel l'existence d'une importante action psychoactive invalidait la fonction de substitution. Avec le recul, les critères ont évolué.

Ahmed SALMI demande si des études européennes ont été menées sur de nouvelles molécules en association avec le SdM.

L'évaluateur répond qu'il n'existe pas d'AMM accordée à l'association naloxone / SdM. Certaines études sont en cours.

Claude MAGNIN estime que la combinaison SdM / naloxone renvoie aux essais de mise en place du suboxone.

Nathalie RICHARD précise que le suboxone possède une indication de TSO, contrairement au SdM.

- *Etat des lieux de l'utilisation comme traitement de substitution aux opiacés*

Un état des lieux des données d'efficacité et de sécurité a été réalisé en 2014 sur l'utilisation du SdM en tant que TSO et rappelle la note d'information dite « Girard » du 27 juin 1996.

Les débats qui se sont tenus en Commission nationale des stupéfiants et psychotropes le 23 avril 2009 ont montré un partage quant à l'intérêt et au cadre d'utilisation des SdM dans le traitement de la dépendance aux opiacés. A la majorité des membres présents, la Commission s'était déclarée favorable au maintien de la prescription des sulfates de morphine en tant que TSO sous les conditions suivantes :

- à titre exceptionnel (en cas notamment de contre-indications ou d'intolérance à la BHD ou la méthadone),
- dans le cadre de la mise en place d'un protocole de soins avec l'Assurance maladie,
- après un avis favorable d'un addictologue exerçant dans un service spécialisé.

Par ailleurs, la Commission avait demandé :

- l'établissement d'une liste de critères (référentiel) permettant de définir les cas pour lesquels la prescription de ces SdM pourrait être autorisée en tant que TSO,
- la réalisation d'un essai clinique ou d'une étude,
- l'évaluation de l'intérêt de l'utilisation de ces produits chez la femme enceinte ou allaitante,
- la définition, en lien avec la Direction Générale de la Santé, des modalités de mise en place d'un cadre d'utilisation précis des sulfates de morphine comme TSO.

L'étude Eider (2005) est double-aveugle, randomisée SdM versus méthadone et implique 64 patients non traités sur 2 périodes croisées de 7 semaines. La dose moyenne de SdM utilisée était de 680 mg et de 85 mg de méthadone, un taux de rétention identique (84 et 88 %). Le craving à l'héroïne était plus important pour le SdM et les syndromes de sevrage étaient contrôlés avec les deux traitements. La qualité de vie était meilleure sous SdM. On peut critiquer le fait que l'effectif étudié soit faible et la durée trop courte.

L'étude Beck (2014) est randomisée, en ouvert, de non-infériorité, SdM versus méthadone, avec 2 périodes croisées de 11 semaines et réalisée sur une large effectif de 276 patients traités depuis plus de 6 mois par méthadone à plus de 50 mg/j. Les critères examinés sont le taux de rétention et les tests urinaires. Cette étude ne démontre pas de non-infériorité du SdM par rapport à la méthadone, avec une réserve liée à l'absence de double-aveugle.

L'étude de Giacomuzzi (2006) compare les caractéristiques de 120 patients non traités en entrée d'étude et de 120 patients traités par méthadone (40), SdM (40) ou buprénorphine (40) depuis plus de 6 mois. Elle rapporte une consommation plus faible de substances illicites chez les patients traités depuis plus de 6 mois et un avantage de la méthadone et de la buprénorphine sur la qualité de vie. Cette étude présente la limite d'être observationnelle sans double aveugle.

L'étude de Kraiger (2005, 110 patients non traités) a démontré une diminution des symptômes de sevrage, de la consommation de cocaïne, de l'incidence des plaintes somatiques et du craving vers l'héroïne et la cocaïne. Enfin, l'étude Vasilev (2006) est observationnelle sur 20 patients non traités et menée sur 6 mois : à l'entrée, la consommation moyenne était de 24,2 jours d'héroïne par mois et après 6 mois, 19 patients ont déclaré ne plus consommer d'héroïne, l'un d'entre eux déclarant consommer une autre opiacée.

Les autres études observationnelles ont toutes démontré un effet positif du SdM mais leurs faiblesses méthodologiques rendent les résultats discutables.

L'évaluateur ajoute que les données de sécurité sont rares dans la littérature. Les effets indésirables les plus fréquents sont des crampes d'estomac, des maux de tête, des douleurs dentaires, une constipation, des vomissements, des insomnies. Chez les patients utilisant le SdM en tant que TSO, on rapporte un fort mésusage par voie IV, un risque de surdosage et de décès.

En conclusion, depuis l'avis de la Commission de 2009, les données cliniques sont insuffisantes pour confirmer ou infirmer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du SdM chez les patients dépendants aux opiacés.

Claude MAGNIN suppose que la posologie quotidienne ne correspond pas à 680 mg de SdM sur 24 heures. Le SdM français (Skénan®) est généralement pris en deux doses.

L'évaluateur répond que les études, qui concernaient la voie orale, mentionnent bien une prise quotidienne. Le Skénan® a effectivement une durée d'action de 12 heures.

Nicolas AUTHIER estime que la circulaire « Girard » a amplifié l'ambiguïté relative à l'identité des bénéficiaires de ce médicament de substitution. Le choix entre la méthadone et la buprénorphine est souvent fait en concertation avec le patient. Un médicament de substitution aux opiacés doit supprimer le syndrome de sevrage et le *craving* pour éventuellement atteindre l'abstinence. Il ne doit pas avoir d'effet renforçant positif aux posologies thérapeutiques, et enfin, il doit diminuer l'effet renforçant positif des drogues dont le patient souhaite cesser la consommation.

Il demande si ce médicament doit-il être réservé à des patients pour lesquels il existe une contre-indication ou une intolérance des deux MSO, ce qui peut amener des dérives ? Souvent, les enquêtes montrent que les patients sous SdM consomment également l'un ou l'autre des MSO. Le choix de la prescription est donc difficile : certains patients bénéficient d'une double prescription méthadone et SdM, qui émanent rarement du même prescripteur. Cette situation fait songer au programme d'héroïne médicalisée. La circulaire « Girard » n'a pas permis de bien cibler les patients qui nécessitaient vraiment cette prescription. Elle ne garantit pas le rapport bénéfice/risque de cette thérapeutique et le médecin ne peut pas s'en servir si sa responsabilité est mise en cause face à un accident avec le SdM. Les décès liés au SdM sont proportionnellement très importants.

Nicolas AUTHIER ajoute que si un médecin choisit de prescrire du SdM, c'est parce qu'il juge qu'il existe un bénéfice thérapeutique. De ce fait, comment bien prescrire le SdM hors AMM aux patients dépendants aux opiacés ? Pourquoi ne pas prescrire directement des ampoules de chlorhydrate de morphine sur 7 jours à des patients pour éviter qu'ils ne s'injectent des gélules qui ne sont pas faites pour cette voie d'administration ? Il s'agit de la seule spécialité permettant une injection aux mêmes doses que celles de la morphine injectée. Une telle démarche nécessiterait une prise en charge spécialisée, couplée à des actions de réduction des risques.

Actuellement, face à la problématique de l'injection de morphine – certains patients s'injectant jusqu'à deux à trois gélules -, les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues) mettent désormais à disposition des usagers des *cups* XXL permettant une administration de quantités plus importantes. Cette démarche fait s'interroger sur les limites de la réduction des risques. En définitive, la circulaire « Girard » pose avant tout un problème de remboursement qui n'est pas du domaine de compétence de la Commission, sans se soucier du risque que représente la prescription de gélules majoritairement administrées par voie intraveineuse.

Michel MALLARET revient sur les données et recommandations et demande combien de patients, sur les 2 000 placés sous Skénan®, ont bénéficié d'une prestation de l'assurance maladie et combien ont bénéficié d'un avis addictologique spécialisé. Il craint que l'Assurance maladie ne dispose pas de ces informations.

Claude MAGNIN précise que peu de généralistes et de médecins conseil actuels connaissent la note « Girard », qui n'est plus un élément de référence. Il est nécessaire d'avancer sur cette question, car les prescriptions de SdM se poursuivront. Il confirme qu'il existe des contre-indications ou des intolérances à la méthadone ou la buprénorphine, mais plus rarement pour les deux. Aujourd'hui, les médecins recherchent l'avis des patients qui ont quasiment tous essayé l'une et l'autre. Les patients qui ont fait l'expérience d'un TSO veulent un agoniste complet et non un agoniste partiel. Cette notion d'avis du patient doit être intégrée dans la question du SdM en tant que TSO : certains patients recherchent également un effet particulier. D'autres diminuent leur TSO mais augmentent leur consommation de SdM, à la recherche d'effets. Il est nécessaire de s'interroger sur ce que doit être un TSO et envisager d'aller au-delà de la limite imposée par l'absence d'effet.

Fabrice OLIVET ne distingue pas de différence entre les trois molécules, en dehors du fait que deux d'entre elles disposent d'une AMM. La note « Girard » a répondu à une situation de crise car des milliers de personnes avaient découvert la voie de la substitution via le SdM. Le cadre de la buprénorphine permettait d'éviter le passage en CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et au fil du temps l'affinité des usagers pour l'une ou l'autre des molécules a joué. Du fait de l'absence d'AMM et de forme injectable du SdM, on trouve une catégorie de personnes en détresse ayant une forte affinité avec la morphine injectée et des personnes qui vont bien mais qui s'injectent ponctuellement cette molécule. Le risque est de faire basculer ces dernières vers le marché noir. Il est nécessaire de trouver un cadre effectif pour ces deux populations.

Nathalie RICHARD souhaite faire part à la Commission des réflexions sur le SdM du groupe T2R (ex-TSO) de la DGS, dont le rôle a été étendu à la réduction des risques. Le groupe T2R souhaite :

- La reconnaissance des SdM comme TSO de 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'échec du traitement par buprénorphine à haut dosage et méthadone,
- La nécessité de mettre en œuvre des études et des expérimentations pour définir les modalités les plus adéquates d'utilisation de ce traitement. Le protocole proposé par plusieurs CSAPA dans le cadre d'un groupe de travail de la fédération Addictions est un des éléments de cette étude,
- Le maintien à l'accès au SdM pour les patients déjà stabilisés avec ce traitement, notamment dans le cadre de la note d'information « Girard » et de la poursuite de la prise en charge par l'Assurance maladie.

Michel MALLARET annonce que concernant le maintien à l'accès au SdM pour les patients déjà stabilisés, la CPAM n'a pas réalisé d'évaluation globale du problème : quel nombre de patients sous SdM dans ces conditions ? Combien sont suivis grâce à une consultation entre médecin prescripteur et médecin conseil... Il est difficile de statuer sur le maintien des patients, ne sachant pas quel est leur nombre.

Nathalie RICHARD demande quel serait l'éclairage apporté par les données que l'Assurance maladie pourrait transmettre.

Michel MALLARET répond qu'elles permettraient de connaître le pourcentage de patients bénéficiant réellement d'une consultation et si l'avis d'un addictologue a été demandé. Ceci pourrait éclairer les futures

recommandations de la Commission. L'Assurance maladie devait établir un accord entre le médecin traitant et le médecin conseil.

Nathalie RICHARD précise qu'il ne s'agit pas des recommandations de l'Agence.

Michel MALLARET indique qu'il s'agit des recommandations de la Commission en 2009, qui auraient pu être suivies de faits.

Nathalie RICHARD estime que le protocole de soins a été mis en place dans ce cadre.

Claude MAGNIN assure qu'il n'est pas appliqué systématiquement. La notion de concertation, recommandée, reste très vague. Pendant longtemps, les protocoles ont été renouvelés annuellement, puis n'ont plus été demandés par les médecins conseil. Les patients traités régulièrement à une posologie stable ne sont plus inquiétés. La décision dépend toutefois du médecin conseil, en fonction de son appréciation sur les TSO, les usagers... la consultation de l'addictologue est rare. La notion de concertation n'a jamais été vraiment utilisée. Il est urgent que des patients aujourd'hui stabilisés ne soient pas déstabilisés par le refus de prise en charge de leurs traitements par la Sécurité sociale, au risque qu'ils se tournent vers la rue. Concernant le 3<sup>ème</sup> point soulevé par le groupe T2R, on ne peut que renouveler la note Girard.

Nicolas AUTHIER distingue les patients « incidents » à qui on pourrait prescrire le SdM des patients « prévalents », qui en bénéficient déjà. Il paraît difficile d'arrêter le remboursement pour les patients qui en bénéficient depuis de nombreuses années. Tous les acteurs, y compris l'Assurance maladie, doivent assumer ce à quoi ils ont participé. Le cas des patients « incidents », non répondeurs ou intolérants aux deux médicaments de substitution aux opiacés déjà disponibles, pourrait être traité différemment, probablement en privilégiant une prise en charge dans un CSAPA, en faisant mieux à moindre risque (prescription de matériel de réduction des risques, de naloxone...)

Fabrice OLIVET assure qu'il est nécessaire de mener un vrai travail de réduction des risques liés à l'injection. Les patients écoutent les conseils qui leur sont donnés et les prescripteurs ont le devoir de venir au secours des patients en situation difficile. Une autre catégorie de patients se porte bien et risque de recevoir la même note de la sécurité sociale leur refusant le remboursement.

Michel MALLARET confirme qu'il est nécessaire d'avancer sur la question des patients sous SdM depuis longtemps et éviter un traitement différentiel de leur dossier selon leur département. Il interroge l'ANSM sur une éventuelle étude clinique, comme suggérée par le groupe T2R.

Nathalie RICHARD reconnaît que l'on manque d'études robustes sur l'utilisation du SdM.

Claude MAGNIN estime qu'une première question est celle de la reconnaissance du SdM en tant que TSO, aux côtés de la méthadone et de la buprénorphine avec des précisions nécessaires de son indication. Il conviendrait alors dans ce cadre de pérenniser la note « Girard ». La deuxième question est celle d'une phase expérimentale sur des patients qui ne sont pas encore traités sous SdM et qui pourraient entrer dans un protocole de SdM. Une expérimentation en CSAPA pourrait être menée pour la phase d'initialisation, suivie d'une reconduction des traitements par le médecin prescripteur. Cela suppose que le SdM puisse être préconisé comme un traitement de substitution dans un cadre particulier.

Michel MALLARET rappelle que le SdM n'est pas actuellement validé comme un traitement de substitution.

Nathalie RICHARD précise que la proposition de T2R est « *2<sup>ème</sup> ligne en cas d'échec du traitement par buprénorphine à haut dosage et méthadone* ».

Nicolas AUTHIER demande ce qu'il faut entendre par « échec thérapeutique » : s'agit-il de la persistance de la symptomatologie – donc du comportement addictif dans ce cas -, auquel cas il faut changer de traitement et surtout renforcer les approches motivationnelles car la seule action de substituer est rarement suffisante pour pérenniser un changement dans les consommations d'opiacés ? Il doute qu'il faille seulement se baser sur le taux de rétention dans les soins et la persistance d'opiacés dans les urines. Le cadre proposé par la note « Girard » est insuffisant pour bien cibler les patients qui devraient bénéficier d'une telle prescription hors AMM.

Fabrice OLIVET estime qu'il n'existe pas de critères objectifs.

Joëlle MICALLEF indique, par analogie à d'autres champs thérapeutiques (cancérologie...), qu'il n'existe pour la méthadone et la buprénorphine pas de hiérarchie et de critères entre les deux. Il est nécessaire d'explicitier les situations cliniques et de bien définir la population cible concernée.

Michel MALLARET estime que pour éviter l'augmentation inquiétante d'injection de morphine par les personnes recevant une prescription de SdM, il convient de favoriser le passage de ces personnes de l'usage de la voie injectable à celui de la voie orale. L'arrivée de SDM injectable risquerait d'augmenter les pratiques d'injections d'opiacées, ce qui n'est pas souhaitable.

Claude MAGNIN considère que la difficulté vient du fait qu'il n'existe ni substitution injectable ni héroïne Médicalisée en France. Si la France essaie de résoudre l'ensemble des problématiques auxquelles répondent les alternatives thérapeutiques des pays environnants, elle se trouvera dans une impasse avec le SdM. Cette substance ne peut pas répondre à toutes les problématiques posées. Le cadre est contraignant dans ce pays.

Michel MALLARET confirme qu'il ne faut pas dissocier le SdM de la substitution injectable et de la naloxone.

Nathalie RICHARD convient du fait qu'il ne faut pas arrêter le traitement des anciens patients traités depuis plusieurs années par SdM. Ce positionnement est nouveau par rapport à ce qui avait été indiqué dans la dernière Commission, à savoir la différenciation des nouveaux et des anciens patients. La Commission peut le proposer à la DGS au regard d'une éventuelle nouvelle note ou circulaire, afin de permettre le suivi de certains patients dans un cadre exceptionnel.

Michel MALLARET confirme l'intérêt de cette piste, tout en évitant qu'une nouvelle note ne s'applique pendant 20 ans sans nouvelle décision. Il est nécessaire de tenir compte des anciens patients et de faire des propositions variées de maintien ou de transition vers un autre traitement. Chez les nouveaux patients, la réflexion doit intégrer une discussion plus globale sur la substitution injectable.

Il invite la Commission à se prononcer sur les questions qui lui ont été posées.

Marie-Anne COURNÉ rappelle que le large mésusage du SdM est bien connu. La Commission a évoqué la possibilité de prévoir un cadre pour les patients déjà traités par SdM afin de leur permettre de poursuivre leur traitement. Il est également nécessaire de travailler à la réduction des risques liés à l'injection.

Nathalie RICHARD ajoute que la consommation de Skénan® par injection est en augmentation : la situation a évolué depuis 10 ans.

Fabrice OLIVET estime que la question 2 pourrait permettre d'envisager de faire des recommandations sur la réduction des risques.

Nathalie RICHARD précise que la minimisation concerne le risque lié à l'injection et non le risque d'injection, ce médicament n'étant pas injectable.

Michel MALLARET demande si la spécialité contenant du SdM et de la naloxone donnera lieu à une demande d'AMM en France dans le cadre de la substitution.

L'évaluateur répond que l'ANSM a été informée du développement d'essais impliquant ces deux molécules. Aucune demande d'AMM n'a été déposée, dans un aucun pays.

Ahmed SALMI comprend donc que l'ANSM ne peut pas imposer à un laboratoire de mener des essais.

Luc DE HARO fait le parallèle avec le Subutex®. Une forme associée à la naloxone existera éventuellement, mais le Skenan® perdurera.

Nathalie RICHARD rappelle que Skenan® n'a pas d'indication dans le TSO, contrairement au Subutex®.

Luc DE HARO estime alors que les prescripteurs ne pourront pas prescrire le Skenan® avec la certitude que le produit ne sera pas injecté.

Michel MALLARET prolonge les propos de l'évaluateur : il n'y a pas de proposition actuelle de SdM à visée substitutive et associé à la naloxone.

Nicolas AUTHIER mentionne l'existence aux Etats-Unis d'un produit associant oxycodone/naloxone. Une forme SdM/naloxone permettrait de prévenir l'usage détourné du SDM par voie intraveineuse. Le SdM restera accessible en France pour traiter la douleur ou dans les prescriptions hors AMM.

Marie-Anne COURNÉ explique que l'objectif est de demander aux laboratoires qui commercialisent le SdM par voie orale de développer une forme anti-détournement dans l'indication dans laquelle le produit est autorisé en France (la douleur). Le SdM n'est pas indiqué dans le TSO. L'ANSM ne peut donc pas demander au laboratoire de produire une forme SdM seule et une autre associée à la naloxone. La forme anti-détournement se substituerait aux formes existantes (Skénan®), ce qui réduirait le risque d'injection et le risque lié à l'injection.

Mireille BECCHIO demande si le nombre de steribox vendues est connu et s'il est en augmentation.

Michel MALLARET répond qu'il est en augmentation, mais cela peut aussi être lié au fait que les pharmacies et les CAARUD sensibilisent davantage les usagers à la réduction des risques lors d'un usage des drogues.

Nicolas AUTHIER estime que le développement d'une forme unique remplaçant le SdM seul passera par une association SdM/naloxone. Il convient dans ce cas d'anticiper un éventuel passage du SdM vers l'oxycodone, comme ceci a été le cas aux Etats-Unis. Certains patients sont attachés aux opioïdes forts et à l'injection, qui provoque un effet différent de la voie orale.

Fabrice OLIVET cite les limites des formes anti-détournement : certains usagers s'injectent le suboxone dans les pays où seul ce traitement est prescrit, d'autres s'injectent de la méthadone sirop.

Michel MALLARET rappelle que la quantité de naloxone dans les gélules de suboxone était limitée pour éviter de déclencher d'importants syndromes de sevrage, en cas d'injection intraveineuse.

Fabrice OLIVET s'en étonne, dans la mesure où le suboxone ne devait absolument pas être injectable.

Michel MALLARET estime que la question est difficile : aucun professionnel de santé ne peut souhaiter un mésusage d'une spécialité à base de morphine. La réduction du mésusage IV de morphine (la voie IV n'étant pas prescrite) est un objectif hautement souhaitable. La réponse à la question peut être adjointe d'une phrase indiquant « à des fins de prise en charge du patient, ces mesures galéniques sont-elles la meilleure solution pour régler le problème de l'usage des opiacées par voie injectable ? » Le risque est de déplacer le problème vers une autre substance.

Nathalie RICHARD signale une augmentation de l'utilisation de Skénan® par injection.

Claude MAGNIN souligne l'évolutivité du processus. A l'arrivée de la buprénorphine, qui ne devait pas être injectable, les patients se sont vus proposer un traitement par méthadone. De nombreux patients ont perduré dans une pratique d'injection, plus attractive. L'ANSM peut essayer de mettre globalement en place des prises en charge de substitution correspondant à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique, intégrant la problématique de la substitution injectable. Il lui semble qu'il est possible d'avancer plus rapidement sur le SdM en tant que traitement de substitution que vers la substitution injectable. On ne peut pas aujourd'hui concevoir le passage au SdM sans perspectives de travail sur la substitution injectable.

Michel MALLARET en conclut qu'il est nécessaire de réaliser des études sur la substitution injectable et que les médicaments par voie orale ne soient pas injectables.

Marie-Anne COURNÉ ajoute que le plan gouvernemental prévoit l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques : dans ce cadre, une expérimentation sur la buprénorphine injectable devrait être lancée.

Luc DE HARO considère qu'il est nécessaire de reformuler la question afin d'y répondre par oui ou non.

Nicolas AUTHIER distingue le fait de rendre un traitement non injectable et celui permettant de rendre inefficace, ou sans effet renforçant positif, un traitement s'il est injecté.

Marie-Anne COURNÉ précise que la question n'est pas de déterminer les pistes à prendre mais si la Commission estime qu'il est nécessaire de prendre des mesures galéniques.

Fabrice OLIVET souligne le risque d'avoir un report sur une autre molécule.

Michel MALLARET distingue l'aspect de la substitution injectable de la mesure galénique évitant l'injection, associée à des mesures de minimisation. Il suggère de donner un avis plus global.

Nathalie RICHARD résume les propositions en indiquant que la priorité consiste à mettre en place une substitution injectable, à l'évaluer et dans un deuxième temps éventuellement modifier la galénique du SdM.

Michel MALLARET doute de la possibilité d'une mise en place, dans de brefs délais, de mesures galéniques pour le SdM. Des études sont nécessaires, par ailleurs, pour évaluer la substitution injectable.

Claude MAGNIN demande quelles mesures prendre en attendant : la Commission doit inviter la DGS à proroger l'autorisation de prescrire du SdM dans le cadre de la note Girard et donner une indication forte pour que les patients ne soient pas déremboursés sur leurs prescriptions de SdM.

Nathalie RICHARD rappelle que le rôle de l'ANSM n'est pas de conseiller le maintien du remboursement, mais plutôt la prise en charge dans un cadre global par le médecin conseil de l'assurance maladie.

Michel MALLARET confirme la nécessité qu'un document clair émanant de la DGS précise aux régions la prise en charge des patients et incite à consulter les addictologues en cas de situation difficile.

Nathalie RICHARD ajoute la nécessité de différencier les anciens et les nouveaux patients traités au SdM.

David MORELLE précise que la prise de mesures galéniques est relativement longue. Il convient d'associer le laboratoire le plus tôt possible.

Nathalie RICHARD indique que la mise en place d'une solution injectable prendra également du temps.

Michel MALLARET estime qu'une préoccupation majeure des laboratoires fabricant des opiacées est bien d'éviter les détournements. Associer le SdM à la naloxone pourrait s'inscrire dans cette évolution.

Marie-Anne COURNÉ informe la Commission qu'il existe une spécialité contenant oxycodone + naloxone, qui n'est pas encore commercialisée en France.

Michel MALLARET propose d'intégrer dans la question 1 une référence à la solution injectable, d'évoquer la naloxone disponible à domicile pour pouvoir l'injecter à un tiers, en cas d'overdose, préciser que les patients anciennement traités par SdM puissent bénéficier d'un document national recommandant à la CNAM et aux médecins traitants la manière de réaliser la prise en charge, avec l'éventuel recours à l'avis d'un addictologue.

Nathalie RICHARD précise que la réponse galénique faisait surtout référence à l'augmentation des trafics et des injections de rue. Le sujet n'était pas la mise en place d'une solution injectable.

Michel MALLARET estime que l'injection de rue et les trafics sont liés aux prescriptions par des médecins de SdM à des usagers.

Marie-Anne COURNÉ cite également un trafic de prescriptions et fausses ordonnances.

Michel MALLARET demande si ce trafic représente une proportion importante. Si c'est le cas, il faut ajouter la naloxone dans le comprimé. Si le SdM n'est pas injectable, il se situera, probablement, au même niveau d'intérêt que la méthadone, dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés, en cas de dépendance majeure aux opiacés, sous réserve de confirmation par une étude clinique.

Fabrice OLIVET craint que les patients ne se retournent vers l'héroïne.

Nathalie RICHARD propose la formulation suivante : « *Pensez-vous que prendre des mesures galéniques (association avec la naloxone, excipient anti-détournement,...) est adapté pour réduire le mésusage par voie IV des spécialités à base de SdM ?* »

Joëlle MICALLEF ajoute que la deuxième question traduit bien l'avis des différents membres de la Commission sur le fait que la mesure galénique ne peut que partiellement répondre à la question. D'autres mesures doivent être graduellement mises en place.

Claude MAGNIN estime qu'il répond négativement à la 1<sup>ère</sup> question. La question qui suit est tout à fait différente.

Michel MALLARET estime au contraire que les mesures galéniques sont adaptées.

Joëlle MICALLEF ajoute que les spécialités galéniques actuellement commercialisées n'ont pas été construites pour cet usage.

Michel MALLARET estime qu'il est préférable d'évoquer les mesures galéniques dans un cadre plus global, évoquant la possibilité de substitutions injectables.

Fabrice OLIVET en convient. Dans le cas contraire, il partage la position de Claude Magnin.

Claude MAGNIN invite la Commission à intégrer la proposition de Nicolas Authier relative à la définition de l'échec et des critères d'éligibilité.

Le Président met au vote le projet d'avis.

*Considérant qu'un mésusage de la voie d'administration du sulfate de morphine par voie intraveineuse a été observé, la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité<sup>7</sup>, un avis favorable à la nécessité de mesures complémentaires aux thérapeutiques actuelles de substitution aux opiacés associant :*

- *l'évaluation d'une substitution injectable ;*
- *des mesures galéniques pour réduire le détournement par voie intraveineuse des spécialités à base de sulfate de morphine.*

*Claude Magnin, Joëlle Micallef et Luc De Haro quittent la séance.*

Michel MALLARET indique qu'il conviendrait de signaler la nécessité de définir des critères d'éligibilité à un traitement par sulfate de morphine pour les patients et que la problématique des patients anciennement traités par le SdM soit prise en compte de manière nationale par un document administratif précisant les critères d'éligibilité, les modalités de prise en charge homogènes et cohérentes entre les CPAM ... Ces remarques seront transmises à la Direction générale de la santé.

### **3.4 Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs**

#### **3.4.1 Arbitrage européen concernant les spécialités pharmaceutiques à base de méthadone et contenant de la povidone (Information)**

Nathalie RICHARD signale qu'une alerte rapide a été lancée en avril 2014 à la suite de 16 cas d'insuffisance rénale incluant des décès dans un contexte de mésusage de méthadone par injection, rapportés par l'agence norvégienne du médicament. La Norvège a suspendu l'AMM et un arbitrage européen a été lancé. La réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments associant méthadone et povidone a été lancée. Cette forme de méthadone n'existe pas en France et les cas rapportés sont localisés dans les pays scandinaves. Le sujet sera discuté au PRAC (Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) de juillet.

### **4. Questions diverses (Information)**

*En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 15.*

---

<sup>7</sup> 9 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Luc de HARO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Fabrice OLIVET, Ahmed SALMI et Vivien VEYRAT