

Secrétariat des Commissions

Séance n°1
Commission des stupéfiants et
psychotropes

21 mars 2013

Compte-rendu de la séance du 21 mars 2013

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Vivien VEYRAT
Caroline VICTORRI VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Luc De Haro

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, coordonnateur pôle COCOM
Patricia ESTRELLA, gestionnaire pôle COCOM

Intervenants de l'ANSM :

François HEBERT, directeur général adjoint
Florent PERIN-DUREAU, directeur direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef de pôle Stupéfiants et Psychotropes
Stéphane LUCAS, DP-NEURHO, pôle Stupéfiants et Psychotropes, évaluateur contrôle du marché
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation (DM-EVAL), référente ATU (pour le point 6.3).

Autres participants :

Philippe VELLA, ANSM, directeur direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations (DP-GENER/MEDGEN)
Khodor CHATILA, ANSM, DP-NEURHO, pôle médicaments de neurologie, psychiatrie et anesthésie (SYNAPS), évaluateur clinique
Aldine FABREGUETTES, ANSM, DP-NEURHO, pôle Stupéfiants et Psychotropes (STUP), évaluateur contrôle du marché
Anne FRAGNÉ-NATAF, ANSM, DP-NEURHO, pôle médicaments d'antalgie, rhumatologie, pneumologie, allergologie, ORL, stomatologie et ophtalmologie (DOLORH), évaluateur publicité professionnelle
Mélanie LEPLAY, ANSM, DP-NEURHO, pôle SYNAPS, évaluateur vigilance
Emilie MONZON, ANSM, DP-NEURHO, pôle STUP, évaluateur clinique
Anne-Lise FAUVET Rédacteur société Ubiquis
Taieb JONATHAN Caméraman société Empreinte multimédia
Robin ANTHONY Caméraman société Empreinte multimédia

Personnalités extérieures invitées :

Bernard FAUCONNEAU, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Poitiers (pour le point 6.1).

Ordre du jour réalisé

1	PRESENTATION ET ADOPTION DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION (AVIS)	4
2	ELECTION DU PRESIDENT (AVIS)	6
3	ELECTION DU VICE-PRESIDENT (AVIS)	6
4	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	6
5	PRESENTATION DES MODALITES D'INSCRIPTION D'UNE SUBSTANCE SUR LA LISTE DES STUPEFIANTS OU DES PSYCHOTROPES (INFORMATION)	6
6	DOSSIERS THEMATIQUES	9
6.1	Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments	9
	Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la méthoxétamine en vue du classement comme stupéfiant (Avis)	9
6.2	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	13
	Conséquences sanitaires du mésusage par injection de Subutex® et de ses génériques (Avis)	13
6.3	Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses	20
	Mise en place d'une surveillance particulière des ATU pour le mazindol et la dexamphétamine (Information)	20
7	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATIONS)	21

François HEBERT souhaite la bienvenue à l'ensemble des participants. Il présente les excuses de Dominique MARANINCHI, retenu à l'extérieur.

Si la commission des stupéfiants et psychotropes existait déjà par le passé, elle a été renouvelée suite à la loi de 2011. Comme par le passé, ses travaux seront conduits par des notions de santé publique et de sécurité sanitaire, et porteront notamment sur la politique nationale de substitution aux opiacés, la limitation du détournement et des abus, ou encore l'évaluation des nouvelles substances de substitution. Les crises récentes qu'a traversées l'agence ont toutefois témoigné du besoin de transparence et de pédagogie. Alors que les commissions travaillaient auparavant à huis clos, les attentes de la société ont évolué et il conviendra d'expliquer les positionnements de l'agence. Un panel très diversifié examinera les projets de décision, en lien avec le réseau des CEIP, afin d'adopter l'approche la plus exhaustive possible sur des produits qui ont un impact très fort sur la vie des patients et des Français. *In fine*, les décisions seront de la responsabilité du directeur général. La confidentialité des travaux préparatoires devra être respectée. Tant que la décision n'est pas prise, porter le débat sur la place publique pourrait en effet être perturbateur.

Il indique que les commissions devront ainsi allier excellence scientifique pluridisciplinaire et pédagogie. Il propose, avant de débiter la séance, de procéder à un tour de table de présentation.

A la suite du tour de table, François HEBERT souhaite, au nom de Dominique Maraninchi et de l'ensemble des équipes de l'Agence, la bienvenue à l'ensemble des participants.

1 Présentation et adoption du règlement intérieur de la commission (Avis)

David MORELLE indique que le quorum est atteint.

Il souhaite, avant de procéder aux élections du président et du vice-président de la commission, présenter les principales dispositions du règlement intérieur.

Les commissions sont créées pour une durée de six ans. Les membres sont nommés pour une durée de trois ans, renouvelable une fois.

Le président et vice-président sont élus par les membres, parmi eux. Ils siègent, participent aux séances et votent. Le président dirige la réunion, veille au respect du règlement intérieur et assure la bonne tenue des débats. Il veille au respect des règles de gestion des conflits d'intérêts. Il formule les propositions, organise le vote et s'assure de la bonne compréhension par les membres des avis rendus. Il relit et signe le compte-rendu. Le vice-président assiste le président. En cas d'absence ou d'empêchement, le président est remplacé par le vice-président, qui dispose, dans ce cas, de toutes les prérogatives du président. En cas d'absence ou d'empêchement du président et du vice-président, un président de séance est désigné par le directeur général de l'ANSM ou son représentant.

L'ordre du jour est établi par le secrétariat de la commission, en concertation avec les directions opérationnelles et la direction générale de l'ANSM. L'un des membres peut proposer l'inscription d'un sujet à l'ordre du jour d'une séance de la commission. Cette inscription ne peut être faite qu'avec l'accord préalable de l'ANSM. Dans ce cas, il adresse à l'ANSM, 15 jours avant la date de la réunion, le sujet qu'il souhaite voir inscrit à l'ordre du jour. Sauf urgence, les membres reçoivent l'ordre du jour et les documents nécessaires à l'examen des sujets qui y sont inscrits, 10 jours avant la date de la séance, et au plus tard 5 jours avant. L'envoi de l'ordre du jour et des documents relatifs aux points inscrits à l'ordre du jour est réalisé par voie électronique, par une mise en ligne sur la plateforme extranet de l'ANSM. L'ordre du jour est rendu public au plus tard la veille de la séance sur le site internet de l'ANSM.

Le quorum correspond à la moitié des membres en exercice. En cas d'absence de quorum, l'ordre du jour est reporté, sans condition de quorum. Il invite chacun à s'assurer d'avoir signé la feuille d'émargement.

Les séances sont intégralement enregistrées en vidéo et en audio. L'Agence publiera des extraits vidéos des séances sur son site internet. Chacun a dû signer un formulaire de cession de droit à l'image à titre gracieux valable pour une durée de 10 ans. Les personnes invitées signent, en début de séance, un tel formulaire valable pour la séance uniquement

David MORELLE indique qu'une séance débute par la vérification du quorum et l'annonce des éventuels conflits d'intérêts. Assistent à la séance les membres, le secrétariat, les personnes internes en charge du dossier et des invités (membres d'autres directions et experts). Les membres ne doivent pas contacter directement le demandeur ou la partie concernée par le dossier ni répondre à leurs sollicitations

Les avis sont formulés par le président à l'issue d'un vote. Celui-ci s'effectue à main levée sauf si l'un des membres demande qu'il ait lieu à bulletin secret. Le résultat des votes est acquis à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage égal des votes, la voix du président est prépondérante. Les avis sont réputés adoptés dès qu'ils sont émis par la commission. Les résultats des votes et les explications des votes, y compris les opinions majoritaires le cas échéant, sont consignés dans le compte-rendu de réunion, sans mention de position individuelle de chaque membre sauf sur demande expresse d'un des votants.

Le compte-rendu de séance est établi par le Secrétariat, en collaboration avec les autres directions concernées. Son approbation est inscrite à l'ordre du jour de la séance qui suit. Les comptes rendus peuvent également être approuvés par voie électronique. En cas de contestation ou de réserve émise par l'un des participants, une correction est apportée. Le compte-rendu est signé par le président et sera mis en ligne sur le site internet de l'Agence au plus tard trois mois après la séance, après la suppression des données relevant notamment du secret médical ou du secret industriel et commercial.

Une déclaration publique d'intérêts (DPI) listant les liens remontant à cinq ans doit être établie par les membres lors de leur prise de fonction. Elle doit être actualisée au moins une fois par an et sans délai lorsque de nouveaux liens sont noués ou en cas de modification des liens antérieurement déclarés. Les membres ne peuvent prendre part aux débats et travaux pour lesquels ils ont un conflit d'intérêts. Les membres qui ont un conflit d'intérêts, ainsi que le président et le vice-président, sont prévenus par mail individuellement, en amont de la séance. Les membres concernés doivent sortir de la salle et ceci est consigné au compte-rendu. Les membres doivent toutefois prévenir l'Agence d'éventuels conflits d'intérêts qu'elle n'aurait pas décelés. En cas de doute, ils doivent s'adresser au secrétariat de la commission.

La communication sur les dossiers traités est de la responsabilité de l'ANSM. Les membres contactés par les journalistes sont invités à s'adresser au service communication de l'Agence. Toute communication, au nom de la commission, est soumise à l'accord préalable de l'ANSM. Les revendications du titre d'expert ou de membre d'une instance de l'ANSM, à des fins commerciales, ne sont pas autorisées. Lorsqu'ils s'expriment publiquement, les membres des instances et les experts extérieurs veillent à ce qu'une distinction claire soit faite entre les informations institutionnelles et leurs prises de position personnelles. Il invite chacun à la plus grande vigilance sur ces questions.

Les membres des instances et experts extérieurs qui s'expriment, même à titre personnel, lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle, sur des produits à finalité sanitaire ou cosmétique, doivent faire connaître au public leurs liens éventuels avec les entreprises produisant ou exploitant ces produits ou avec les organismes de conseil intervenant sur de tels produits. L'information du public sur l'existence de liens directs ou indirects avec ces entreprises ou organismes est faite, à l'occasion de la présentation, soit de façon écrite lorsqu'il s'agit d'un article destiné à la presse écrite ou diffusé sur internet, soit de façon écrite ou orale au début de l'intervention, lorsqu'il s'agit d'une manifestation publique ou d'une communication réalisée pour la presse audiovisuelle.

Les DPI sont publiées sur le site internet de l'Agence, tout comme le CV des membres et la liste de leurs publications. Il invite chacun à vérifier ces informations.

Les débats des commissions sont confidentiels (article 226-13 du Code pénal). Les sanctions sont précisées dans le règlement intérieur. Sont notamment couverts par le secret des délibérations les opinions scientifiques exprimées par les experts et les documents qui leur sont confiés : la teneur des discussions et débats auxquels l'expert a participé ; le sens de son vote, et celui des autres participants ; les données, dossiers et documents soumis à l'examen des experts ; les échanges de courriers et les notes ; les comptes rendus de réunion jusqu'à ce qu'ils soient rendus publics.

Fabrice OLIVET s'étonne de la nécessité de faire part de ses conflits d'intérêts, puisque que les membres devaient se défaire de tout lien avant la prise de fonction.

David MORELLE rappelle que les membres peuvent avoir travaillé pour une industrie ces cinq dernières années.

En l'absence de demande de vote à bulletin secret, il est procédé à un vote à main levée.

Le règlement intérieur est approuvé à l'unanimité des membres présents.

2 Election du président (Avis)

David MORELLE précise avoir reçu une seule candidature, celle de Monsieur Mallaret.

Michel MALLARET indique qu'il s'attachera, s'il est élu, au respect du règlement intérieur, de la transparence et de la confidentialité, afin d'éviter toute suspicion ultérieure sur les travaux de la commission. Excellence de l'expertise et pédagogie devront être alliés. L'indépendance des experts sera notamment essentielle.

David MORELLE précise que l'élection est effectuée à la majorité simple des votants.

Il est procédé à un vote à bulletin secret.

Michel MALLARET est élu à l'unanimité des membres présents.

3 Election du vice-président (Avis)

David MORELLE indique avoir reçu une seule candidature, celle de Monsieur Authier.

Nicolas AUTHIER se déclare particulièrement attaché à la pédagogie dont devra faire preuve la commission. Diffuser les comptes rendus dans un délai de trois mois permettra notamment d'améliorer l'information auprès du grand public et des professionnels de santé. Nicolas AUTHIER ajoute qu'il sera également attentif à l'impact des décisions de la commission vis-à-vis des usagers et des patients.

Il est procédé à un vote à bulletin secret.

Nicolas AUTHIER est élu par 11 voix pour et 1 bulletin blanc.

4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré.

5 Présentation des modalités d'inscription d'une substance sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes (Information)

Michel MALLARET insiste, en préalable, sur l'importance d'un échange large entre membres et la présence de chacun des membres à l'ensemble des séances.

Nathalie RICHARD rappelle que la mission de proposition d'inscription d'une substance sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes a toujours été dévolue à la commission. Cette inscription a des conséquences sanitaires, mais également pénales. Elle s'est néanmoins toujours basée sur des critères uniquement sanitaires (toxicité, potentiel d'abus et de dépendance).

EVALUATEUR de l'ANSM rappelle que deux conventions internationales, la convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961, et la convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes, visent à limiter l'utilisation des stupéfiants et des psychotropes exclusivement à des fins médicales et scientifiques et éviter tout détournement vers le trafic illicite.

Au niveau international, la mise sous contrôle repose sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du risque pour la santé publique. L'évaluation s'effectue selon les guidelines de l'OMS

de 2010, relatives à l'examen des substances psychoactives, en vue d'un contrôle international. 19 critères sont, dans ce cadre, pris en compte :

- données chimiques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ;
- potentiel d'abus et de dépendance ;
- données relatives au commerce licite : utilisation thérapeutique et/ou industrielle ;
- données relatives à l'usage non-médical, à l'abus et ampleur des problèmes de santé publique ;
- données de trafic : fabrication et commerce illicite ;
- contrôle national et conséquences.

EVALUATEUR de l'ANSM indique que la mesure de contrôle sera fonction d'un rapport entre l'intérêt thérapeutique et le risque pour la santé publique.

L'évaluation repose sur le comité OMS d'experts de la pharmacodépendance, qui se réunit à la demande d'un Etat partie aux Conventions ou de la commission des stupéfiants de l'ONU. Le comité OMS adresse un questionnaire à l'ensemble des Etats parties portant sur les 19 critères. Après évaluation des données disponibles, il remet, le cas échéant, une recommandation à la commission des stupéfiants, qui suivra ou non la proposition d'inscription à l'un des tableaux des conventions de 1961 ou de 1971. La décision est prise par le conseil économique et social de l'ONU, les Etats parties devant alors mettre sous contrôle la substance concernée dans un délai d'un an.

Quatre tableaux sont annexés à la convention de 1961. L'inscription des substances est analogique : les substances nouvelles sont comparées à celles figurant sur chacun des tableaux. La convention de 1971 prend en compte le rapport entre le risque pour la santé publique et l'intérêt thérapeutique.

Au niveau national, les CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) reçoivent les notifications spontanées des professionnels de santé et mènent des enquêtes spécifiques afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances. Ces travaux servent de base aux travaux de la commission des stupéfiants et des psychotropes, qui a pour mission de proposer au directeur de l'ANSM une inscription sur la liste des stupéfiants et des psychotropes. Sur la base de l'avis du Directeur général de l'ANSM, la décision revient *in fine* au ministre chargé de la Santé, par voie d'arrêté.

L'arrêté du 22 février 1990 modifié, fixant la liste des substances classées comme stupéfiants regroupe les annexes correspondant aux tableaux des conventions internationales (Tableau I, II et IV de la Convention de 1961 sur les stupéfiants, et I et II de la convention de 1971 sur les substances psychotropes). Les mesures de contrôle au niveau national sont identiques quelque soit l'annexe à laquelle la substance est inscrite. L'annexe IV est constituée de substances uniquement classées en France. Il précise qu'un classement générique a été mis en œuvre pour la famille des cathinones.

Nathalie RICHARD note que la France a souvent classé en annexe IV des substances bien avant que la commission ONU ne prenne cette décision (champignons hallucinogènes, kétamine, GHB...).

EVALUATEUR de l'ANSM indique que le classement national des psychotropes (Arrêté du 22 février 1990 modifié) correspond aux tableaux III et IV de la convention internationale de 1971 s'agissant des parties I et II. La partie III est constituée de substances uniquement classées en France. Certaines substances classées comme psychotropes à l'international, comme la MDMA, sont classés stupéfiants en France.

Au niveau européen, le dispositif relatif à l'échange d'information, l'évaluation des risques et la mise sous contrôle des nouvelles substances psychoactives repose sur une décision du Conseil de l'UE du 10 mai 2005. Il comprend trois phases : échange rapide d'information entre les Etats membres et transmission, le cas échéant, d'un rapport conjoint OEDT/Europol ; évaluation des risques par le comité scientifique de l'OEDT ; décision de mise sous contrôle par le Conseil de l'UE sur proposition de la Commission Européenne et application dans tous les Etats membres dans un délai d'un an. Le dispositif européen est plus rapide que le dispositif international, mais reste plus lent que les mesures qui peuvent être prises au niveau national. Toutefois, il exclut toutes les substances utilisées à des fins médicales. A titre d'exemple, la BZP, méphédron et la 4-méthylamphétamine ont été mise sous contrôle au niveau européen dans le cadre de ce dispositif.

Michel MALLARET rappelle que le classement a un objectif sanitaire et présente également un intérêt pédagogique en matière de communication. Il n'interdit pas l'utilisation thérapeutique.

Vivien VEYRAT s'interroge sur l'articulation de ce classement européen et international et la liste des substances vénéneuses.

EVALUATEUR de l'ANSM explique que les substances vénéneuses regroupent les stupéfiants et psychotropes, les listes I et II. L'utilisation à des fins médicales d'une substance n'interdit pas son classement. Des mesures adaptées de prescription et de délivrance pourront en effet être retenues. L'arrêté du 22 février 1990 regroupe des substances faisant l'objet d'une utilisation thérapeutique (morphine...) et d'autres substances ne faisant pas l'objet d'une telle utilisation (MDMA...).

Vivien VEYRAT demande si des substances classées comme stupéfiants au niveau international, commercialisées comme médicaments dans certains pays, peuvent ne pas être soumises à la réglementation des substances vénéneuses.

EVALUATEUR de l'ANSM explique que les substances classées stupéfiants à l'international doivent être inscrites sur la liste des stupéfiants au niveau national, ce qui implique l'application de mesures de contrôle.

Michel MALLARET note que des substances telles que la codéine sont exonérées de cette réglementation lorsque la dose est suffisamment faible. Les informations sur l'accessibilité sont, en ce sens, particulièrement utiles.

Fabrice OLIVET demande si certaines substances ont été déclassées au niveau international.

Nathalie RICHARD précise qu'une proposition de déclasser (acide lysergique) au niveau national a été refusée par la commission des stupéfiants.

Fabrice OLIVET estime que le mouvement général est à l'inflation de substances classées.

Nathalie RICHARD l'explique par l'inflation de nouvelles substances mises sur le marché.

EVALUATEUR de l'ANSM précise que l'OMS a proposé un assouplissement des mesures relatives au dronabinol, inscrit au tableau II de la convention de 1971. Cette proposition de passage à un tableau III n'a toutefois pas été suivie par la Commission des stupéfiants de l'ONU au motif d'une insuffisance d'éléments. Une nouvelle évaluation par le Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS devrait être réalisée.

Claude MAGNIN rappelle que deux psychotropes, l'alcool et le tabac, ne relèvent pas de la compétence de la commission, alors que leurs impacts sont majeurs sur la société. La commission sera cependant amenée à évaluer des médicaments visant à lutter contre la dépendance alcoolique et tabagique. Claude MAGNIN s'interroge sur les critères sanitaires retenus des substances entrant dans le champ de compétence de la commission. Il note par ailleurs qu'un argument relatif à la répression du trafic est cité dans le cadre du dossier sur la méthoxétamine.

Nathalie RICHARD explique que la notion de trafic constitue un élément d'information supplémentaire. Les critères sanitaires président toutefois au classement.

Michel MALLARET estime qu'il serait aberrant de ne pas évoquer les conséquences sanitaires de l'alcool et du tabac, ne serait-ce que dans le cadre de l'examen des substances utilisées dans la lutte contre la dépendance alcoolique et tabagique.

Nathalie RICHARD rappelle que les conventions internationales régissant la réglementation des stupéfiants et psychotropes n'ont pas en charge l'alcool ni le tabac. Le traitement de la dépendance alcoolique et tabagique fera en revanche partie des sujets abordés par cette commission.

Mireille BECCHIO demande si les aspects préventifs seront abordés.

Michel MALLARET estime que la prévention primaire et secondaire doit être intégrée aux travaux de la commission.

Florent PERIN-DUREAU rappelle, pour les traitements non médicamenteux, la nécessité d'échanger avec la Direction générale de la santé (DGS) et la Haute Autorité de Santé (HAS).

6 Dossiers thématiques

6.1 Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments

Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la méthoxétamine en vue du classement comme stupéfiant (Avis)

La Commission accueille M. FAUCONNEAU.

EVALUATEUR de l'ANSM précise que la consommation de méthoxétamine est en forte augmentation depuis quelques mois. Le CEIP de Poitiers a été chargé d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de cette substance, proche de la kétamine.

Bernard FAUCONNEAU indique que la méthoxétamine se présente sous forme de poudre blanche, disponible sur internet depuis 2010, sous les noms de « M-ket », « Kmax », « Mexxy » ou encore « Special M ». Elle est qualifiée de NPS (new psychoactive substances), « designer drugs », « legal highs » ou encore de « research chemicals ». Elle est parfois appelée « legal ketamine ».

Le nom chimique est 2-(3-méthoxyphényl)-2-(éthylamino) cyclohexanone. Elle présente une similitude importante avec la kétamine, au sein de la famille des arylcyclohexylamines. La synthèse de la méthoxétamine a été publiée il y a un an. La présence d'une impureté a été notée, sans que l'on en connaisse la toxicité.

Les effets chez l'homme sont voisins de ceux observés avec la kétamine. La méthoxétamine est décrite, sans preuve réelle, comme inhibiteur des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et inhibiteur de la recapture de la dopamine.

Une seule expérimentation a été menée *in vitro*. La méthoxétamine agit sur le récepteur de la NMDA et le transporteur de la sérotonine. En revanche, aucune action sur le récepteur et le transporteur de la dopamine n'a été notée. Des études *in vivo* apparaissent ainsi nécessaires.

La première publication des effets toxiques date de fin 2011. Les effets classiquement observés sont les suivants :

- état dissociatif ;
- analgésie non accompagnée par une perte de la conscience ;
- tremblements, hallucinations, confusions, pertes de mémoire ;
- agitation, somnolence, nystagmus ;
- tentative de suicide ;
- toxicité sympathomimétique.

Les effets de la méthoxétamine semblent plus tardifs (une vingtaine de minutes), ce qui peut inciter à une ré-administration. Ils sont par ailleurs plus longs (2 à 3 heures). Il n'y a pas d'atteinte du tractus urinaire et de la vessie, contrairement à la kétamine, mais le recul reste faible. Un syndrome cérébelleux (ataxie) a été noté.

Il n'y a pas d'études ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination) .L'administration est principalement nasale, orale, plus rarement IV, IM et de manière anecdotique rectale. Les doses-types utilisées sont variées.

Le potentiel d'induction de dépendance n'a pas fait l'objet d'étude. Une dépendance psychique avec tolérance pourrait être constatée, à l'instar de la kétamine. Certains usagers ont remplacé la prise d'opiacés et amphétamines par la méthoxétamine. Des comportements compulsifs sont également décrits sur les forums.

L'offre sur internet est en augmentation depuis un an.

En France, ont été enregistrées 4 notifications par le réseau des CEIP en 2011, 8 notifications en 2012, 1 notification (1 décès) en 2013. Il s'agit majoritairement d'hommes (10 cas), d'un âge moyen de 26,5 ans (14 à 38 ans). La consommation s'effectue généralement par sniff (au moins 6 cas), par voie orale (2 cas) et par voie IV (1 cas). Les signes cliniques sont ceux décrits dans la littérature. 1 cas de crise comitiale, 1 cas d'AVC sur un terrain d'anévrisme, 1 cas de réadministration et 1 décès ont été enregistrés. Un homme de 38 ans, toxicomane et alcoolique, est en effet décédé par asphyxie

mécanique et suffocation, avec présence de lésions traumatiques diffuses et des morsures de la langue. La méthoxétamine a été retrouvée à une valeur de 9 µg/ml, valeur proche de celle constatée dans le cas du décès suédois. La présence de doses thérapeutiques (ou infra thérapeutiques) de fluoxétine, zolpidem, diazépam a été relevée. L'alcool était en revanche négatif. Un dépôt blanchâtre a été signalé, indiquant que la méthoxétamine a peut-être été sniffée. La méthoxétamine a également été retrouvée au niveau stomacal.

En France, 6 cas ont été observés en 2012 hors CEIP, dont 5 cas au CAP d'Angers et 1 cas à Garches. SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) a collecté deux échantillons.

En Europe, des cas d'intoxications ont été rapportés en Suisse, Italie, Pologne et Royaume-Uni. Au Royaume-Uni, deux décès relatés par la presse ont été observés par noyade en mars 2012 dans un contexte d'intoxication à la méthoxétamine, qui pourrait être à l'origine du classement provisoire de la MXE au Royaume Uni. Deux décès ont plus récemment été observés : chez une jeune femme de 27 ans qui avait associé la méthoxétamine avec le « benzo fury », et chez un jeune homme de 20 ans qui s'est noyé. En Suède, un cas de décès a été publié, avec une concentration de 8,6 µg/ml, soit une concentration 20 fois supérieure à celle de ses quatre amis.

Aux Etats-Unis, plusieurs cas ont été rapportés dans les publications scientifiques. Un cas de décès a été relaté par la presse avec une association méthoxétamine et alcool.

L'achat est facile. La légalité (ou le non contrôle) entretient une fausse idée de sécurité. Les effets toxiques sont importants et les décès sont vraisemblablement plus nombreux que ceux recensés.

La production est asiatique. La commercialisation s'effectue *via* le Royaume-Uni, avec une distribution vers l'Europe et les Etats-Unis. Le prix moyen est de 30 euros le gramme. La vente s'effectue principalement par internet. La présence d'impuretés, potentiellement toxiques, produites lors de la synthèse et à concentration variable, est à redouter. Le service des douanes ne produit pas de statistiques car ce produit n'est pas classé sur la liste des stupéfiants.

La méthoxétamine est classée comme stupéfiant dans différents pays (Russie, Suisse, Suède, Japon, plusieurs Etats des Etats-Unis...). Des projets de classement sont en cours d'examen (Allemagne).

L'utilisation de la méthoxétamine s'effectue uniquement dans un cadre festif. Le délai d'apparition retardé des effets fait craindre un risque de ré-administration et de surdosage. La durée de l'effet est plus longue qu'avec la kétamine. Peuvent être observés un effet sympathomimétique avec hypertension, un effet sérotoninergique avec convulsions et un syndrome cérébelleux durable associé à un nystagmus. La méthoxétamine peut en outre être associée avec d'autres substances. Les cas d'intoxications et de décès sont, dans un tel contexte, sous-notifiés.

Les données pharmacologiques peuvent apparaître insuffisantes pour évaluer la méthoxétamine et l'inscrire sur la liste des stupéfiants. Cependant différents arguments peuvent être avancés pour justifier ce classement :

- absence d'intérêt thérapeutique démontré ;
- risque toxique manifeste, avec cas de décès ;
- effets pharmacologiques et toxiques de la méthoxétamine proches d'autres arylcyclohexylamines déjà sur la liste des stupéfiants ;
- toxicité d'une impureté de synthèse inconnue ;
- prise de risque lors de l'auto-administration (surdosage, complications somatiques, contamination infectieuse par échange de matériel) ;
- classement permettant la répression du trafic.

Laurent MICHEL s'interroge sur l'ampleur de la consommation.

Bernard FAUCONNEAU indique qu'il n'y pas de statistiques, mais note que ce produit paraît de plus en plus utilisé.

Laurent MICHEL souhaite obtenir des précisions sur la notion d'impureté.

Bernard FAUCONNEAU explique que des laboratoires peuvent travailler dans l'urgence et sans contrôle, ce qui peut être à l'origine d'impuretés, dont la toxicité est inconnue.

Michel MALLARET fait également état d'impuretés potentiellement neurotoxiques dans le cas de la péthidine, et de la paroxétine. Les études réalisées ont toutefois montré que les impuretés étaient

extrêmement faibles dans les échantillons produits par des laboratoires officiels. 20 à 30 % d'impuretés ont en revanche été relevés dans la péthidine produite par des laboratoires clandestins.

Jean-Michel DELILE note que la méthoxétamine est parfois reconditionnée dans une gélule avec des stimulants. Le produit est en phase de diffusion, même si l'offre et la demande ne sont pas nécessairement en correspondance. Il relève par ailleurs de nombreuses publications sur les effets antidépresseurs de la kétamine.

Bernard FAUCONNEAU précise n'avoir pas d'information sur ce point.

Ahmed SALMI demande si des études pourraient être conduites malgré le classement comme stupéfiant.

Michel MALLARET rappelle qu'un classement comme stupéfiant n'interdirait pas la conduite d'études.

Nathalie RICHARD ajoute que l'ANSM délivre dans le cadre de ses missions aux organismes de recherche des autorisations d'acquisition et d'utilisation. Elle effectue dans ce cas un contrôle annuel.

Ahmed SALMI s'interroge sur la diffusion de la méthoxétamine.

Bernard FAUCONNEAU indique que la méthoxétamine semble relativement diffusée au Royaume-Uni, ce qui explique les 4 décès recensés, même si le lien direct n'est pas scientifiquement établi.

Joëlle MICALLEF souligne que la notification est d'environ 5 % en pharmacovigilance et est plus proche de 0,5 % en pharmacodépendance. Avec cette sous-notification et la difficulté de la détection de la molécule, la diffusion est sans doute plus importante qu'on ne le détecte avec les signalements. La diffusion géographique en France est avérée puisque les 13 cas dénombrés en France concernent 8 régions.

Marie BONNET demande si l'insuffisance de données pharmacologiques est liée à la variabilité de production et à l'inconnue portant sur la toxicité des impuretés.

Bernard FAUCONNEAU explique que la molécule est apparue sur le marché il y a à peine deux ans. Aucune étude *in vivo* n'a été menée.

Michel MALLARET indique que le classement peut être effectué par analogie avec d'autres substances. Les travaux sur le potentiel de dépendance, qui sont extrêmement longs, ne sont en effet pas conduits en l'absence d'effets thérapeutiques.

Fabrice OLIVET s'étonne que les aspects « positifs » ressentis par les usagers ne soient pas évoqués. Il note par ailleurs que l'interdiction de la kétamine a contribué à une augmentation des comportements à risques, plutôt qu'à leur limitation. Une politique de réduction des risques pourrait être mise en œuvre en soulignant le caractère tardif des effets. Il craint au contraire qu'un classement n'empêche une clarification sur ce point, et que les industriels soient incités à une modification de la composition chimique.

Michel MALLARET estime qu'un travail de communication et de pédagogie pourrait être menée, y compris sur les substances non classées.

Nathalie RICHARD indique que les raisons du classement de la substance comme stupéfiant peuvent être expliquées. Le classement a, en ce sens, une certaine vertu pédagogique. Le grand public considère du reste trop souvent qu'une substance non classée n'est pas dangereuse.

Fabrice OLIVET rappelle que les consommateurs de kétamine ne considèrent pas la substance dangereuse. Il souhaiterait que soient communiquées des informations sur la réduction des risques, y compris en cas de classement d'une substance.

Michel MALLARET indique que les risques vésicaux de la kétamine pourraient notamment être soulignés, tout en notant que les effets de la méthoxétamine à long terme restent méconnus.

Fabrice OLIVET craint que l'existence d'effets dangereux à long terme n'ait pas d'impact dissuasif sur les nouveaux consommateurs.

Claude MAGNIN considère également que la question des « bénéfiques » doit être évoquée. Il faut déterminer pourquoi les usagers consomment les substances présentées. Il souhaite par ailleurs obtenir des précisions sur l'origine des notifications enregistrées.

Joëlle MICALLEF indique que les notifications découlent de la prise en charge des patients par un professionnel de santé.

Claude MAGNIN s'interroge sur la part de l'interaction avec d'autres molécules dans le risque létal. Il note par ailleurs que le classement d'une substance n'a d'intérêt que s'il y a une communication. La problématique de la re-dose devra, en particulier, être soulignée.

Bernard FAUCONNEAU explique que les données restent très peu nombreuses sur les interactions.

Michel MALLARET note un risque de syndrome sérotoninergique chez des patients qui prendraient également de la MDMA. S'agissant des effets, les données des forums évoquent le plaisir ressenti par les usagers. Les effets décrits semblent être assez proches de ceux de la kétamine.

Fabrice OLIVET estime que les effets « positifs » ressentis par les usagers doivent être synthétisés dans les présentations, afin d'être mis en lien avec les recherches pharmacologiques.

Nathalie RICHARD rappelle que ces éléments n'interviennent pas dans la logique de classement.

Michel MALLARET reconnaît qu'il faut éviter tout prosélytisme. En revanche, ces effets peuvent être présentés dans le cadre de la commission. Dans le cas de la méthoxétamine, l'expert n'a pas évoqué ces éléments, par prudence scientifique, en raison des difficultés de prouver la véracité des effets évoqués dans les discussions sur Internet. .

Vivien VEYRAT s'interroge sur la place de la méthoxétamine par rapport aux autres produits de la famille des arylcyclohexylamines, notamment la kétamine.

Nathalie RICHARD rappelle que la kétamine (matière première) est classée comme stupéfiant, tandis que les préparations injectables ne le sont pas.

Jean-Michel DELILE souligne que les rapports DRAMES permettent de disposer des retours des usagers, qui peuvent être croisés avec les informations des forums. Dans le cadre des messages à communiquer, l'impact sérotoninergique de la méthoxétamine pourrait être mis en évidence, afin d'inciter les usagers à ne pas l'associer avec d'autres substances.

Nicolas AUTHIER note que les profils de consommateurs de kétamine et de méthoxétamine sont différents. Les consommateurs de méthoxétamine, en particulier les jeunes consommateurs, l'associent souvent à des psychostimulants comme les cathinones. Ils sont plutôt friands de ses effets retardés, qui peuvent être considérés, par certains, comme rassurants. Les profils de consommateurs sont ainsi spécifiques. Le potentiel addictif n'est quant à lui pas connu. Il souhaiterait par ailleurs savoir si les précurseurs de synthèse font l'objet d'une surveillance particulière. Il appelle à diffuser une information auprès des CSAPA (Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie) et des CAARUD (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques). La méthoxétamine n'est, à son sens, aujourd'hui pas retrouvée, car elle n'est pas recherchée. Les patients ne l'évoquent pas spontanément dans leurs consommations.

Nathalie RICHARD précise que la mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques des drogues (MNCPC), qui dépend du Ministère de l'industrie, ne contrôle que les précurseurs les plus courants.

EVALUATEUR de l'ANSM rappelle que certains précurseurs sont contrôlés au niveau international. S'agissant de la méthoxétamine, les quatre précurseurs ne font pas l'objet d'un tel contrôle ni ne figurent *a priori* sur les listes de surveillance particulière prévues au niveau national.

Bruno MEGARBANE explique le nombre limité de cas par le faible niveau de dépistage. Il note toutefois que le Royaume-Uni est particulièrement inquiet vis-à-vis de la diffusion de la méthoxétamine. Il rappelle par ailleurs qu'il est essentiel de connaître les effets des substances présentées afin d'anticiper un éventuel glissement vers d'autres molécules.

Michel MALLARET indique qu'il n'y a pas de substance nocive connue qui pourrait se substituer rapidement à la méthoxétamine.

Nicolas AUTHIER précise qu'une étude d'impact du classement pourrait être envisagée. Un classement provisoire, comme au Royaume-Uni, serait, dans cette perspective, intéressant.

Fabrice OLIVET estime que la question de l'impact du classement de la kétamine sur sa diffusion est éminemment pertinente. Il ne se déclare, à cet égard, pas certain de l'effet dissuasif.

Mireille BECCHIO appelle à mieux informer les professionnels de santé sur les différentes substances, notamment la kétamine.

Michel MALLARET confirme que l'information devra se développer tant sur les substances anciennement et nouvellement classées que non-classées.

M. FAUCONNEAU sort de la salle.

Michel MALLARET propose de procéder au vote sur le classement de la méthoxétamine sur la liste des stupéfiants. La communication fera l'objet d'une attention toute particulière.

Il est procédé à un vote à main levée.

La Commission des stupéfiants et psychotropes rend, par 12 voix pour et 1 voix contre, un avis favorable à l'inscription de la méthoxétamine sur la liste des stupéfiants.

David MORELLE rappelle que le communiqué de presse rendra public l'avis de la commission. Ce communiqué ne préjuge pas de la décision du directeur général.

La séance est suspendue de 12 heures 40 à 13 heures 30.

6.2 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

Conséquences sanitaires du mésusage par injection de Subutex® et de ses génériques (Avis)

Michel MALLARET rappelle que plus de 100 000 patients sont traités en France par buprénorphine, qui est un TSO (Traitement de Substitution de la dépendance aux opiacés). La buprénorphine est également associée à des mésusages qui peuvent donner lieu à des complications locales ou générales, notamment infectieuses, majorées en cas d'injection IV. Une alerte sur les complications cutanées suite à une injection IV de buprénorphine est partie de Nantes.

Nathalie RICHARD rappelle que ce sujet a été évoqué au sein du groupe TSO de la DGS.

Caroline VICTORRI VIGNEAU précise qu'en mai 2011 le CEIP de Nantes a été alerté par cinq notifications d'atteintes cutanées sévères suite à des injections de buprénorphine (taches bleues violacées avec un liseré inflammatoire rouge se développant autour du point d'injection). La gestion a été extrêmement rigoureuse (notifications précises, photos, fiches de suivi). Ces lésions faisaient suite à l'injection de génériques de la buprénorphine. Elles sont apparues le lendemain de l'injection et ont évolué vers une nécrose. Les sujets présentaient un état veineux détérioré, mais pas d'antécédent ni de comorbidité somatique particuliers. Un réseau a été mis en place avec des dermatologues afin de poser un diagnostic et d'améliorer la prise en charge.

En septembre 2011, six nouvelles notifications sont enregistrées. Un recueil national est alors mis en place. Une fiche de recueil *ad hoc* regroupant des données sociodémographiques et médicales ainsi que des renseignements sur les lésions, les produits ou encore les modalités d'injection, est créée.

En novembre 2011, 5 nouvelles notifications de la région initialement concernée et 7 notifications émanant d'autres CEIP sont recensées. A la fin du premier semestre 2012, 28 notifications sont, au total, dénombrées, dont 19 en Pays de Loire.

Elle poursuit sa présentation en expliquant qu'il s'agit majoritairement d'hommes, âgés en moyenne de 34 ans, avec environ 7 années d'injection, et des antécédents de lésions cutanées, pour certains sous Subutex®. L'état général de ces sujets est jugé bon. Leur état veineux est toutefois détérioré. Les lésions font, dans la majorité des cas, suite à l'injection de génériques de buprénorphine. Les médicaments sont, dans la très grande majorité des cas, obtenus sur prescription médicale. Les injections se font majoritairement dans la veine. Le sujet a très rarement l'impression d'avoir « raté » son injection. Les conditions d'injection sont, pour la plupart des cas, considérées comme conformes aux habitudes anciennes des sujets.

Les lésions initiales sont localisées essentiellement au niveau des membres supérieurs, au point d'injection et s'étendent rapidement. Les sujets ont le plus souvent ressenti une douleur au moment de l'injection. Dans plus de la moitié des notifications, une nécrose apparaît plusieurs jours après l'injection initiale. Des traitements ont été nécessaires dans tous les cas. L'évolution est très lente. La cicatrisation doit être dirigée et la cicatrice est marquée.

Les photos (20 notifications) ont été présentées à des dermatologues qui ont identifié des dermites livédoïdes, des dermites livédoïdes avec évolution nécrotique ou des lésions nécrotiques diverses. Un patient a été examiné par un dermatologue, qui a évoqué un « aspect caractéristique de dermite livédoïde ulcérée évoquant un syndrome de Nicolau ». Aucune biopsie n'a en revanche pu être réalisée. Dans la littérature, peu de notifications de dermites livédoïdes dans les suites d'injection de buprénorphine sont recensées, elles font en général suite à des injections intra-artérielles.

La notion de « tiers payant contre générique » a été évoquée : certaines de ces lésions ont été constatées sur des injecteurs de Subutex® qui ont utilisé le générique afin de ne pas faire l'avance des frais en pharmacie. Les génériques sont impliqués dans 23 notifications, une notification impliquait l'héroïne et 4 le Subutex®.

Une analyse *in vitro* a été menée. Les comprimés de Subutex® sont quatre fois plus lourds que ceux du générique. Les étapes de préparation ont été reproduites, le comprimé étant écrasé dans 1 ml d'eau. Un Stéribox® comprenant une Stéricup®, une seringue et un filtre coton a été utilisée, ainsi qu'un Stérifilt®.

Caroline VICTORRI VIGNEAU ajoute que dans les conditions non filtrées et avec Stérifilt®, environ 90 % du principe actif peut être extrait. Même avec filtre coton, la majorité du principe actif peut être extrait.

Les excipients insolubles du Subutex® et du générique ne sont pas tout à fait identiques, le générique contenant en plus du talc et de la silice colloïdale.

En microscopie optique, la solution de Subutex® présente une seule population de particules, qui correspond au stéarate de magnésium. La solution de générique compte quant à elle trois populations de particules (talc, silice et stéarate de magnésium).

L'analyse des solutions en microscopie optique, en granulométrie laser et en cytométrie de flux dans différentes conditions de filtration, fait état que les particules insolubles présentent une taille plus élevée et sont en quantité plus importante dans le cas du générique par rapport au Subutex.

Par ailleurs, la granulométrie laser fait apparaître des populations de particules hétérogènes sur le plan de leur dimension, ce que confirme leur analyse en microscope électronique à balayage

Dans les deux cas, les comprimés sont manifestement aisément injectables. Malgré des conditions expérimentales non validées dans ce cadre et difficiles, seules des extrapolations sont possibles, l'implication des excipients peut, à partir de ces éléments, être interrogée.

Michel MALLARET remercie Caroline Victorri Vigneau et propose de débattre, en premier lieu, sur les données cliniques.

Bruno MEGARBANE souhaite obtenir des précisions sur le syndrome de Nicolau.

Caroline VICTORRI VIGNEAU répond qu'il s'agit d'un problème dermatologique avec des thromboses vasculaires.

Mireille BECCHIO note que les difficultés rencontrées ne semblent pas liées à l'injection elle-même.

Caroline VICTORRI VIGNEAU confirme que les modalités d'injection ne semblent pas à mettre en cause.

Bruno MEGARBANE estime qu'il n'y a pas de raison que la lésion apparaisse au point d'injection, les particules des génériques ayant pu migrer.

Caroline VICTORRI VIGNEAU précise que les lésions, qui sont étendues, apparaissent à partir du point d'injection..

Michel MALLARET explique que seules des hypothèses peuvent être formulées, en l'absence de donnée expérimentale.

Ahmed SALMI rappelle que l'amidon de maïs est très allergisant.

Caroline VICTORRI VIGNEAU indique ne pas avoir formellement identifié de cas d'apparition de lésions type dermite livédoïde suite à l'injection IV de buprénorphine dans la littérature.

Fabrice OLIVET souligne que des lésions sont apparues chez des injecteurs de Subutex® depuis de longues années, qui ont utilisé un générique. Il ajoute par ailleurs que la politique « tiers payant contre générique » n'est pas applicable en matière de TSO.

Michel MALLARET rappelle que le princeps contient une quantité plus importante d'excipients, ce qui peut être une source de complications. Il n'y avait, jusqu'à présent, pas d'argument scientifique incitant à déterminer lequel du Subutex® ou du générique aurait davantage de complications en cas d'injection.

Laurent MICHEL note qu'est évoquée une douleur au moment de l'injection, ce qui peut laisser supposer une diffusion au-delà de la veine. La silice et le talc ont tendance à se fixer dans les tissus, ce qui n'est pas le cas de l'amidon de maïs.

Caroline VICTORRI VIGNEAU indique que les douleurs rapportées font état de brûlures anormales au moment de l'injection.

Mireille BECCHIO ajoute que la silice ne s'élimine pas non plus.

Michel MALLARET suggère désormais d'échanger autour des études expérimentales.

Mireille BECCHIO s'interroge sur la différence d'excipients entre princeps et génériques.

Philippe VELLA, directeur de la direction des médicaments génériques à l'ANSM, explique que la composition quantitative en excipients du princeps est protégée par le secret industriel. Il n'y a pas d'obligation réglementaire à ce que le générique contienne les mêmes excipients que le princeps. Le générique peut contenir des excipients différents, sous réserve que ceux-ci ne modifient pas la biodisponibilité et la bioéquivalence. Il est procédé à une évaluation de ces médicaments.

Caroline VICTORRI VIGNEAU rappelle que, dans le travail in vitro, n'a pas été évaluée la forme solide, mais le comprimé écrasé dans 1 ml d'eau.

Michel MALLARET note que la commission des stupéfiants et psychotropes peut tout à fait s'intéresser aux différences de composition entre un princeps et un générique.

Ahmed SALMI précise que les excipients à effet notoire doivent être communiqués par chaque fabricant de génériques.

Philippe VELLA explique que le talc et la silice ne sont pas considérés comme des excipients à effet notoire dans le cadre d'un usage par voie sublinguale sous forme de comprimés.

Laurent MICHEL estime que le risque de mésusage peut toutefois être présupposé.

Michel MALLARET note que la taille plus restreinte des comprimés génériques pouvait laisser supposer qu'ils seraient moins injectés.

Nathalie RICHARD rappelle que les premiers génériques sont arrivés en 2006. Les effets n'ont ainsi jamais été décrits. Elle confirme cependant que les mésusages sont, *a priori*, moins importants avec le générique.

Fabrice OLIVET souligne que la majorité des usagers, y compris les non-injecteurs, privilégiaient le princeps, notamment pour des raisons de taille. Le comprimé pouvait en effet être cassé, permettant une prise le matin et une seconde prise le soir. Il rappelle par ailleurs que la recommandation des Caisses d'assurance maladie de faire payer le tiers payant aux usagers réclamant le princeps n'est pas conforme à la législation.

Nathalie RICHARD indique qu'une communication pourrait être portée sur ce point par l'ANSM auprès de la CNAM, qui diffuserait ensuite ces consignes aux Caisses régionales.

Marie BONNET indique que se pose la problématique de la place donnée au rituel dans la dynamique substitutive.

Michel MALLARET rappelle qu'avait déjà été évoquée la problématique de la substitution injectable, qui pourrait être une transition entre l'injection de substances opioïdes et la substitution par voie sublinguale ou orale.

Florent PERIN-DUREAU note qu'il reste difficile de travailler sur le mésusage, l'objectif étant de le limiter plutôt que de l'accompagner.

Nathalie RICHARD précise que la réflexion autour de la substitution injectable sera prochainement initiée par la MILDT. Elle rappelle par ailleurs que la nécessité de prendre en compte le risque de mésusage a toujours été soulignée par la commission des stupéfiants et psychotropes, l'objectif étant d'éviter que l'injection n'ait de conséquence sanitaire grave pour l'utilisateur.

Michel MALLARET note que si le princeps est davantage injecté que le générique, les complications sanitaires semblent plus inquiétantes avec ce dernier.

Fabrice OLIVET constate que le Stéribox®, initialement conçu pour l'injection de substances illicites, est désormais utilisé pour l'injection de médicaments.

Claude MAGNIN estime que les primo-prescripteurs ne sont pas suffisamment informés, et ne peuvent donc pas diffuser les informations nécessaires auprès des usagers. Il est alors naturel que ceux-ci recherchent des voies d'utilisation permettant d'obtenir l'usage attendu.

Michel MALLARET rappelle que des mesures avaient déjà été proposées par l'Agence, notamment en vue d'un suivi plus régulier des nouveaux patients. Ceux-ci représentent environ 20 % du total des patients (en lien avec le nomadisme médical et l'intermittence des usages).

Claude MAGNIN précise que les prescripteurs n'ont pas eu connaissance de ces recommandations, dont la qualité est excellente.

Michel MALLARET demande si les complications recensées sont suffisamment démonstratives pour pouvoir communiquer.

Ahmed SALMI estime que l'information doit être diffusée tant aux prescripteurs qu'aux usagers. Ceci entre, à son sens, dans le cadre des excipients à effet notoire.

Jean-Michel DELILE demande s'il existe des arguments décisifs permettant de communiquer. L'alerte a été passée dans les structures impliquées en addictologie. Pour autant, les cas ont été pour l'essentiel recensés dans la région du Pays de Loire.

Il demande si une cartographie de l'utilisation du princeps et des génériques est disponible.

Il note avoir examiné des cas de nécrose suite à l'injection de Subutex®. Une réflexion sur la mise en place de traitements de substitution par voie injectable devrait, à son sens, être menée. La problématique est évidemment complexe, puisque l'objectif initial des TSO était de réduire la voie injectable, qui est plus addictive. Au-delà des problématiques de réduction des risques posées, les comportements d'addiction seraient en quelque sorte accompagnés.

Michel MALLARET souhaite savoir si l'Agence pourrait demander la conduite de travaux supplémentaires.

Fabrice OLIVET ajoute que la politique de l'Assurance Maladie est de favoriser l'usage du générique. S'agissant de la problématique de la substitution injectable, il souligne qu'elle ne peut être abordée au détour de cette question, tout en rappelant que l'objectif des traitements de substitution était de lutter contre le sida, et non contre la voie IV. Il demande par ailleurs si des tests ont été effectués avec le filtre toupie.

Caroline VICTORRI VIGNEAU répond que les filtres toupies commençaient à être diffusés lorsque les premiers cas ont été recensés. Ils n'ont pas été utilisés dans les cas rapportés.

Mireille BECCHIO rappelle que la Stéribox® visait initialement à réduire l'épidémie de sida et d'hépatite C. Elle peut toutefois aujourd'hui sans doute encore être améliorée. Elle estime par ailleurs que le travail du CEIP pourrait être l'occasion de rappeler aux médecins prescripteurs l'importance d'examiner leurs patients dans leur globalité.

Nathalie RICHARD note qu'il n'est pas possible d'attendre l'aboutissement de la réflexion sur la problématique de la substitution injectable avant de statuer. Il apparaît en revanche difficile de redemander aux laboratoires de reformuler la composition de leurs génériques. Une communication auprès des médecins paraît plus adaptée.

Mireille BECCHIO indique que les pharmaciens ne doivent pas non plus être oubliés.

Jean-Michel DELILE s'interroge sur l'intérêt des excipients utilisés dans les génériques.

Ahmed SALMI explique qu'ils visent à améliorer la cohésion du comprimé.

Laurent MICHEL considère que le mauvais état veineux des patients peut suffire à expliquer la douleur et la réaction locale.

Nicolas AUTHIER demande si les génériques sont à l'origine d'une épidémie de syndromes de Popeye.

Laurent MICHEL rappelle que l'amidon de maïs est incriminé dans ce syndrome.

Fabrice OLIVET souligne que les usagers ont intégré les outils de réduction des risques dans l'injection de médicaments. Les amputations sont de ce fait beaucoup moins nombreuses que par le passé. La communication pourrait ainsi directement être diffusée auprès des patients. Il regrette que le silence règne encore trop souvent au sein des cabinets médicaux.

Nathalie RICHARD indique que l'Agence ne pourra toutefois aborder la question des modes de filtration concernant le princeps ou le générique.

Claude MAGNIN rappelle que le nombre d'injecteurs est en diminution. La buprénorphine est ainsi de plus en plus acceptée car les usagers ne sont pas des injecteurs. C'est ce qui explique sans doute la diminution des syndromes de Popeye.

Nicolas AUTHIER reconnaît que le nombre d'injecteurs est sans doute en baisse auprès des médecins et centres de soins (CSAPA). Ce nombre est en revanche relativement stable lorsque l'on s'intéresse aux files actives des CAARUD, hors protocole de soins.

Michel MALLARET demande si l'utilisation détournée des génériques de buprénorphine par voie intraveineuse entraîne des conséquences sanitaires plus graves que l'utilisation détournée du Subutex® par voie intraveineuse.

Caroline VICTORRI VIGNEAU indique que les solutions injectées sont différentes. Des études chez l'animal pourraient affiner les données.

Nathalie RICHARD rappelle qu'une réponse doit être apportée sur ce point, avant d'évoquer d'éventuelles mesures à prendre. Les questions posées peuvent toutefois, quelque peu, être reformulées.

Michel MALLARET estime difficile d'affirmer qu'il y a plus de risques avec les génériques. Néanmoins, cette alerte doit inciter l'Agence à souligner que l'injection IV de buprénorphine présente un risque de complications locales.

Jean-Michel DELILE ne se déclare pas certain que puissent être évoquées des « conséquences sanitaires plus graves » au sens large pour les génériques, d'autant plus que les détournements d'usage sont sans doute moins importants.

Michel MALLARET suggère la rédaction suivante : « l'utilisation détournée de la buprénorphine entraîne des complications locales qui justifient les mesures suivantes ».

Claude MAGNIN propose d'élargir le champ des impacts délétères de l'injection de buprénorphine à d'autres organes que la peau (poumon, foie...).

Nathalie RICHARD indique que les données sont, en l'espèce, objectivées, ce qui n'est pas nécessairement le cas pour les autres organes.

Mireille BECCHIO propose d'encourager les professionnels de santé, *via* la communication, à notifier les complications.

Nicolas AUTHIER estime que l'information doit *in fine* redescendre aux usagers.

Fabrice OLIVET se déclare gêné de ne pas faire référence aux génériques, les usagers ayant, en tout état de cause, connaissance des risques d'une injection de buprénorphine par IV.

Michel MALLARET ne se déclare pas convaincu que les éléments soient suffisants pour mettre formellement en cause les génériques.

Bruno MEGARBANE suggère de se limiter à une diffusion du nombre de cas liés au Subutex® et de ceux liés aux génériques.

Ahmed SALMI propose de ne faire référence qu'à la buprénorphine, principe actif, dans un contexte général de promotion des génériques.

Nathalie RICHARD estime impossible de ne pas faire référence aux génériques, compte tenu des cas recensés. Il peut toutefois être rappelé que la buprénorphine sous forme de comprimé n'a pas vocation à être injectée.

Michel MALLARET propose effectivement de rappeler en premier lieu que la buprénorphine doit être administrée par voie sublinguale.

Bruno MEGARBANE estime que les facteurs confondants sont malgré tout importants.

Michel MALLARET rappelle que le nombre d'injecteurs de Subutex® est néanmoins sans doute plus important que celui de génériques.

Fabrice OLIVET souligne que certains usagers ont eu des lésions lorsqu'ils ont remplacé le Subutex® par le générique.

Caroline VICTORRI VIGNEAU rappelle qu'un seul cas a été diagnostiqué par un dermatologue, les autres ayant été examinés à partir de photographies.

Florent PERIN-DUREAU indique que l'Agence, dans sa communication, ne peut que condamner le mésusage, en établissant ensuite une distinction entre princeps et génériques.

Fabrice OLIVET demande si un usager injecteur de générique peut faire remonter les effets indésirables.

Nathalie RICHARD le lui confirme.

Fabrice OLIVET suggère de rappeler ce point dans la communication.

Nathalie RICHARD propose effectivement de réaliser un focus sur les signalements par les patients.

Mireille BECCHIO rappelle que ces signalements sont anonymes.

Michel MALLARET ne se déclare pas certain que les craintes à cet égard limitent les notifications.

Joëlle MICALLEF suggère malgré tout de rappeler ce principe.

Ahmed SALMI estime qu'il serait intéressant de mener une action auprès des laboratoires.

Nathalie RICHARD indique qu'une telle action semble prématurée au regard de l'absence d'établissement d'un lien de causalité direct entre les excipients et les lésions constatées.

Michel MALLARET ajoute que la communication devait, en tout état de cause, les inciter à évoluer.

Répondant à une question de Fabrice Olivet, Nathalie RICHARD précise que l'Agence communiquera auprès de la CNAM pour lui rappeler qu'il ne faut pas appliquer la politique « tiers payant contre générique » aux TSO.

Marie BONNET demande si les fabricants seront informés de la démarche de l'Agence.

Nathalie RICHARD confirme qu'une communication sera adressée aux fabricants.

Il est procédé à un vote à main levée.

Les traitements substitutifs aux opiacés à base de buprénorphine haut dosage (BHD), destinés à une administration orale, font l'objet d'un mésusage consistant en une administration par injection intraveineuse après écrasement et dilution des comprimés.

Dans le cadre de ce mésusage, vingt-sept notifications de lésions cutanées autour du point d'injection, parmi lesquelles des dermatites livédoïdes dont certaines à évolution nécrotique, ont été rapportés au réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP). Dans 23 cas le médicament injecté était un générique du Subutex® et dans 4 cas, du Subutex®.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité l'avis suivant sur les mesures à prendre concernant les conséquences sanitaires du mésusage de la buprénorphine haut dosage par voie intraveineuse :

- o Le rôle éventuel, dans la physiopathologie de ces lésions, des excipients insolubles (amidon de maïs, silice colloïdale, talc et stéarate de magnésium) présents dans les différentes spécialités commercialisées contenant de la buprénorphine haut dosage doit être investigué. Il est rappelé que ces excipients sont utilisés dans la fabrication de formes pharmaceutiques (comprimé) uniquement destinées à une administration orale et qu'il ne s'agit pas là d'excipients à effets notoires ;*
- o Le recueil des cas et l'étude menée par le réseau des CEIP doivent se poursuivre. La notification des complications locales et générales liées au mésusage de la buprénorphine haut dosage par voie intraveineuse doit être encouragée. Les notifications doivent être adressées aux CEIP par les professionnels de santé, les professionnels médico-sociaux mais aussi les patients ;*
- o La prévention de l'utilisation détournée de la buprénorphine haut dosage par voie intraveineuse et des risques liés à ce mésusage doit être amplifiée auprès des professionnels de santé et des patients via les professionnels de santé ;*
- o La communication sur la prise en charge des patients sous buprénorphine haut dosage doit être renouvelée et la Mise au point d'octobre 2011 faite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sur la buprénorphine doit être rappelée ;*
- o L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmettra les éléments ci-dessus aux laboratoires concernés ;*

- *Par ailleurs, il apparaît, dans la pratique, que tous les pharmaciens d'officine n'ont pas connaissance du fait que la règle du tiers payant contre générique ne s'applique pas aux traitements de substitution aux opiacés. Aussi, la Commission préconise-t-elle de sensibiliser l'Assurance maladie sur ce point afin que des patients ne se voient pas opposer cette règle à tort.*

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

Mise en place d'une surveillance particulière des ATU pour le mazindol et la dexamphétamine (Information)

Florent PERIN-DUREAU indique que ce point est présenté pour information préliminaire.

EVALUATEUR de l'ANSM rappelle que l'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure exceptionnelle, française, dérogatoire à l'AMM, qui existe depuis 1994. Elle permet l'accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France, lorsqu'un besoin thérapeutique n'est pas couvert. Un contrôle est effectué par l'ANSM. Une spécialité sans AMM ne peut être utilisée que dans le cadre d'un essai clinique ou d'une ATU.

Les ATU concernent des médicaments sans AMM, soit autorisés à l'étranger, soit en cours de développement ou dont l'AMM est en cours d'évaluation. Ils sont parfois désignés sous le vocable de médicaments orphelins.

Les ATU de cohorte et ATU nominatives ont en commun le caractère exceptionnel, et concernent un médicament destiné à traiter une maladie grave ou rare, en l'absence de traitement approprié et disponible, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU de cohorte est faite à la demande d'un laboratoire qui s'engage vers une AMM, pour un groupe de patients lorsque la sécurité et l'efficacité du médicament sont fortement présumées. L'ATUC est délivrée pour un an et est renouvelable. Elle s'accompagne d'un RCP, d'une notice et d'un étiquetage spécifiques. Un suivi obligatoire des patients est organisé selon un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

L'ATU nominative est faite à la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier (établissement de santé), *via* une PUI, pour un patient nommément désigné, ne pouvant participer à un essai clinique. La sécurité et l'efficacité du médicament sont simplement présumées. Le médicament demandé doit faire l'objet d'une demande d'AMM ou d'ATU de cohorte. A défaut, le laboratoire doit s'engager à en faire la demande dans un délai déterminé. L'ATU nominative peut également être accordée lorsqu'un essai clinique ou une demande d'autorisation d'essai clinique est en cours en France. Exceptionnellement, des dérogations sont possibles en cas de conséquences graves à court terme très fortement probables pour le patient, un arrêt de commercialisation mais un besoin pour certains patients dans une autre indication (Nizoral® et Cushing), ou de bénéfice individuel.

L'ATU nominative est effectuée pour la durée du traitement et est renouvelable. L'information du patient doit être justifiée dans le Dossier Médical Personnel (DMP). L'ATU peut s'assortir d'un PUT avec un retour d'informations à l'ANSM. Le PUT est obligatoire, excepté dans le cadre des situations dérogatoires.

L'évaluation des ATU comprend deux axes : évaluation du médicament (qualité, sécurité et efficacité), et évaluation du contexte médical (maladie, alternatives thérapeutiques).

Dans le cadre du PUT, est prévue une remontée des informations du médecin vers le laboratoire et vers l'ANSM selon une périodicité fixée. Un CRPV est toujours responsable du suivi national. Un retour d'information est réalisé auprès des prescripteurs. En l'absence de PUT, est prévue une notification spontanée des effets indésirables par les médecins.

L'ensemble des PUT sont publiés sur le site de l'Agence, accompagné des RCP et des notices patient. Sont également diffusés les résumés des rapports de synthèse, la liste des ATU de cohorte

en cours, la liste des ATU nominatives, la liste des ATU de cohorte arrêtées et la liste des ATU de cohorte refusées.

En 2012, 26 000 ATU nominatives ont été recensées, correspondant à la prise en charge de 15 000 patients (dont 30 % d'enfants). Plus de 1 000 médicaments ont fait l'objet d'une ATU depuis 1994. Environ 15 spécialités obtiennent une AMM chaque année.

Florent PERIN-DUREAU indique que le mazindol et la dexamphétamine sont deux médicaments indiqués en cas de narcolepsie avec ou sans cataplexie après échec des thérapeutiques disponibles à ce jour (méthylphénidate, modafinil, oxybate de sodium), ou en cas d'hypersomnie idiopathique ou secondaire après échec des thérapeutiques disponibles à ce jour.

Le mazindol a également été délivré par le passé pour ses effets anorexigènes. Il a été commercialisé sous les noms de Sanorex®, Téronac® et Diminex®. Un PUT a été mis en place en juin 2012. Environ 100 patients sont traités par an, dont 50 % par les deux centres de référence en narcolepsie et hypersomnie idiopathique parisiens. Un suivi cardiaque (fréquence cardiaque, pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, pression systolique pulmonaire) est demandé par l'ANSM depuis 2010 (tous les trois mois la première année et tous les six mois ensuite). Les ATU nominatives sont délivrées pour une durée maximale de trois mois. Le suivi national des effets indésirables est effectué par le CRPV de Montpellier.

La dexamphétamine est un médicament soumis à la règle des stupéfiants (prescription sur ordonnance sécurisée, règle des 28 jours). Les centres prescripteurs sont les mêmes que ceux prescrivant le mazindol. Environ 60 à 70 patients sont traités par an. Les ATU nominatives sont délivrées pour une durée de 3 mois maximum accompagnées d'un courrier rappelant les précautions d'emploi, les cas de morts subites, la nécessité d'un bilan avant la mise sous traitement, et les symptômes évoquant une pathologie cardiaque. Un suivi cardiaque a été mis en place en 2010, mais il n'y avait pas de PUT ni de fiches de suivi jusqu'à présent.

Il est ainsi proposé la mise en place de fiches de suivi (identiques à celles du mazindol), un suivi national des effets indésirables par le CRPV de Montpellier, ainsi que la mise en place de conditions de prescription et délivrance (centres de référence). Florent PERIN-DUREAU précise qu'il n'y a pas eu d'alerte de pharmacovigilance.

Un exemple de fiche de suivi est transmis.

Michel MALLARET indique que d'éventuels abus seraient recueillis par le CEIP de Montpellier.

Marie BONNET demande si la fiche transmise reprend la liste des effets indésirables potentiels.

EVALUATEUR de l'ANSM explique que la fiche de demande initiale liste les contre-indications.

Florent PERIN-DUREAU ajoute qu'une fois l'ATU accordée, la fiche de suivi permet de reporter d'éventuels effets indésirables.

EVALUATEUR de l'ANSM recense un cas de mort subite sous dexamphétamine chez une jeune femme de 25 ans. Ce cas ne s'inscrivait toutefois pas dans le cadre du suivi cardiologique. Le bilan cardiaque n'avait en effet pas été réalisé.

Joëlle MICALLEF s'interroge sur le traitement des fiches.

EVALUATEUR de l'ANSM explique que les fiches sont récupérées par le laboratoire, qui envoie un rapport de synthèse au CRPV. L'Agence, elle-même constatant un abus, sera alertée.

Florent PERIN-DUREAU indique que l'abus paraît peu probable au regard des modalités de contrôle mises en place.

7 Questions diverses (Informations)

Fabrice OLIVET demande si l'expérimentation de marinol/Sativex entrera dans le champ de compétence de la commission.

Nathalie RICHARD indique que l'examen du dossier d'AMM du Sativex pourrait être présenté. La réglementation devra toutefois être en préalable modifiée, l'utilisation thérapeutique du cannabis n'étant pas à ce jour autorisée.

Michel MALLARET s'interroge sur la procédure qui sera suivie.

Nathalie RICHARD explique que le passage en commission de l'ANSM n'est plus obligatoire. Les nouvelles AMM sont toutefois nécessairement présentées à l'une des quatre commissions de l'Agence.

Claude MAGNIN précise avoir diffusé un texte sur l'élargissement de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville signé par 34 médecins généralistes. Il souhaite par ailleurs relayer l'alerte d'un certain nombre de jeunes médecins, qui remplacent des médecins qui partent à la retraite et se retrouvent face à des prescriptions aberrantes de sulfate de morphine. Se pose la question de la légalité de ces prescriptions. 2 000 à 3 000 patients seraient concernés.

Florent PERIN-DUREAU indique que cette question pourra être traitée dans le cadre d'une prochaine séance de la commission. La DGS et les Conseils de l'ordre sont également concernés.

Nicolas AUTHIER souhaiterait que soit abordée la problématique du bon usage des benzodiazépines dans la problématique de la dépendance alcoolique.

Michel MALLARET rappelle qu'un travail global devra être mené sur les benzodiazépines.

Nathalie RICHARD note que le rapport sur la consommation des benzodiazépines en France sera prochainement réactualisé. Des propositions relatives au bon usage de ces substances seront émises. La question du mésusage sera, de ce fait, largement abordée.

Claude MAGNIN rappelle que deux sujets avaient été abordés dans la précédente commission : la prise en charge de la douleur et la prise en charge des problèmes de toux. Concernant la douleur, la disparition d'un certain nombre d'antalgiques a été à l'origine de problématiques d'abus et de dépendance au tramadol. Il considère, sur ce point, qu'il ne faut pas se limiter à pointer les risques addictogènes. La problématique globale de la prise en charge de la douleur doit être traitée. Le raisonnement doit être le même s'agissant de la toux. Des solutions thérapeutiques, non uniquement médicamenteuses, doivent être proposées.

Nathalie RICHARD rappelle que la commission des stupéfiants et l'Agence ne peuvent toutefois se substituer à la HAS.

Michel MALLARET reconnaît qu'il faut communiquer sur les alternatives thérapeutiques et examiner les risques de détournement vers une autre substance, tout en agissant en complémentarité avec la HAS et les autres agences de santé.

Laurent MICHEL souhaiterait également que soit abordée la problématique de la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville.

Nathalie RICHARD précise que l'Agence devrait prochainement être saisie sur ce point par la DGS.

En l'absence d'autres questions, Michel MALLARET remercie l'ensemble des participants.

La séance est levée à 16 heures 20.

Le président de la Commission des stupéfiants
et psychotropes

Michel MALLARET