



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 82^{ième} réunion du 19 février 2009
Adopté le 23 avril 2009*

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 8 JANVIER 2009	3
3. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DES DERIVES CANNABINOMIMETIQUES DE SYNTHESE ET PROPOSITION DE MESURES DE CONTROLE	4
4. PROPOSITION DE RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION ET DE GESTION DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, ET EN PARTICULIER DES STUPEFIANTS, AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES	10
5. RAPPORT 2007 DE L'OFFICE CENTRAL POUR LA REPRESSION DU TRAFIC ILLICITE DES STUPEFIANTS (OCRTIS)	13

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme ARENS-RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,
M. MAACHE, représentant le Directeur Général de la Santé,
Mme SALOMON, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,
Mme RONDINI, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,
Mme DORLÉAC, représentant le Directeur de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services
M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,
Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,
M. GÉNY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,
M. SANSOY, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,
Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,
Mme GUILLEMER, représentant la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,
M. DES MOUTIS, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,
M. GROSSENBACHER, représentant le réseau de Toxicovigilance,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président),
M. BELHADJ-TAHAR (membre suppléant), Mme DEBRUYNE (membre suppléant), Mme DJEZZAR (membre suppléant), Mme JOLLIET (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. LAQUEILLE (membre titulaire),
- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en médecine légale : M. QUESTEL (membre titulaire), M. TURCANT (membre suppléant),
- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en toxicologie analytique : M. PEPIN (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Médecine : M. QUÉNEAU (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques : Mme SIBENALER (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : M. PORTAL.

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 3 :

M. LE BOISSELIER, CEIP de Caen
Mme COURSELAUD, Direction Générale des Douanes (Bureau E2),
Mme TUFFERY, Direction Générale des Douanes.

SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION

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

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,
Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action sociale,
Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance.
M. BEAUGRAND Mme BUREL, M. DALLY, M. DELILE, Mme GERBAUD, M. KRAKOWSKI, M. LAGIER, Mme MASSOUBRE, M. POLOMENI.

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune situation de conflit d'intérêts important, susceptible de faire obstacle à la participation des membres et experts aux délibérations, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 19 février 2009.

2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 8 JANVIER 2009

Le compte-rendu de la réunion du 8 janvier 2009 est adopté à l'unanimité des membres présents sous réserve de la modification suivante :

- page 9 : dans le paragraphe relatant la discussion avec les laboratoires, remplacer « *Torbusesic®* » par « *Torbugésic®* »

3. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DES DERIVES CANNABINOMIMETIQUES DE SYNTHESE ET PROPOSITION DE MESURES DE CONTROLE

Le représentant du CEIP de Caen présente les données de l'enquête visant à évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances cannabinoïdes JWH-018 / CP 47,497 et analogues C6, C8 et C9 et HU-210.

Présentation du rapporteur

1. Contexte

En 2008, le réseau d'addictovigilance de l'Afssaps (CEIP) a reçu des signalements d'utilisation de mélanges de plantes comme substitut du cannabis. Ces mélanges sont aujourd'hui vendus comme encens, notamment sous les noms de « Gorilla », « Spice », « Sence » sur des sites Internet.

Ces signalements ont conduit l'Afssaps, en lien avec la Direction générale de la santé (DGS), à diligenter une enquête visant à évaluer les effets psychoactifs et le potentiel d'abus et de dépendance de ces mélanges.

L'analyse des échantillons collectés ou saisis en France n'a pas identifié la présence de delta-9-THC, principal principe actif du cannabis mais a mis en évidence deux cannabinoïdes de synthèse (JWH-018 et CP 47,497). Ces derniers agissent sur les mêmes récepteurs que le delta-9-THC, en particulier sur le récepteur CB1, responsable des effets psychoactifs.

En décembre 2008, l'Autriche a interdit la vente et la distribution d'un « encens » à base de plantes (« Spice ») et qui contenait ce type de substances. L'Allemagne a également inscrit le JWH-018 et le CP 47,497 (C7), mais également de trois analogues du CP 47,497 (C6, C8 et C9) sur la liste des stupéfiants.

Les Etats-Unis ont classé récemment un autre cannabinoïde de synthèse le HU-210, qui a été également identifié dans un mélange de plantes de type « Spice ». En outre, ils évaluent actuellement les données concernant le JWH-018 et le CP 47,497 pour définir leur statut réglementaire.

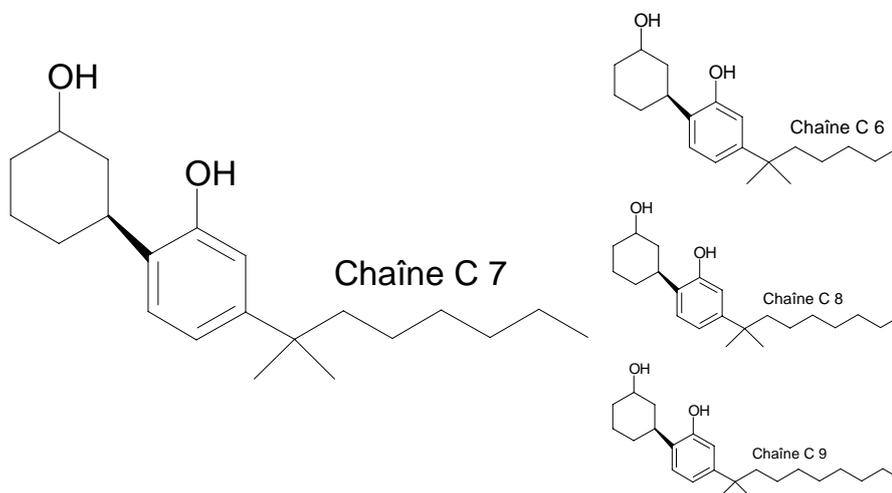
2. Chimie

Ces composés ont été développés depuis les années 80 à des fins de recherche et utilisés dans l'exploration des voies pharmacologiques cannabiniérgiques.

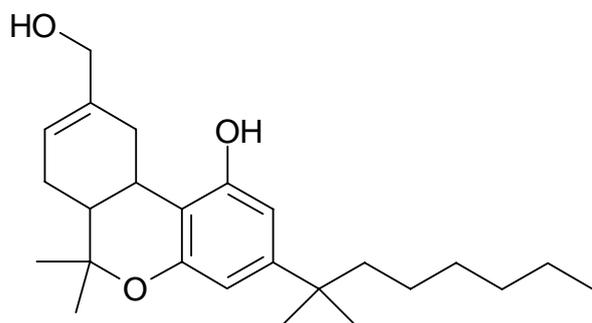
Dénomination commune	Dénomination chimique (en gras : dénomination IUPAC)	CAS #	Aspect
CP 47,497 C6 homologue	5-(1,1-Diméthylhexyl)-2-[(1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol NB :Il existe des stéréoisomères	70435-06-2 (isomère 1R, 3S)	?
CP 47,497 C8 hom.	5-(1,1-Diméthyl-octyl)-2-[(1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol NB :Il existe des stéréoisomères	70434-92-3 (isomère 1R, 3S)	?
CP 47,497 C9 hom.	5-(1,1-Diméthyl-nonyl)-2-[(1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol NB :Il existe des stéréoisomères	70435-08-4 (isomère 1R, 3S)	?
JWH-018	1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (= Naphthalen-1-yl(1-Pentyl-1H-Indol-3-yl)Methanone)	209414-07-3	Poudre blanc-jaune, selon pureté (orange)
HU-210	(6aR)-trans-3-(1,1-Diméthylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-méthanol	112830-95-2 112924-45-5	Poudre cristalline

	↔ isomère R-R		
	HU-211 ↔ isomère S-S = Dexanabinol (*)		
CP 47,497	5-(1,1-Diméthylheptyl)-2-[(1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol	70434-82-1	?

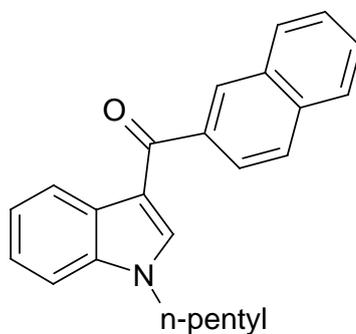
Le CP47, 497 et ses homologues C6-C9 ont des analogies structurales avec le cannabidiol.



Le noyau du HU-210 peut être rapproché de celui du **delta-8-THC**, mais le HU-210 diffère par une chaîne latérale en C9 et non en C5 et une hydroxylation du groupement méthyle.



Le **JWH-018**, plus récemment synthétisé que les autres cannabinoïdes, est un dérivé à **noyau indole**, et ne peut être rapproché chimiquement des cannabinoïdes classiques.



Sur le plan physicochimique, il semble que ces composés soient lipophiles et peu solubles dans l'eau à l'instar du delta-9-tétrahydrocannabinol.

3. Pharmacologie générale

▪ Action sur les récepteurs CB1/CB2, affinités *in vitro*

Toutes ces substances possèdent une affinité pour les récepteurs CB1, responsables des effets centraux du cannabis, supérieure à celles du delta-9-THC et parfois très importante comme pour l'analogue C8 du CP47, 497 (affinité environ 50 fois supérieure) et le HU-210 (affinité environ 200 fois supérieure).

▪ Action sur les récepteurs CB1/CB2, tests chez l'Animal

Les données expérimentales chez l'Animal montrent que ces substances présentent une activité pharmacologique similaire à celle du delta-9-THC.

- JWH-018

Il n'a pas été retrouvé d'étude chez l'Animal concernant le JWH-018. Par contre, Pertwee et al¹ rapportent pour un composé très proche et de Ki (constante d'inhibition) identique [JWH 007 ou (1pentyle-2-méthyl-3-(1-naphtoyl)indole)], une inhibition du potentiel électrique dose dépendante du canal déférent chez la Souris à une concentration inhibitrice 50 de 2,56nM. Cette activité est antagonisée par le rimonabant, antagoniste de référence pour les récepteurs CB1. Les auteurs concluent à une activité cannabinoïdique de ce composé chimique.

- CP 47, 497 et ses analogues (C6-C8-C9)

Le CP 47, 497 possède une action analgésique 6 à 17 fois supérieure à celle du delta-9-THC, sédative et anticonvulsivante, une activité motrice (test Rotarod), une action sédative majorée d'un facteur 16. Une action anticonvulsivante ainsi que l'induction d'une hypothermie ont également été observées.²

En outre, les dérivés homologues C2 à C11 du CP 47,497 ont été étudiés et seuls les composés C6 à C9 ont présenté une activité comparable ou supérieure à celle du delta-9-THC.

- HU-210

Le HU-210 est référencé dans de nombreuses publications et sert souvent d'agoniste de référence pour explorer l'action centrale CB1.

Chez l'Animal, des faibles doses inférieures à 10 µg/kg de HU-210 montrent déjà un effet sur les tests de comportement³.

Des doses égales ou supérieures à 20 µg/kg produisent des effets sur le comportement et induisent des réponses typiques de celles observées avec les cannabinoïdes, comme une diminution de la locomotion et de la température corporelle⁴.

4. Toxicologie

Il n'y a pas de données retrouvées chez l'Animal concernant la toxicité aiguë de ces composés (DL50),

Aucune donnée toxicologique n'a été retrouvée chez l'homme.

5. Pharmacocinétique

Aucune donnée expérimentale n'a été retrouvée.

6. Potentiel de dépendance chez l'Animal

- JWH-018

Pas de donnée retrouvée.

- CP 47, 497 et ses analogues (C6-C8-C9)

L'étude de discrimination de Weissman et al (1982) a montré que le Rat ne différencie pas le CP 47,497 du delta-9-THC.

¹ Pertwee et al, 1995

² Weissman, 1982

³ Hill et Gorzalka 2004 / Hill et al, 2005 / De Fonseca et al, 1996

⁴ Cheer et al, 1999 / Leker et al, 2003 / Hill et Gorzalka 2004

En revanche, aucune donnée de ce type n'a été retrouvée pour les analogues C6, C8 et C9 du CP47,497

- **HU-210**

L'étude de discrimination menée par De Vry et al (2004) a montré que le Rat ne différencie pas le HU-210 du BAY 59-3074, agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 .

Dans une autre étude⁵, l'administration du HU-210 à la dose de 0,1mg/kg/j durant 14 jours suivie d'un sevrage par le rimonabant induit des signes de sevrage chez le Rat et une augmentation du *corticotrophin release factor* (CRF), substance produite en cas de stress, au niveau de l'amygdale. Les signes de sevrage provoqués par le rimonabant, antagoniste CB1, sont un argument supplémentaire pour l'agonisme CB1 du HU-210 et son potentiel de dépendance physique.

7. Potentiel de dépendance chez l'Homme

Il n'y a pas d'étude chez l'Homme publiée.

8. Epidémiologie de l'utilisation de l'abus

Des signalements d'utilisation d'«encens» de type Gorilla, Sence ou Spice, fumés comme substitut du cannabis ont été rapportés au réseau des CEIP depuis 2007.

Aucun cas d'utilisation de cannabinoïde synthétique pur et consommé volontairement comme tel n'a été par contre rapporté auprès de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), de la DGS ou du réseau des CEIP à ce jour.

En revanche, ces substances suscitent un intérêt croissant de certains usagers, en particulier ceux adeptes des « Designer Drugs »⁶, comme en témoignent les nombreux forums de discussion sur Internet.

9. Nature et ampleur des problèmes de santé publique

Le nombre de consommateurs est difficile à estimer. Par contre, le nombre de blogs et de forums sur Internet évoquant cette pratique a augmenté significativement depuis décembre 2008.

10. Contrôle national

En France, ces substances ne sont inscrites ni sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ni sur celle des substances vénéneuses (listes I et II).

En Autriche, le ministère de la Santé a annoncé le 18 décembre 2008, «une interdiction immédiate de la vente et de la distribution d'un encens à base de plantes, dénommé "Spice".

En Allemagne, le JWH-018, le CP 47,497 et homologues C6, C8 et C9 font l'objet d'une mesure de classement provisoire d'une durée d'un an, qui entre en vigueur à compter du 19 janvier 2009, en l'attente de données complémentaires.

Enfin, les Etats-Unis ont classé récemment le HU-210 (Schedule I). En outre, ils évaluent actuellement les données concernant le JWH-018 et le CP 47,497 pour définir leur statut réglementaire.

11. Utilisation thérapeutique ou industrielle

Pour ces 6 molécules, il n'y a pas d'utilisation thérapeutique, ni d'utilisation industrielle connue à ce jour.

Il est à noter que le HU-211, stéréoisomère du HU-210, a fait l'objet d'études pré-cliniques et cliniques concernant d'éventuelles propriétés neuroprotectrices.

12. Production, consommation et échanges internationaux

Plusieurs sites Internet proposant la vente de ces substances ont été identifiés.

⁵ Rodriguez, 1997

⁶ Les « Designers Drugs » sont des drogues conçues et synthétisées en modifiant la structure chimique d'une drogue existante afin de ne pas être soumises aux réglementations relatives aux stupéfiants.

13. Fabrication illicite ou trafic et informations relatives

Les substances identifiées dans des « mélanges de plantes » de type « Spice » en France, en Allemagne, aux Etats-Unis sont les cannabinoïdes suivants : JWH-018 / CP 47,497 / CP 47,497-C6 / CP 47,497-C8 / CP 47,497-C9 et HU-210.

14. Mesures de contrôles internationales et impacts

Ces substances ne sont pas inscrites sur les Conventions de 1961 et de 1971. Elles ne sont pas, en conséquence, réglementées au niveau international. Il n'y a pas de données disponibles.

Conclusion

Les substances identifiées dans des « mélanges de plantes » de type « Spice » en France, en Allemagne aux Etats-Unis et/ou ayant fait l'objet de mesures réglementaires récentes à ce jour sont les cannabinoïdes suivants : JWH-018 / CP 47,497 / CP 47,497-C6 / CP 47,497-C8 / CP 47,497-C9 et HU-210.

Ces cannabinoïdes :

- possèdent une affinité *in vitro* au moins aussi importante que le THC aux récepteurs CB1, parfois même très importante (HU 210, analogue C8- CP47497) ;
- ont montré des effets cannabinoïdiques chez l'Animal avec le plus souvent des effets typiques de ceux rapportés avec le THC (CP 47,497 et homologues C6-C9, HU 210) ;
- montrent, sur la base d'études expérimentales de discrimination chez l'Animal, un potentiel de dépendance : CP 47, 497 (mais pas de données retrouvées sur les analogues) et HU-210 ;
- l'exposition expérimentale au HU-210 induit une dépendance physique mise en évidence par le rimonabant, antagoniste CB1.
- une utilisation préexistait déjà pour plusieurs cannabinoïdes synthétiques, en particulier chez les usagers de drogues type « Research Chemicals » ou « Designer Drugs » et des « trip reports » se retrouvent sur Internet.

Ces substances, pures ou associées à diverses plantes, sont accessibles *via* Internet, sur des sites de laboratoires spécialisés dans la vente de substances chimiques ou sur des sites de vente dédiés aux usagers.

Dans les différents forums Internet, certains usagers discutent de l'intérêt de ces substances pour échapper aux contrôles concernant la consommation de cannabis.

Commentaires de la CNSP

Toutes les substances examinées possèdent une affinité pour les récepteurs CB1, supérieure à celles du delta-9-THC et parfois très importante comme pour l'analogue C8 du CP47, 497 (environ 50 fois supérieurs) et le HU-210 (environ 200 fois supérieurs).

Un des membres de la Commission souhaiterait le développement de certains points avant de se prononcer. Il souhaite que l'Agence lui précise si les critères du classement comme stupéfiant présentés ici sont les mêmes que ceux utilisés dans la procédure européenne.

La représentante du directeur général de l'Afssaps indique que les critères de classement exposés sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé et sont repris dans la procédure européenne¹.

Ce même membre indique que le classement de ces substances comme stupéfiant pourrait constituer un frein à la recherche et à leur développement pharmaceutique si elles avaient un intérêt thérapeutique.

Le président de la Commission indique que le classement en tant que produit stupéfiant n'empêche en rien la recherche clinique, ni la recherche sur le potentiel d'abus et de dépendance des nouvelles substances. Il précise que la CNSP et l'Afssaps, ainsi que la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) ont toujours soutenu et continuent à soutenir cette recherche.

La représentante du directeur général de l'Afssaps précise que dans le cas présent, les substances proposées au classement ne font l'objet d'aucune utilisation thérapeutique, et que leur seul mode de distribution sont des sites Internet qui allèguent des effets psychoactifs dans un cadre récréatif. La

recherche scientifique suivra son cours pour évaluer ces substances, même si elles sont classées sur la liste des stupéfiants.

Un membre insiste sur la dangerosité potentielle de ces nouvelles substances qui pourraient être des substituts potentiels du cannabis mais dont la toxicité est très importante.

Plusieurs membres souhaitent que les laboratoires d'analyses toxicologiques puissent avoir un meilleur accès aux étalons de ces substances. La représentante du directeur général de l'Afssaps précise que certaines sociétés commercialisant des étalons pour analyses proposent déjà une de ces substances sur leur catalogue.

Avis de la CNSP

Compte tenu des propriétés pharmacologiques de l'ensemble des cannabinoïdes étudiés ci-dessus, de leurs effets psychoactifs qui s'avèrent similaires à ceux du delta-9-THC et de leur potentiel d'abus et de dépendance, la CNSP émet un avis favorable, à l'unanimité des membres présents moins 1 abstention, à l'inscription sur la liste des stupéfiants des cannabinoïdes ci-après désignés, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters et éthers, et leurs sels dans le cas où ils existent :

- **JWH-018**
- **CP 47,497 ; CP 47,497-C6 ; CP 47,497-C8 et CP 47,497-C9**
- **HU-210**

La CNSP souhaite qu'une campagne d'information et de sensibilisation du grand public sur les dangers de la consommation de ces mélanges de plantes puisse accompagner le classement de ces cannabinoïdes sur la liste des stupéfiants.

Enfin, le représentant du réseau de toxicovigilance propose de faire un point lors d'une séance ultérieure de la commission sur les cas d'intoxication liés à la consommation de ces mélanges de plantes recueillis par le réseau des Centres Anti-Poison-Toxicovigilance.

Addendum : La ministre de la Santé et des Sports a classé comme stupéfiant les substances cannabinoïdes suivantes : JWH-018, CP 47,497 et homologues (C6, C8 et C9) et HU-210, par arrêté du 24 février 2009 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, publié au Journal officiel du 27 février 2009

¹ Décision du Conseil de l'UE 2005/387/JAI du 10 mai 2005 relative à l'échange d'information, à l'évaluation des risques et au contrôle de nouvelles substances psychoactives.

4. PROPOSITION DE RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION ET DE GESTION DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, ET EN PARTICULIER DES STUPEFIANTS, AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

Le représentant du CEIP de Caen présente une proposition de recommandations générales définissant les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, et en particulier des stupéfiants, au cours des essais cliniques. Ces recommandations ont pour but de limiter l'abus et le mésusage des produits utilisés lors des essais cliniques. Elles sont destinées aux évaluateurs de l'Afssaps en charge des essais cliniques et aux industriels.

1. Prescription

Au cours des essais cliniques, l'application des règles de prescription suivantes est recommandée :

- prescription de stupéfiants sur ordonnance sécurisée lors des essais cliniques en ambulatoire (articles R.5132-5 et R.5132-29 du CSP)
- respect de la durée maximale de prescription du médicament prévue, le cas échéant, par un arrêté. La durée maximale de prescription devra être définie au cas par cas, après évaluation du dossier, pour les nouveaux principes actifs classés en tant que produits stupéfiants, les nouvelles formes galéniques, et les principes actifs ayant un risque d'abus potentiel mais non classés comme stupéfiants ou psychotropes.
- vérification de l'adéquation entre les conditions d'utilisation des médicaments utilisés comme comparateurs dans l'essai et leur autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat.
- administration de la première prise sous contrôle médical, suivie d'une période d'observation pour les nouvelles formulations galéniques ou pour des posologies non encore testées chez le patient.
- mise en place d'une période de « titration » en commençant par la dose la plus faible et sous surveillance des fonctions vitales lors de l'augmentation des doses.
- réévaluation régulière de la dose efficace avec le malade.

2. Co-prescription

Le promoteur doit fournir la liste précise des médicaments ou substances (ex : alcool éthylique) pouvant majorer les effets indésirables du médicament évalué.

3. Conditionnement

Il est nécessaire d'être particulièrement vigilant au moment des essais cliniques vis-à-vis du conditionnement utilisé afin de limiter l'abus, le mésusage et le risque d'intoxications accidentelles avec les médicaments utilisés. Pour cela, il est conseillé :

- de limiter le nombre d'unité de prises par conditionnement
- de limiter les quantités résiduelles inhérentes aux dispositifs d'administration des médicaments (ex : spray)
- d'adapter le volume du contenant au volume du produit (ex : spray)
- de mettre en place des compteurs de doses (ex : spray)
- et de mettre en place des dispositifs d'administration sécurisés avec délivrance différée de deux doses successives : ils empêchent l'extraction du produit ainsi qu'une administration trop fréquente.

Dans le but de protéger les enfants contre les intoxications accidentelles, il est fortement recommandé de prévoir des conditionnements « child-proof » pour les études réalisées en ambulatoire.

4. Traçabilité et sécurité

En ce qui concerne les exigences relatives à la distribution et à la comptabilité des médicaments psychoactifs, il est recommandé d'assurer la traçabilité des médicaments utilisés grâce à une dispensation sur demande écrite du médecin, la tenue d'un registre de dispensation et l'émission d'un accusé de réception du médicament par le médecin.

Les exigences spécifiques liées à la réglementation des stupéfiants et des psychotropes doivent être respectées :

- détention du médicament classé comme stupéfiant par les distributeurs, centres investigateurs, cabinets investigateurs, etc... dans des armoires ou des locaux fermant à clef et ne contenant rien d'autre (article R.5132-80 du CSP),
- déclaration de tout vol ou détournement de médicaments stupéfiants ou psychotropes aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'Afssaps (article R.5132-80 du code de la santé publique).

5. Délivrance et détention à domicile ou au centre investigateur

Il est recommandé de limiter les quantités du médicament détenues à domicile ou au centre investigateur et de respecter les conditions de délivrance, notamment en fractionnant la dispensation lorsqu'un arrêté de fractionnement est en vigueur pour les médicaments administrés. Dans les autres cas, les conditions de délivrance seront à définir par l'Afssaps, par exemple en les comparant à celles de principes actifs ou des formes galéniques existantes.

En effet, bien que le décret n°2007-157 du 5 février 2007 dispose que, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, le fractionnement peut être exclu (la durée du traitement ne pouvant dépasser 28 jours), il est préférable que les dispensations des médicaments soient fractionnées au cours de l'essai.

6. Information scientifique des investigateurs

Il est recommandé que le promoteur de l'essai clinique fournisse aux investigateurs les données scientifiques sur la pharmacocinétique des médicaments de l'essai avec les variabilités intra et inter-individuelles, les relations dose-effet et concentration-effet, les effets indésirables attendus, les effets toxiques (attention aux données obtenues lors d'administrations chez le volontaire sain en présence d'antagoniste) et les phénomènes de tolérance et de dépendance liés à une utilisation à long terme.

7. Mise en place d'un environnement médical

Il est préférable d'orienter ce type d'étude vers le milieu hospitalier qui dispose d'un équipement de réanimation.

Dans les autres cas, des précautions particulières sont à prendre :

- Si l'essai est mené en hospitalisation de jour, il est recommandé de s'assurer de l'état de vigilance du sujet à son départ et de son accompagnement pour le retour au domicile.
- Pour les études en ambulatoire, le patient devra bénéficier d'un encadrement médical complet. Il est important de prévoir un nombre suffisant de visites intermédiaires et la possibilité de contacts téléphoniques avec une équipe médicale en cas de problème. Le médecin généraliste référent du patient devra être averti de l'inclusion de son patient dans l'essai. Le promoteur devra veiller à ce qu'il n'y ait pas de rupture brutale d'approvisionnement du médicament à la fin de l'essai.

8. Information du patient et de l'entourage

Le promoteur devra rédiger un document destiné au patient et à son entourage afin de les informer des risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs administrés pendant l'essai :

- toxicité liée au médicament, qui peut être majorée en cas d'abus, de mésusage, d'usage détourné ou de prise accidentelle :
- risque de dépendance,
- risque de baisse de la vigilance après la prise du médicament ainsi que la durée de cet effet,
- risque à l'arrêt du traitement.

9. Surveillance et limitation de l'abus

Il est recommandé au promoteur de tenir une comptabilité des quantités de produits adressés pour l'essai à l'investigateur et de s'assurer du devenir de ces produits [vérification du nombre d'unités de prises utilisées, récupération des conditionnements non utilisés, utilisés (en particulier ceux pour lesquels il reste une quantité résiduelle inhérente au dispositif d'administration du médicament) ou partiellement utilisés].

Le promoteur devra notifier les cas d'abus ou de détournement à l'unité de l'Afssaps « Essais Cliniques médicaments et hors produits de santé ».

Selon les champs d'investigation des essais, la pharmacodépendance des sujets inclus dans l'essai sera considérée comme un critère d'inclusion ou d'exclusion.

10. Surveillance des effets toxiques et/ou indésirables

Afin d'évaluer les effets toxiques et/ou indésirables des médicaments, il est nécessaire de :

- prévoir le recueil par le patient des effets toxiques et/ou indésirables sur un agenda (électronique) consulté régulièrement par le médecin investigateur responsable de l'essai,
- indiquer au patient la liste des effets toxiques et indésirables attendus,
- fournir au patient et à l'entourage une liste des signes évoquant un surdosage,
- fournir au patient et à l'entourage une procédure à suivre en cas de surdosage,
- proposer la détention à domicile d'un antagoniste du produit utilisé, si le risque est avéré.

Commentaires de la Commission

La représentante du LEEM (Les Entreprises du médicament), au titre des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques, émet des réserves sur la faisabilité de la prescription des médicaments stupéfiants sur ordonnance sécurisée dans le cadre d'un essai clinique.

Par ailleurs, elle indique que l'information transmise à l'investigateur ne pourra pas contenir toutes les données demandées qui ne sont pas toujours disponibles, notamment dans les phases précoces de développement du médicament. Il est donc nécessaire de prévoir une modulation du niveau d'information demandé en fonction des phases de développement du médicament étudié.

Enfin, elle estime qu'il est nécessaire de s'assurer de l'absence de rupture brutale d'approvisionnement à la fin de l'essai mais aussi pendant l'essai.

Un membre précise qu'il est également important de prévoir la gestion globale de l'arrêt du traitement.

Un membre demande que la recommandation relative à la détention d'un antagoniste soit rédigée ainsi « Proposer la détention à domicile d'un antagoniste, si le risque est avéré et sous réserve que le produit antagoniste présente l'efficacité escomptée ».

Avis de la Commission

La Commission approuve ces recommandations générales sur les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, en particulier des stupéfiants, au cours des essais cliniques à l'unanimité des membres présents. Elles feront l'objet d'une consultation auprès des industriels et des promoteurs aussi bien privés qu'institutionnels avant leur diffusion.

Addendum : le texte finalisé des « Recommandations générales sur les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, et en particulier des stupéfiants, au cours des essais cliniques des médicaments » est en consultation aux adresses suivantes : [http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/Essais-cliniques-Medicaments-et-produits-biologiques/\(offset\)/3](http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/Essais-cliniques-Medicaments-et-produits-biologiques/(offset)/3) et <http://www.afssaps.fr/Produits-de-sante/Stupéfiants-et-psychotropes>

5. RAPPORT 2007 DE L'OFFICE CENTRAL POUR LA REPRESSION DU TRAFIC ILLICITE DES STUPEFIANTS (OCRTIS)

L'office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) présente son rapport 2007 sur l'état de l'usage et du trafic illicites de produits stupéfiants en France, tel qu'il se dégage des interpellations et des saisies effectuées par l'ensemble des services de police, de douanes et de la gendarmerie nationale.

1. Données générales

Le trafic et la consommation des stupéfiants en France concernent toujours quatre produits principaux : le cannabis (herbe et résine), la cocaïne, l'héroïne et l'ecstasy-MDMA. Les saisies et les interpellations liées aux autres produits stupéfiants (crack, LSD, méthamphétamine, huile de cannabis), sont faibles.

Les éléments marquants constatés en 2007 sont :

▪ **La forte hausse du nombre des saisies et des interpellations**

Le nombre de saisies effectuées en 2007 est de 94 431, en hausse de 20,62 % par rapport à l'année 2006 (78 287 saisies), traduisant l'activité des services répressifs. Par comparaison, entre 2003 et 2006, le nombre des saisies évoluait entre 75 000 et 85 000.

Les interpellations d'usagers et de trafiquants sont en forte augmentation (+21,57 %), passant de 110 486 en 2006 à 134 320 en 2007. Cette hausse concerne les usagers (+19 106 personnes), les trafiquants locaux (+2 421), les usagers revendeurs (+2 172) et les trafiquants internationaux (+135).

La part des usagers interpellés pour infraction à la législation des stupéfiants reste toujours prépondérante. Elle représente 84 % du total des interpellations en 2007 (112 923). L'essentiel des interpellations pour usage concerne le cannabis (86,30 % des interpellations soit 97 460 usagers de cannabis), devant l'héroïne (6 438 interpellations), la cocaïne et le crack (4 537 interpellations) et les drogues de synthèse (1 126).

La majorité des interpellations pour trafic international concerne la cocaïne (58 % des trafiquants interpellés soit 950 trafiquants de cocaïne sur un total de 1 651). Pour les autres catégories de trafiquants (trafic local et usage-revente), les interpellations sont majoritairement liées au cannabis.

▪ **La baisse générale du volume saisi des produits stupéfiants**

Le volume des saisies de résine de cannabis a chuté en 2007 (34 tonnes en 2007 contre 68 tonnes en 2006). La baisse des saisies d'herbe de cannabis est moins marquée avec 3 tonnes en 2007 contre 3,7 tonnes en 2006.

Les volumes des saisies de cocaïne, d'héroïne, d'ecstasy et de khat en 2007 sont également inférieurs à celles de 2006. La baisse touchant l'ensemble de ces stupéfiants n'est cependant pas de la même ampleur et s'explique essentiellement par l'absence de saisie exceptionnelle en 2007.

Le niveau général des saisies de stupéfiants en 2007 reste toutefois élevé (49 tonnes de produits divers).

▪ **La hausse des numéraires saisis**

Onze millions d'euros ont été saisis en 2007 dans le cadre des démantèlements des réseaux de trafiquants de stupéfiants (contre 5,6 millions d'euros en 2006).

2. Données par produit

▪ **Le cannabis**

Le cannabis (herbe et résine) est le premier produit stupéfiant consommé. Il reste également le premier produit faisant l'objet de trafic tant au niveau des quantités saisies qu'au niveau du nombre d'interpellations (trafiquants et usagers). Cependant, pour la première fois, un décrochage est observé entre l'évolution des quantités saisies (à la baisse) et l'évolution des interpellations (à la hausse).

Pour la deuxième année consécutive, les saisies de cannabis sont en forte diminution (-48 % par rapport à 2006). Elles dépassent à peine 34 tonnes en 2007 contre 72 tonnes en 2006 et 86 tonnes en 2005. Si cette baisse concerne le cannabis sous toutes ses formes (herbe, résine et huile), elle porte surtout sur la résine (-50 % ou 34 tonnes saisies en 2007 contre 68 tonnes en 2006). Les saisies

d'herbe diminuent de 19 % (3 tonnes en 2007 contre 3,7 tonnes en 2006) ; les saisies d'huile s'effondrent (67 grammes en 2007 contre 2 kg en 2006). Seules les saisies de pieds de cannabis sont en augmentation (37 000 pieds saisis en 2007 contre 36 000 en 2006).

La croissance des interpellations liées au cannabis sur les 5 dernières années a été de 16 %. Il s'agit d'une croissance importante mais qui est inférieure à celle enregistrée pour la cocaïne (+73%) et surtout pour l'héroïne (+88 %). La part des interpellations liées au cannabis est toujours aussi massive (82 %).

En 2007, la résine de cannabis saisie en France est presque exclusivement marocaine (90%) : un quart provenant directement du Maroc, le reste ayant transité *via* des pays de stockage comme l'Espagne (70%) ou *via* les Pays-Bas, la Belgique et l'Algérie.

De par sa situation géographique entre l'Espagne et les pays d'Europe du Nord, la France est un pays de transit pour les flux de cannabis destinés à l'Europe. En 2007, 65 % des quantités saisies en France étaient en transit et avaient pour destination finale : le Royaume-Uni (4,1 tonnes), l'Italie (3 tonnes), les Pays-Bas (2,6 tonnes) et l'Irlande (1,6 tonne).

Depuis l'Espagne, l'acheminement du cannabis se fait principalement par la route. Les convois de véhicules rapides transportant des quantités importantes de résine de cannabis se généralisent depuis 5 ans. En 2007, 24 réseaux utilisant ce mode opératoire ont été démantelés par les services répressifs. L'acheminement se fait également par voie maritime. Les arraisonnements d'embarcations rapides transportant d'importantes quantités de résine de cannabis se multiplient : 4 interceptions effectuées en mer d'Alboran par la marine nationale ont ainsi permis de saisir près de 3 tonnes de résine.

▪ **L'héroïne**

Parmi les opiacés, l'héroïne est le principal produit objet de trafic. Pour la seconde fois en France, les saisies d'héroïne dépassent une tonne et atteignent 1 035 kg (1 051 kg saisis en 2006). Cependant, l'héroïne saisie n'est pas uniquement destinée au marché français. En 2007, seuls 34 % du total étaient destinés au marché français, le reste était en transit vers le Royaume-Uni (54 %), l'Espagne (5 %) et l'Italie (3 %).

Si l'héroïne acheminée en Europe est produite à hauteur de 90 % en Afghanistan, les filières qui approvisionnent la France sont essentiellement implantées aux Pays-Bas et en Belgique. En 2007, 255 kg d'héroïne proviennent des Pays-Bas soit 34 % du total saisi et 117 kg proviennent de Belgique.

Depuis quelques années, il apparaît que les filières important l'héroïne en France semblent trouver un nouvel élan. Ces filières sont de nature très différente par leurs structures et leurs modes opératoires. Il est toutefois possible de distinguer deux types de filières :

- ❖ les réseaux d'approvisionnement et de distribution secondaire, les "touristes de la drogue" qui se fournissent directement aux Pays-Bas.
- ❖ les organisations criminelles d'envergure (turques, albanaises) implantées à l'étranger et qui disposent de relais logistiques en France.

L'activisme de l'ensemble de ces réseaux et la reprise importante de la production en Afghanistan font craindre une recrudescence de l'offre et une hausse corrélative de l'usage en France.

En 2007, les interpellations pour usage d'héroïne (6 438) sont en hausse de 30 % par rapport à 2006. Ce chiffre est en augmentation pour la 5^{ème} année consécutive.

Le haut niveau des saisies d'héroïne en France en 2006 et 2007 ainsi que la hausse des interpellations d'usagers confirment les craintes liées à la reprise importante de la production d'opium en Afghanistan et à l'arrivée probable de quantités plus importantes d'héroïne sur le marché européen.

▪ **La cocaïne**

Le trafic de cocaïne porte toujours sur des quantités importantes (6,5 tonnes saisies en 2007 contre 10 tonnes en 2006) importées directement par avion ou par bateau des pays voisins des pays producteurs de coca ou acheminées indirectement en France *via* l'Espagne, le Portugal et les Pays-Bas. Une part importante de la cocaïne saisie en France est destinée aux marchés des pays européens voisins (Royaume-Uni, Espagne, Italie, Pays-Bas). En 2007, cette part dépasse 80 %.

Les saisies effectuées lors de l'acheminement par voie aérienne augmentent régulièrement depuis 2000. Elles ont atteint en 2007 le niveau record de 1 400 kg de cocaïne ; 500 passeurs ont été interpellés soit le double des résultats enregistrés il y a 7 ans. Les saisies de cocaïne sur des voiliers ou sur des navires de pêche ont également été nombreuses en 2007 : 8 arraisonnements ont permis

la saisie de près de 4 tonnes de cocaïne.

Concernant les interpellations, de nombreux réseaux d'importation et de distribution de cocaïne ont été démantelés en France : 2 261 trafiquants de cocaïne ont été interpellés en 2007 (950 trafiquants internationaux et 1311 trafiquants locaux) soit 300 de plus qu'en 2006.

Depuis le milieu des années 2000, les réseaux de distribution ont changé. Nombre de réseaux précédemment spécialisés dans le trafic de résine de cannabis marocaine ont évolué vers le trafic de cocaïne plus rémunérateur. De nouveaux acteurs du trafic de cocaïne inconnus des services répressifs sont apparus. Ils ont créé, selon les opportunités, des filières courtes d'importation de cocaïne vers le marché français et notamment vers certaines cités sensibles, à partir soit de l'Afrique de l'Ouest (Sénégal, Mali), soit des Antilles (République Dominicaine, Département français d'Outre-Mer). A l'heure actuelle, ces nouveaux réseaux ne semblent pas concurrencer les organisations criminelles issues du banditisme traditionnel qui gardent la capacité rare d'importer des cargaisons de plusieurs centaines de kilogrammes de cocaïne (par bateau ou par conteneur) et qui sont implantées en Amérique Latine (Venezuela, Brésil), aux Antilles (Guadeloupe, Martinique, République Dominicaine) et depuis peu en Afrique de l'Ouest.

- **Le crack**

L'usage et le trafic du crack restent quantitativement un phénomène marginal comparés à la consommation de cannabis, d'opiacés et de cocaïne. En 2007, 493 usagers de crack ont été interpellés (454 en 2006) ainsi que 271 trafiquants (202 en 2006).

Le trafic de crack est toujours répandu dans les 3 départements français d'Outre-Mer où le produit n'est pas cher et où la demande est soutenue. Ce trafic trouve des prolongements en région parisienne.

Le profil des usagers évolue peu cette année par rapport aux années précédentes. Le processus de marginalisation est toujours plus aigu avec le crack qu'avec un autre stupéfiant. L'âge moyen de l'utilisateur est supérieur à celui des autres usagers de stupéfiants (plus de 31 ans).

- **Les drogues de synthèse**

Alors que la consommation des drogues de synthèse constitue un phénomène mondial et que son trafic s'accroît régulièrement sur les cinq continents, leurs saisies en France sont modestes.

- **L'ecstasy (MDMA ou méthylènedioxyméthamphétamine)**

Elle reste la première drogue de synthèse, objet de trafic et de consommation : 1,4 million de comprimés d'ecstasy ont été saisis en France, en 2007.

Le nombre d'interpellations d'usagers d'ecstasy en 2007 est proche de celui enregistré en 2006 (751 interpellations en 2007 contre 753 en 2006). Comme pour les saisies, le niveau des interpellations baisse depuis plusieurs années pour se rapprocher de celui enregistré à la fin des années 90. Il est bien inférieur au nombre d'interpellations enregistrées de 2000 à 2004 où le nombre d'usagers d'ecstasy interpellés oscillait entre 1 400 et 1 600.

Cette année encore, une part importante des saisies vient de l'interception de chargements en transit en France et destinés au Royaume-Uni, à l'Italie, au Portugal et à l'Espagne. Cependant, la proportion des saisies de marchandises destinées au marché national augmente régulièrement chaque année.

La part de l'ecstasy acquise aux Pays-Bas est prépondérante (63 % en 2007). Cette part fluctue au fil des années entre 60 et 80 %. Depuis quelques années, la zone de production des dérivés de l'amphétamine tend à se délocaliser, en dehors des Pays-Bas, pour s'étendre à d'autres pays d'Europe. Des sites de production sont désormais découverts en Allemagne et en Belgique et dans certains pays Est européens (Pologne, Pays Baltes).

Si la production et l'importation des drogues de synthèse sont entre les mains de puissantes filières du crime organisé transnational (néerlandais, asiatiques, israéliens, américains ...) installés à l'étranger, une part importante de l'ecstasy est diffusée en France par les réseaux de revente en milieu festif. En 2007, 11 filières d'approvisionnement des milieux festifs ont été démantelées en France. Ces réseaux alimentaient les boîtes de nuit, les raves-parties et des rassemblements musicaux.

- L'amphétamine

Les saisies atteignent 307 kg d'amphétamine en 2007, soit 3 fois plus qu'en 2006. L'amphétamine saisie se présente sous forme de poudre, de pâte et de liquide.

Comme en 2006, les principaux pays d'acquisition sont les Pays-Bas, la Belgique et l'Allemagne. L'Espagne et le Royaume-Uni sont les deux principaux marchés de destination de l'amphétamine saisie en France.

Les trafiquants d'amphétamine interpellés sont essentiellement des passeurs transitant en France avec des quantités importantes de stupéfiants : 4 affaires de trafic international représentant à elles seules les trois-quarts du total saisi.

Les interpellations d'usagers sont en forte hausse passant de 191 en 2006 à 294 en 2007 soit une augmentation de 50 %. L'usage d'amphétamine reste toutefois marginal et ne représente que 0,25 % du total des interpellations d'usagers.

- La méthamphétamine

En 2007, 147 grammes de méthamphétamine ont été saisis contre 352 g en 2006. Son usage et son trafic demeurent confidentiels en France.

▪ Le khat

En France, les saisies de feuilles de khat atteignent 3 tonnes (4,2 tonnes en 2006). Sa consommation concerne majoritairement des usagers originaires des pays de la corne de l'Afrique et demeurant en France.

L'essentiel des saisies concerne des filières internationales qui utilisent la France comme pays de transit. Ainsi, en 2007, de nombreuses saisies de khat ont été opérées dans les succursales françaises de sociétés de fret express ou de courrier rapide. Dans ces cas, le khat venant d'Afrique *via* les Pays-Bas puis transporté par la route vers la France, devait être réexpédié vers les Etats-Unis ou le Canada.

▪ Les précurseurs chimiques

En 2007, l'action des services répressifs a également visé le contrôle des produits « précurseurs » des drogues de synthèse. Les contrôles ont été particulièrement efficaces pour la pseudo-éphédrine, précurseur chimique de la métamphétamine.

Ainsi, les douaniers de l'aéroport de ROISSY-CDG ont intercepté 5 cargaisons de médicaments contenant l'équivalent de plus de 5 tonnes de pseudoéphédrine et d'éphédrine pures qui auraient permis de produire plus de 27 millions de doses de métamphétamine. Les produits, en provenance d'Iran et d'Inde, devaient être acheminés vers des laboratoires clandestins de production de métamphétamine au Mexique *via* un détour par la République démocratique du Congo.

Commentaires de la Commission

La Commission remercie l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS) pour ces données très intéressantes.

La Commission souhaiterait également disposer des données du Ministère de la Justice sur le nombre de condamnations, au regard du nombre d'interpellations, selon le type d'infraction à la législation des stupéfiants.