

Séance n°6
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 29 juin 2017

Approuvé le 12 octobre 2017

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER,
Marie BONNET
Luc DE HARO
Jean-Michel DELILE
Muriel GRÉGOIRE
Marie-Anne LASSALLE
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Cédric MOREAU
André NGUYEN
Fabrice OLIVET

Membres de la Commission absents ou excusés :

Maryse LAPEYRE-MESTRE
Dominique PEYRAT

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances [ASCI]) :

Marie-Lise MIGUERES, chef de pôle
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Juliette DUBRUL, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), évaluateur réglementaire
Aldine FABREGUETTES, chef produits des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO), équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP), chef produits
Adrien INOUBLI, DP-NEURO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLORH), évaluateur clinique antalgie
Émilie MONZON, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur clinique et addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants de l'ANSM :

Thérèse BARJON, direction produits des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP NEURO), équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP), stagiaire
Aude LE-MONNIER, direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), évaluateur pharmacovigilance
Marie-Caroline PESQUIDOUS, DP-NEURO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLORH), évaluateur pharmacovigilance
Delphine ROUSSEAU, DAJR, évaluateur réglementaire

Autres participants externes :

Mathieu LAURENT, société Codexa, rédacteur
Nicolas BOHIN, société les Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, société les Films de l'Arche

En audioconférence :

Docteur Hélène PEYRIERE, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Montpellier, pour le dossier relatif à la circulation de cocaïne forte dose.
Docteur Sylvie DEHEUL, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Lille, pour le dossier relatif aux médicaments détournés par les adolescents et jeunes adultes.

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
	– Circulation de cocaïne forte dose ;	4
	– NBOMe	5
2	COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 2 MARS 2017 (AVIS)	6
3	COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 11 MAI 2017 (INFORMATION)	6
4	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	6
5	DOSSIERS THEMATIQUES	6
5.1	Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique, notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD)	6
5.1.1	Médicaments détournés par les adolescents (Information et avis) :	6
	– Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance concernant l'association de spécialité à base de prométhazine et de spécialités antitussives à base de codéine (« <i>Purple drank</i> ») (information)	6
5.1.2	Buprénorphine haut dosage (BHD) : Conditions de prescription et de délivrance des spécialités Orobupré® 2 et 8 mg, lyophilisat oral	15
5.2	Évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes	19
5.2.1	Classement sur la liste des stupéfiants des substances dérivées du fentanyl	19
5.3	Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits	22
5.3.1	Réflexion sur le plan d'actions des antalgiques opioïdes (Information)	22
6	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	23

Le Président ouvre la séance à 10 heures 12.

Le quorum est atteint avec 8 membres présents puis 11 (arrivée de Marie-Anne LASSALLE, Fabrice OLIVET et Luc DE HARO au cours du point 1) puis 12 (arrivée de Bruno MEGARBANE au cours du point 5-1-1).

1 Point d'actualité (Information)

– Circulation de cocaïne forte dose ;

Le Docteur Hélène PEYRIERE, du centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Montpellier, rejoint la séance en audioconférence.

Des évaluateurs de l'ANSM rejoignent la séance.

Hélène PEYRIERE explique que dans le Languedoc-Roussillon, depuis la fin 2015, la teneur en cocaïne des échantillons a augmenté, atteignant une fourchette comprise entre 66 % et 82 %. Cette teneur élevée en cocaïne a été associée à des troubles psychiques (paranoïa, tentatives de défenestration) et physiques (tachycardie) chez les usagers. Des cas d'overdose survenus à Bordeaux ont également été rapportés au Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) de l'ANSM.

Marie-Anne LASSALLE, Fabrice OLIVET et Luc DE HARO rejoignent la séance.

Hélène PEYRIERE fait savoir que la proportion de consommation de cocaïne à l'origine de passage aux urgences est passée de 25 % en 2015 à 44 % en 2016 au Centre hospitalier universitaire de Montpellier. Une information semble nécessaire en direction des structures, dans l'attente des conclusions et des données consolidées de l'enquête officielle d'addictovigilance qui seront présentées au Comité technique des CEIP-A en novembre.

Jean-Michel DELILE annonce qu'à Bordeaux, quatre admissions en soins psychiatriques sur décision du représentant de l'Etat (SPDRE) ont dû être décidées pour des états d'agitation et de paranoïa, résolus après deux à trois semaines d'hospitalisation. Le caractère inhabituel des événements mérite d'être signalé puisqu'une teneur en cocaïne de 80 à 90 % a été relevée à Bordeaux et dans des villes moyennes telles qu'Agen. Il a semblé opportun d'informer les usagers sur la présence d'une cocaïne extrêmement pure présentant des risques très élevés. Ces éléments ont également été relayés au niveau national.

Le phénomène bordelais s'avère assez spécifique : deux médecins qui fournissaient d'importantes quantités de stupéfiants ont été interpellés en fin d'année, entraînant une rupture brutale de l'approvisionnement qui a sans doute conduit une partie des consommateurs à se réorienter vers d'autres sources.

Joëlle MICALLEF mentionne quatre cas récents d'exposition à la cocaïne en région PACA dont deux cas correspondent au phénomène décrit par le Docteur Peyrière ; dans les deux autres situations, le tableau laissait supposer que la cocaïne était coupée ou fortement dosée en fentanyl.

Michel MALLARET s'interroge sur les causes des décès enregistrés, souhaitant savoir si un infarctus du myocarde était en jeu.

Hélène PEYRIERE ne fait état d'aucun décès en Languedoc-Roussillon.

Jean-Michel DELILE répond que deux usagers ont été retrouvés décédés à leur domicile, les produits en cause ne sont pas encore connus.

Muriel GRÉGOIRE demande si d'autres substances que la cocaïne pourraient être en cause car elle pense à la possibilité d'un usage de cathinones, dont les effets sont plus rapides que la cocaïne. Ces substances commencent à circuler sur le marché.

Jean-Michel DELILE l'ignore.

Nicolas AUTHIER souhaite savoir si les membres de la Commission jugent pertinent de diffuser une information rapide sur ce sujet avant de pouvoir analyser les données consolidées au mois de novembre. Il s'agirait de lancer une sorte d'alerte, le contenu du message restant à préciser : il pourrait consister en une

information selon laquelle la cocaïne actuellement en circulation est plus fortement dosée et donc plus à risque de complications, à l'instar de ce qui a pu être fait pour d'autres produits (ecstasy, amphétamines).

Fabrice OLIVET fait remarquer que ces fortes doses jouent le rôle de produit d'appel pour certains usagers. Dans la mesure où la communication sera renforcée au sujet de la naloxone, la nécessité d'un éclairage global sur le phénomène des overdoses paraît encore plus grande. En effet, la différence entre les overdoses d'opiacés ou de dépresseurs du système central et celles liées à l'usage de psychostimulants, n'est pas toujours connue des usagers. Cette clarification dissiperait par exemple toute confusion au sujet de la naloxone, qui n'a vocation à être utilisée qu'en cas d'overdose aux opiacés.

Par ailleurs, la vente de cocaïne coupée au fentanyl n'a pas de sens du point de vue de l'offre « commerciale », même si des « accidents » restent possibles. Du point de vue de la santé publique, le danger essentiel réside dans l'articulation entre un argument commercial qui porte (présence d'une « bonne » héroïne ou cocaïne) et un risque réel pour la santé des usagers. Il plaide à nouveau en faveur d'une clarification sur la nature des overdoses en fonction de la nature des produits.

Muriel GRÉGOIRE partage cet avis. Cela étant, une alerte relative à la présence de produits fortement dosés ne lui paraît pas inutile.

Nicolas AUTHIER concède que la piste de la symptomatologie pourrait s'avérer plus pertinente que celle de la teneur, en mettant en avant les risques neuropsychiques et cardiaques et en incitant les consommateurs à la plus grande prudence.

Nathalie RICHARD souligne le rôle d'alerte et de diffusion de l'information que remplit l'ANSM. Lorsque ce type de produits est en cause, elle gagne à s'appuyer sur le relais des associations d'usagers afin de réduire les risques.

Jean-Michel DELILE évoque les suites de l'article paru dans *Sud Ouest*, de nombreux appels ayant été passés par des personnes jusqu'alors inconnues qui avaient reçu l'information relative aux intoxications aiguës : l'objectif recherché avait donc été atteint.

Par ailleurs, il paraîtrait opportun de sensibiliser à nouveau les services de réanimation cardiologique.

Michel MALLARET convient de l'ambiguïté du terme « overdose », y compris pour les professionnels de santé : l'overdose est souvent assimilée à la dépression respiratoire induite par les opiacés, la confusion pouvant être évitée en se focalisant sur des risques cardiaques et cardiovasculaires encore relativement méconnus, qu'il s'agisse de la cocaïne ou d'autres substances. Il convient également de rappeler que le marché européen est une cible de choix pour les vendeurs qui ne parviennent pas à écouler leur marchandise aux Etats-Unis.

Marie-Anne LASSALLE indique avoir informé les usagers de la présence de cette cocaïne hautement dosée. En outre, le mélange héroïne/cocaïne (« speedball ») induit une combinaison de risques de dépression respiratoire du fait de l'héroïne et d'une stimulation cardiaque liée à la cocaïne : le consommateur croit ainsi éliminer les effets néfastes de l'héroïne, pensant que son cœur est suffisamment « stimulé ».

Fabrice OLIVET explique que la problématique de la demande reste centrale : les consommateurs recherchent un produit le plus « pur » possible. Ainsi, l'ANSM devrait communiquer sur les risques générés par ces fortes doses.

Hélène PEYRIERE partage le souhait de diffuser une communication axée sur les risques. Toutefois, la forte teneur des produits devra être évoquée dans le communiqué.

La Commission des stupéfiants et psychotropes approuve la diffusion d'une communication nationale avant l'été.

Le Docteur Hélène PEYRIERE quitte la séance en audioconférence.

– NBOMe

Aldine FABREGUETTES indique que l'Agence a été informée d'un décès lié aux NBOMe mi-juin. La Direction générale de la santé (DGS) a lancé un signal d'alerte et a sollicité davantage d'informations sur les effets de ces produits. Un décès indirect était survenu en France en 2013.

Nicolas AUTHIER demande si le NBOMe à l'origine du récent décès est connu.

Aldine FABREGUETTES répond que le NBOMe n'est pas connu.

UN EVALUATEUR ajoute que le classement générique de 2015 en France concernait une « famille » de substances NBOMe.

2 Compte rendu de la séance du 2 mars 2017 (Avis)

Aucune remarque n'étant formulée, le Président met au vote le projet de compte rendu

Le compte rendu de la séance du 2 mars 2017 est approuvé à l'unanimité.

3 Compte rendu de la séance du 11 mai 2017 (Information)

Nicolas AUTHIER fait savoir que l'adoption de ce texte plus complexe est prévue à la fin de l'été.

4 Annonce des conflits d'intérêts (information)

Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts n'a été retenu ni déclaré en séance. Concernant les experts externes intervenant en audioconférence, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

5 Dossiers thématiques

5.1 Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique, notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD)

5.1.1 Médicaments détournés par les adolescents (Information et avis) :

- Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance concernant l'association de spécialité à base de prométhazine et de spécialités antitussives à base de codéine (« Purple drank ») (information)**

Le Docteur Sylvie DEHEUL, du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Lille, rejoint la séance en audioconférence.

Des évaluateurs de l'ANSM rejoignent la séance.

Sylvie DEHEUL présente les résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance concernant l'association de spécialités à base de prométhazine et de spécialités antitussives à base de codéine.

Elle rappelle que le « Purple drank » est une boisson composée de différentes substances psychoactives : dans sa forme typique, le mélange est réalisé à base de sirop antitussif (codéine + prométhazine) et de soda ; dans une forme atypique, l'un des composants peut être remplacé par du dextrométhorphan (DXM). Ce mélange a été utilisé aux États-Unis à la fin des années 90, avec une extension de son usage qui a généré un véritable problème de santé publique.

En France, les premiers signaux préoccupants sont apparus en 2014, ce qui a motivé la réalisation d'une enquête officielle d'addictovigilance sur la période de 2009 à 2015. Les résultats des travaux ont mis en évidence un usage problématique de ce mélange. A la suite de la présentation des résultats à la Commission des stupéfiants et psychotropes en décembre 2015, une information des professionnels de santé et notamment des pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes, addictologues et pédiatres, ainsi que des professionnels de l'enfance a été mise en place en mars 2016. Malgré cette dernière, les signaux ont persisté, ce qui a conduit à procéder à une actualisation des analyses.

En termes de pharmacologie, la codéine est un agoniste faible des récepteurs aux opioïdes. La prométhazine un antihistaminique H1. Le dextrométhorphan est antagoniste du récepteur NMDA.

Sylvie DEHEUL explique que sur le plan de la toxicodynamie, la codéine entraîne des troubles de la conscience et une dépression respiratoire et la prométhazine peut être à l'origine de délires, d'hallucinations, de convulsions et de tachycardie : la synergie des deux substances est potentiellement létale.

Elle indique que le potentiel d'abus et de dépendance est quant à lui important pour la codéine et faible pour la prométhazine.

L'actualisation de l'enquête, portant sur la période du 1^{er} septembre 2015 au 23 mars 2017, s'est appuyée sur les données des laboratoires, une requête dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), des cas d'addictovigilance et des enquêtes pharmaco-épidémiologiques des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A). Il s'agissait notamment d'évaluer la poursuite du détournement et des mésusages ainsi que d'évaluer l'existence de nouveaux signaux évoquant une consommation de ces substances seules

L'analyse a été limitée aux adolescents et aux jeunes adultes (âgés de moins de 25 ans), essentiellement concernés par la consommation de « *Purple drank* ».

L'analyse des données des laboratoires permet de constater que les ventes de spécialités à base de prométhazine diminuent sur la période 2009-2016, à l'exception des comprimés de Phenergan[®], vendus en plus grande quantité à partir de 2013 alors que ce médicament semble très peu prescrit. S'agissant des laboratoires commercialisant des spécialités à base de codéine, une diminution globale a été enregistrée, à l'exception des ventes d'Euphon[®], relativement stables. Par ailleurs, un recul des ventes de Néo-codion[®] était constaté.

Trois falsifications d'ordonnance concernant ces produits ont été recensées dans l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible).

Dans un département, une enquête avait mis en évidence 7 cas de demandes suspectes de sujets âgés de 12 à 20 ans. Dans un autre département, une étude portant sur une période d'un mois a associé 19 pharmacies et a permis d'identifier 37 demandes suspectes émanant d'hommes (d'un âge moyen de 20,4 ans) et 6 de femmes (d'un âge moyen de 20,1 ans).

Pour ce qui est des données des CEIP, 138 divers autres signaux (DivAS) ont été comptabilisés, émanant de 132 pharmaciens officinaux : les demandes suspectes portaient sur la prométhazine, la codéine et le DXM (substances seules ou en association), avec une augmentation des ventes de ces spécialités. Les professionnels signalaient également des demandes régulières et réitérées par des jeunes : 15 DivAS concernaient des « jeunes », 14 des adolescents, 24 des sujets âgés de 12 à 16 ans et 17 des personnes âgées de 17 à 20 ans. Cinquante-quatre demandes portaient sur le « *Purple drank* », 30 requêtes visaient à obtenir de la codéine seule et 14 uniquement de la prométhazine. Les spécialités les plus demandées restent Euphon[®] et Phenergan[®].

Elle n'exclut pas un problème de représentativité dans la mesure où les pharmaciens ont peut-être tendance à signaler davantage les demandes d'Euphon[®] et de Phenergan[®] au détriment d'autres spécialités. En tout état de cause, une persistance des signaux est observée puisque le nombre de cas s'élève à 17 en 2015 (durée : 4 mois), 91 en 2016 (durée : 12 mois) et 30 en 2017 (durée : 3 mois).

Par ailleurs, 95 notifications ont été recueillies portant sur des jeunes âgés de 13 à 24 ans (pour un âge moyen de 17 ans). Divers usages ont été rapportés : à côté des usages simples, 52 cas impliquant une intoxication aiguë avec hospitalisation ont été recensés, ainsi que 21 usages chroniques (dont 10 avec intoxication aiguë et 11 sans hospitalisation). Le « *Purple drank* » et le dextrométhorphan sont les principaux produits en cause, avec respectivement 50 et 30 notifications.

Sur ces 50 cas impliquant le « *Purple drank* », une majorité de sujets masculins (40) et jeunes (avec une moyenne d'âge de 16,5 ans) a été identifiée. Les usages compliqués prédominent puisque 26 cas d'intoxication aiguë sont rapportés. Une hospitalisation s'est également avérée nécessaire pour un sujet en proie à des idées suicidaires, la symptomatologie restant dominée par des troubles neurologiques, qu'il s'agisse de problèmes de vigilance ou de somnolence (un jeune a présenté un score de Glasgow à 12, nécessitant une prise en charge pour surveillance en réanimation). Les signes cardiologiques n'étaient pas au premier plan.

Quinze cas chroniques ont également été rapportés : ils correspondent à un usage régulier (de plusieurs mois, voire un an ou plusieurs années). Trois cas de pharmacodépendance figurent dans cette catégorie : des idées dépressives dans 1 cas, 4 cas de « troubles scolaires » et 3 cas de « difficultés familiales ».

Dans l'étude, l'usage de dextrométhorphan seul était également signalé. L'étude a concerné 11 filles et 29 garçons de 14 à 24 ans (pour un âge moyen de 16,5 ans). Outre 4 usages chroniques, 23 cas graves ont été comptabilisés, dont 21 concernant des intoxications aiguës. Pour ce qui est de la consommation de codéine seule, l'âge moyen est de 17 ans, avec 3 usages non spécifiés et 2 intoxications aiguës. À côté des demandes

de produits tels qu'Euphon® et Néo-codion®, il est à noter que des requêtes ont concerné les spécialités Klipal® codéiné et Codoliprane®.

Sylvie DEHEUL poursuit sa présentation : durant les 72 mois de la première enquête, 5 DivAS, 8 notifications et 5 cas graves ont été comptabilisés ; la deuxième étude a montré une augmentation du nombre de signaux (10 DivAS) ; quant à la première phase de la troisième enquête (de septembre à décembre 2015), le nombre de DivAS s'est élevé à 17, celui de notifications à 13, alors que 11 cas graves étaient recensés. Ensuite, au cours des 12 mois de l'année 2016, 91 DivAS, 61 notifications et 32 graves ont été enregistrés. Pendant la troisième période (janvier-mars 2017), 30 DivAS, 20 notifications et 14 cas graves ont été signalés, soit une moyenne préoccupante de 4,6 cas graves par mois.

L'augmentation des signaux est inquiétante, malgré les messages diffusés et l'incitation à la vigilance des professionnels de santé. La moyenne d'âge est assez faible (aux alentours de 16 ans). L'usage ne s'arrête pas au « *Purple drank* », mais s'étend à la codéine, à la prométhazine et au dextrométhorphanes seuls. De surcroît, l'association de la codéine avec du paracétamol pose la question d'un report des consommateurs vers les spécialités antalgiques.

Les dangers liés à ces consommations sont aigus, avec un risque léthal : les mélanges divers induisent des actions synergiques des substances, des prises de risques et des troubles du comportement. L'augmentation des cas graves et les complications sociales et familiales engendrées ne peuvent qu'être soulignées.

Plusieurs propositions sont avancées :

- l'interdiction de la délivrance aux mineurs des spécialités à base de codéine (spécialités antitussives et antalgiques) ;
- l'inscription de toutes les spécialités contenant de la codéine sur la liste I (y compris celles figurant dans l'arrêté d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses) afin d'éviter un report des consommations des spécialités antitussives en prescription médicale facultative (PMF) vers les antalgiques à base de codéine en PMF ;
- la sensibilisation des professionnels à la problématique générale des consommations de médicaments psychoactifs et particulièrement à ces consommations chez les jeunes (professionnels de l'enfance, de l'adolescence, corps médical, milieux scolaires) ;
- la poursuite de la surveillance de ces différentes molécules au vu de la possible modification des profils de consommateurs, plus jeunes ou d'un report de consommation sur d'autres médicaments.

Michel MALLARET rappelle que le dextrométhorphanes est une substance facilement accessible contenue dans différentes formes médicamenteuses (sirop, solution buvable, comprimé, capsule). S'il figure sur la liste I, des exonérations permettent de se le procurer, en deçà du comptoir dans les pharmacies depuis 2013.

Les cas d'abus en France sont recensés depuis 2003 et sont en nombre croissant, avec un abaissement de l'âge moyen. La forme solide est manifestement plus utilisée. Les pharmaciens sont vraisemblablement plus au fait de la problématique que les médecins. Les ventes de DXM ont augmenté de 1.861 kg en 2009 à 2.223 kg en 2015.

Le dextrométhorphanes n'est pas nécessairement la cause des décès, mais peut-être associé à d'autres substances (des cas de mélange avec l'héroïne ont été signalés). Depuis 2012, une communication vers les professionnels de santé a été effectuée sur l'usage détourné du DXM, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été modifié et une demande de levée d'exonération de la liste I a été proposée par la Commission des stupéfiants et psychotropes, sans être retenue. En outre, l'ANSM a communiqué en avril et juin 2012 à l'intention des pharmaciens d'officine. Entre août 2012 et septembre 2014, l'usage détourné a été ajouté dans le RCP et de nouvelles actions de communication à destination des professionnels de santé et des structures scolaires ont été réalisées.

Les États-Unis, confrontés à l'ampleur du phénomène, ont lancé des campagnes d'information et, dans certains Etats, supprimé les comprimés fortement dosés et interdit la vente aux mineurs. En Suède, la prescription médicale obligatoire a été retenue.

Une vague d'abus est apparue en Europe après cet épisode américain, des collégiens et lycéens français se rendant dans les pharmacies en demandant parfois de manière dissociée du DXM et d'autres substances à mélanger. L'abus de DXM est assez proche de celui de la codéine, avec des risques d'hallucinations. La consommation globale augmente, la part des abus restant difficilement identifiable du fait de l'importance de la sous-notification. La sous-évaluation reste une problématique et les résultats de la communication sont manifestement insuffisants : des actions plus restrictives semblent nécessaires, en précisant qu'un risque de majoration des abus de DXM existe si les mesures restrictives se limitaient aux autres substances du « *Purple drank* ». L'interdiction de la vente aux mineurs et la suppression de l'exonération méritent d'être mises en débat.

Nathalie RICHARD rappelle le contexte de ce réexamen du sujet du « *Purple drank* » et du dextrométhorphanne : les premiers cas, apparus en 2014, ont donné lieu au déclenchement d'une enquête officielle d'addictovigilance pilotée par le CEIP-A de Lille. Suite à une première présentation devant la Commission des stupéfiants et psychotropes en décembre 2015, une information large a été diffusée au sujet des risques liés à l'utilisation de ce type de médicaments par les jeunes (l'exercice avait déjà été effectué pour le dextrométhorphanne en 2012). Plusieurs cas marquants ont été présentés au Comité technique des CEIP au cours de l'année, avec un premier décès déclaré en janvier 2017. L'ANSM a souhaité inscrire ce point afin de proposer des actions plus efficaces en direction d'une population particulièrement fragile (adolescents et jeunes adultes). Un plan d'actions résulte de ces réflexions et s'articule autour de plusieurs axes :

- 1) L'instauration de l'obligation d'une prescription médicale pour le dextrométhorphanne, la codéine, l'éthylmorphine et la noscapine.
- 2) Une communication grand public et vers les professionnels de santé, surtout les pharmaciens, qui jouent un rôle de première ligne et notamment en refusant la vente de ces médicaments. Une communication vers les enseignants sera également privilégiée.
- 3) L'interdiction de la vente aux mineurs est envisageable, mais semble plus complexe d'un point de vue légal et réglementaire.
- 4) Un suivi continu par le réseau des CEIP-A : une enquête adaptée à l'évaluation des mesures prises devra être effectuée.

Muriel GRÉGOIRE observe que pour les usagers de drogues, certaines spécialités renfermant de la codéine étaient en vente sans ordonnance afin d'éviter le recours à l'héroïne. Il convient de rappeler qu'une partie de la population ne consulte pas les professionnels de santé.

Nathalie RICHARD confirme que l'accessibilité du Néo-codion[®] était destinée à cette population d'usagers de drogues à titre de « dépannage » comme substitution à l'héroïne. Si cette demande subsiste, elle a cependant fortement diminué en raison de la mise sur le marché large de traitements de substitution (buprénorphine et méthadone). Le phénomène d'abus de codéine est particulièrement inquiétant compte tenu de la population concernée, particulièrement jeune : l'augmentation du nombre de notifications nécessite une action de plus grande ampleur.

Luc DE HARO, d'un point de vue analytique, tient à insister sur le fait que plusieurs concentrations à peine supra-thérapeutiques peuvent avoir de graves conséquences. Ce cumul ne permet pas d'écarter le rôle des molécules dans la survenue des décès des patients.

Marie BONNET renouvelle ses remerciements pour ce travail de qualité sur un dossier important et suscitant des attentes de la part des parents, enseignants et éducateurs. À la fin du dossier, la formulation « et/ou » (à propos de la restriction d'achat et des listes I et II) lui pose cependant question quant à la complémentarité des mesures envisagées. Aux États-Unis, la restriction de l'achat d'alcool pour les mineurs a généré un trafic des pièces d'identité ou encore le recours à des majeurs. Les modalités et effets de la restriction d'achat appellent une réflexion plus poussée.

UN EVALUATEUR rappelle qu'il existe une distinction entre les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire (PMO) et ceux relevant d'une prescription médicale facultative (PMF), ces derniers pouvant être obtenus sans prescription médicale auprès d'un pharmacien. Plus spécifiquement, les produits soumis à PMO sont des médicaments délivrés au vu d'une prescription médicale, la durée de prescription étant au maximum de 12 mois. Pour les médicaments dits de PMO, il existe deux sous-catégories :

- les médicaments contenant des substances actives inscrites sur la liste I des substances vénéneuses, la délivrance du médicament peut être renouvelée uniquement sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement ;
- médicaments contenant des substances actives inscrites sur la liste II des substances vénéneuses : la délivrance du médicament peut être renouvelée au vu de la prescription initiale si le prescripteur ne l'a pas expressément interdit.

La codéine, sous forme de préparations, est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Toutefois, un arrêté d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses permet à certaines spécialités pharmaceutiques contenant de la codéine de ne plus être soumises à prescription médicale obligatoire et ce, compte tenu de la quantité maximale de substance active par unité de prise et de la quantité maximale de substance active remise au public (nombre de comprimés...). Ainsi, des spécialités contenant de la codéine peuvent être délivrées au patient sans prescription médicale.

Nicolas AUTHIER précise que la levée de l'exonération est proposée, ce qui reviendra à faire figurer l'ensemble des produits en liste I.

Jean-Michel DELILE souhaite des précisions sur la noscapine et demande pourquoi l'avis précédent de la Commission visant la levée de l'exonération n'avait pas été suivi.

Par ailleurs, le même médicament, selon le contexte d'usage et selon les personnes, peut avoir des effets très différents.

Le phénomène qui émerge nécessite une action énergique : de jeunes consommateurs sont concernés, avec des effets toxiques rapides et une dangerosité élevée.

S'agissant de la communication à destination des professionnels de santé, les dentistes ne sont sans doute pas encore assez sensibilisés à ce danger et doivent impérativement être alertés.

Nathalie RICHARD prend note de ces recommandations et répond à la question sur l'avis de la Commission. Il convient en effet de rappeler que les cas étaient moins nombreux avant. Le Directeur général n'avait pas souhaité la levée de l'exonération, mais la mise derrière le comptoir. Par ailleurs, il paraissait opportun de mener en priorité une campagne de communication très large en direction des pharmaciens et des éducateurs, sans interdire la mise à disposition dans un premier temps.

Nicolas AUTHIER indique que la noscapine est une substance présente dans un antitussif proche de la codéine et qu'elle se trouve mélangée dans une spécialité pharmaceutique avec de la prométhazine. Son surdosage peut entraîner des altérations de la vigilance, voire des dépressions respiratoires.

Fabrice OLIVET note que l'interdiction de la codéine fait partie du débat. Le retrait du Néo-codion® avait été combattu par certains, une « tolérance » prévalant afin de lutter contre une épidémie d'héroïne. Il importe de s'assurer que des mesures d'interdiction ne conduisent pas à déplacer la fonction d'interlocuteur du pharmacien vers le dealer de rue : l'enjeu de la discussion avec un professionnel de santé est essentiel puisque le pharmacien peut refuser de fournir un produit, puis éduquer et accompagner les usagers. Du fait de la présence d'un risque léthal, la problématique de l'interdiction se pose certes immédiatement.

Nathalie RICHARD met en avant le rôle d'Internet dans la propagation des informations sur les substances évoquées et la manière de les utiliser à des fins récréatives. Un phénomène de mode est en jeu, les jeunes concernés ne présentant *a priori* pas de problème particulier, mais souhaitant s'amuser en soirée. Pour ce qui est du pharmacien qui reçoit ces jeunes, il faut souligner que l'accès à ces médicaments est relativement aisé.

Muriel GRÉGOIRE partage l'avis de Fabrice Olivet, le pharmacien doit pouvoir délivrer des sirops autres que codéinés. Elle se dit indécise quant au choix entre l'interdiction et la mise en avant du rôle du pharmacien. Le rôle d'Internet est indéniable, la palette de produits pouvant être achetés en ligne risque de s'élargir. Les jeunes qui auront apprécié les effets des produits au cours d'une soirée pourraient s'orienter vers des dealers en cas de mal-être.

Nathalie RICHARD souligne la récurrence de ce débat dès lors qu'une interdiction est en jeu : aucune solution miracle n'est proposée, il est simplement question de rendre l'accès à ces médicaments plus difficiles pour les jeunes.

Fabrice OLIVET persiste à penser que l'accès sera plus dangereux.

André NGUYEN explique que depuis 2015, la problématique est étudiée dans le Limousin. Dans cette région les demandes « douteuses » ont été rapidement repérées, car elles étaient faites par des jeunes et portaient sur des comprimés alors que cette forme était généralement sollicitée par des personnes âgées. Une communication massive a ainsi été réalisée afin de décourager ces pratiques.

Le Limousin refuse déjà la vente aux mineurs de ces produits à base de codéine et de dextrométhorphan. Des alternatives pour le traitement de la douleur peuvent être proposées (ibuprofène, paracétamol) lorsque le médecin est indisponible, mais leur nombre est relativement limité. Il se dit gêné, de ce point de vue, par une éventuelle levée d'exonération de la codéine.

Nathalie RICHARD rappelle qu'il n'est pas question de mettre fin à la disponibilité des produits et que les traitements sont prescrits par les médecins pour une douleur chronique. Le rôle du pharmacien est essentiel : ce dernier doit refuser toute vente susceptible d'entraîner des risques pour l'utilisateur.

André NGUYEN fait remarquer que les médicaments ayant une action sur le système nerveux central sont assez nombreux. Face à ce phénomène qui affecte des jeunes, d'autres possibilités pourraient être envisagées.

Joëlle MICALLEF relève un risque avéré, les deux décès enregistrés depuis le début de l'année s'accompagnant peut-être de cas non signalés. De plus, les DivAS atteignent des niveaux exceptionnels pour l'ensemble du territoire. Le fait que les produits en cause soient vendus sans ordonnance et que divers vecteurs (chansons, etc.) colportent une vision récréative de certaines substances, incite les jeunes à considérer que cette consommation ne présente aucun risque, leur méconnaissance des effets potentiels étant profonde. Les pharmaciens se retrouvent démunis face à ces comportements. A Marseille, un passage aux Urgences est recensé chaque semaine. Une telle situation en addictologie n'a jamais été observée auparavant pour les mineurs.

Nicolas AUTHIER souligne que le risque se maintient aussi pour les jeunes adultes, la majorité ne protégeant pas de ces usages à risque de médicaments.

Michel MALLARET note que cette demande insistante de ces médicaments par des mineurs auprès des pharmaciens contraste avec un contexte d'interdiction de la vente d'alcool, de tabac et de jeux aux mineurs. Par ailleurs, il existe un risque de report vers des antihistaminiques. La codéine fait parfois l'objet d'une utilisation intermittente et la problématique d'un nouveau basculement vers la rue, c'est-à-dire vers des substances présentant davantage de risques, n'est en effet pas à négliger.

Fabrice OLIVET avance que la distinction entre un contexte festif et l'addiction vient souvent à l'esprit, alors que les frontières entre ces deux dimensions sont floues : le phénomène d'addiction aux amphétamines avait débuté de la sorte. Le pouvoir d'éclairage et parfois d'interdiction de vente par les pharmaciens sont essentiels, même si cette capacité à refuser est parfois moins facile à mobiliser pour les mineurs. La préservation de l'accessibilité semble indispensable, sous peine d'initier un report vers la rue.

Nicolas AUTHIER s'interroge sur la faisabilité d'une proposition de ce type, qui s'apparente à un système de « tolérance » qui peut s'avérer hétérogène dans sa mise en œuvre sur le tout le territoire et montre d'ores et déjà ses limites avec l'augmentation du nombre de cas notifiés malgré l'information des pharmaciens.

Sylvie DEHEUL revient sur les retours des pharmaciens dans le cadre des questionnaires collectés : les préoccupations portaient en premier lieu sur la problématique de la liste (possibilité de modifier l'accès à la codéine en rendant sa prescription obligatoire), puis sur une communication grand public, et enfin sur le refus ou la limitation de la délivrance. Ces retours démontrent que les pharmaciens se trouvent dans une posture très inconfortable. Le dialogue avec les jeunes peut s'avérer difficile au comptoir, certains pouvant le refuser et quitter l'officine.

André NGUYEN rappelle que le travail du pharmacien consiste souvent à refuser des médicaments inappropriés et à prodiguer un accompagnement. Les adolescents connaissent déjà les règles applicables à la codéine et la formation de l'ensemble des pharmaciens semble indispensable. Il demande, par ailleurs, si le Docteur Deheul a identifié d'autres difficultés que ce déficit de dialogue pour les pharmaciens.

Sylvie DEHEUL évoque la gêne, pour certains professionnels, de refuser la vente de ce type de produit à des jeunes.

André NGUYEN estime qu'une information suffisamment fournie suffira.

Nicolas AUTHIER doute de la possibilité de dupliquer le modèle du Limousin qui est sous-tendu par l'existence d'un réseau de prise en charge des addictions, très actif, notamment sur la valence officine des soins primaires. Malgré la diffusion d'une information nationale, les signalements progressent. L'intention est louable, mais l'efficacité sur tout le territoire français incertaine.

André NGUYEN suggère de poursuivre la discussion avec l'ordre des pharmaciens.

Nathalie RICHARD explique que ce débat n'a pas été formalisé à ce stade. Il s'avère que l'information n'a pas été suffisante puisque les délivrances se sont poursuivies et qu'un niveau supérieur de risques a été atteint pour des catégories très fragiles. L'interdiction n'est en aucun cas une mesure universelle ou idéale, mais apparaît comme une nécessité absolue pour protéger les mineurs et jeunes adultes.

Nicolas AUTHIER souligne la multiplicité des acteurs intervenant dans ce dossier, l'ANSM n'étant pas seule à intervenir. Les pharmaciens et réseaux d'addictologie contribueront ainsi à la prévention primaire et secondaire, en aval de possibles modifications réglementaires édictées par l'Agence. L'enjeu de la rapidité d'action est également à prendre en compte : le point peut être reporté, mais au prix d'un maintien des risques. La réglementation ne résoudra certes pas tous les problèmes, les consommateurs en recherche de substances psycho-actives ou dépendants étant capables de s'adapter à une interdiction. Mais nous parlons ici d'un médicament et non d'une substance sans indication médicale.

Cédric MOREAU évoque l'évolution de la législation sur certains produits destinés aux nourrissons, pour lesquels une interdiction en dessous de 24 mois avait été décidée. Les pratiques d'autosubstitution doivent susciter une réflexion d'ensemble et peut-être un travail fin d'évaluation : rendre l'accès plus difficile ne sera pas forcément efficient en soi.

Nicolas AUTHIER s'interroge sur la pertinence de notion d'autosubstitution, la référence à une forme de dépannage lui semblant plus appropriée, sans occulter l'existence aussi d'un usage détourné à visée moins thérapeutique que récréative ou de « défonce ». Il n'est pas exclu que certains consommateurs recourent durablement au néo-codion® pour se passer des traitements de substitution, sans rechercher d'effets identiques à l'héroïne, mais leur proportion n'est pas connue : reste à savoir si ce type de démarche doit être officialisé ce qui sous entendrait de revoir le concept même d'automédication qui s'adresse normalement à des pathologies ou symptômes aigus et s'assurer que les pharmaciens souhaitent s'engager seuls dans la prise en charge de ces pathologies chroniques (addiction en hors AMM, douleur, anxiété chronique en hors AMM, toux chronique ...)

Michel MALLARET pointe le fait que les chiffres de ventes de Néo-codion® sont stables au cours de l'année. Comme des problèmes de report risquent de survenir après une interdiction de vente aux mineurs, la mesure mérite d'être adoptée immédiatement.

Fabrice OLIVET observe que les profils de consommateurs de produits codéinés peuvent correspondre à des personnes socialement bien insérées, sans qu'aucune collecte des données soit possible. Le caractère total de l'interdiction le gêne, tandis que la fonction de discernement du pharmacien lui paraît essentielle. Ils doivent assumer une mission de santé publique.

Le retour à la prescription délégitimera l'accès aux produits codéinés et risque de conduire les usagers vers des situations plus dangereuses.

Nathalie RICHARD rappelle que la proposition vise à rendre la prescription médicale obligatoire, sans retirer les médicaments du marché. Le nombre d'hospitalisations et de signalements laisse penser qu'en rester au stade de l'information serait notoirement insuffisant.

Sylvie DEHEUL note que la mesure d'information date de mars 2016, sans oublier plusieurs articles dans les revues de pharmaciens, n'ont pas empêché la progression du nombre de cas. Cette profession ne méconnaît pas le « *Purple drank* », mais doit être dotée de moyens pour apporter une réponse homogène.

Nicolas AUTHIER rappelle qu'un médicament – et non une drogue – est en jeu, ce qui implique de raisonner différemment car les deux n'ont pas la même finalité et ne répondent pas aux mêmes règles d'approvisionnement, d'usage et n'implique pas les mêmes responsabilités. Si aucune mesure intermédiaire n'est adoptée, la piste des interdictions totales ne sera pas exclue si plusieurs incidents venaient à être recensés par la suite.

Il reconnaît que des décisions plus souples, peut-être plus élaborées, peuvent être conceptuellement excellentes, mais se trouver inapplicables dans les faits ou beaucoup plus lentes en termes d'impact.

Nathalie RICHARD estime que faire porter la responsabilité de cette problématique d'addiction des jeunes aux seuls pharmaciens n'est pas approprié.

Michel MALLARET évoque le risque de délivrances résiduelles de médicaments si le dispositif réglementaire n'est pas suffisant.

Muriel GRÉGOIRE en déduit que la responsabilité sera transférée au médecin. Une partie des consommateurs risque effectivement de se tourner vers d'autres produits de la rue.

Nathalie RICHARD avance qu'il sera plus compliqué, pour des jeunes, d'aller voir un médecin pour se faire prescrire ce type de médicaments.

Sylvie DEHEUL rappelle que les pharmacies sont plus facilement accessibles aux collégiens et lycéens.

Jean-Michel DELILE compare la situation du dextrométhorphanne qu'il juge relativement simple à la problématique de la codéine objectivement plus complexe. Si l'usage autosubstitutif de la codéine est en régression, la consommation concerne désormais des jeunes, plus exposés aux risques. Il semble impensable de maintenir un accès aussi aisé à ces produits. Face à la progression générale des opioïdes médicamenteux, il importe d'envoyer un signe clair. La durée nécessaire à l'édiction d'une interdiction de vente de médicaments aux mineurs appelle des précisions.

UN EVALUATEUR répond qu'une modification du Code de la santé publique par voie législative serait nécessaire pour interdire la vente de ces médicaments aux mineurs, ce qui ne peut être réalisé rapidement. En revanche, la délivrance de l'ensemble de ces médicaments uniquement sur prescription médicale peut être mise en place rapidement.

Michel MALLARET juge utile d'engager une discussion globale autour de la vente de médicaments aux mineurs. Il cite pour exemple un produit servant à accélérer le développement de la pilosité est ainsi en libre accès, alors qu'il est dangereux.

UN EVALUATEUR indique qu'au niveau européen, cette substance est disponible en prescription médicale facultative dans certains pays (Danemark, Pays-Bas, Pologne et Royaume-Uni) et non dans d'autres (Allemagne, Autriche, Espagne, Finlande, Italie, Portugal et République tchèque).

Les évaluateurs quittent la salle.

Le Docteur Sylvie DEHEUL quitte l'audioconférence.

Nicolas AUTHIER met au vote le premier projet d'avis.

Considérant les données disponibles d'addictovigilance,

Considérant l'augmentation régulière, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes du nombre d'intoxications par surdosage de spécialités à base de codéine et de dextrométhorphanne et les cas de décès par surdosage de spécialités à base de codéine, malgré les différentes mesures de communication et d'alerte mises en œuvre par l'ANSM

Considérant la facilité d'accès pour les adolescents et jeunes adultes des spécialités à base de codéine, de dextrométhorphanne, d'éthylmorphine et de noscapine, actuellement en prescription médicale facultative (PMF),

Considérant le potentiel d'abus et de détournement des spécialités à base d'éthylmorphine et de noscapine,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, par 7 voix pour, 2 voix contre et 2 abstentions¹, recommande que toutes les spécialités pharmaceutiques à base de codéine, de dextrométhorphanne, d'éthylmorphine et de noscapine soient soumises à prescription médicale obligatoire (PMO).

Nicolas AUTHIER met au vote le deuxième projet d'avis.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, par 7 voix pour et 4 abstentions², une harmonisation des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de codéine, de dextrométhorphanne, d'éthylmorphine et de noscapine. Elle recommande ainsi que ces spécialités suivent toutes la réglementation de la liste I des substances vénéneuses.

Nicolas AUTHIER met au vote le troisième projet d'avis.

Considérant les risques d'abus, d'addiction et d'overdoses de certaines spécialités pharmaceutiques détournées par les adolescents et jeunes adultes,

¹ 7 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF et Cédric MOREAU

2 voix contre : Fabrice OLIVET et André NGUYEN

2 abstentions : Muriel GREGOIRE et Marie-Anne LASSALLE

² 7 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF et Cédric MOREAU

4 abstentions : Muriel GREGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, André NGUYEN et Fabrice OLIVET

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité³, qu'une réflexion soit lancée sur une liste de spécialités en prescription médicale facultative (PMF) dont la délivrance serait interdite aux mineurs.

Nathalie RICHARD détaille le plan de communication de l'Agence : il se déclinera, en lien avec l'Ordre des pharmaciens, à l'attention des pharmaciens d'officine ; en direction des autres professionnels de santé (médecins et infirmières) ; à l'attention des professionnels intervenant auprès des adolescents ; auprès du grand public.

Pour ce qui est de la communication destinée aux pharmaciens, il sera rappelé leur droit de refuser la délivrance d'un médicament dans certaines conditions, tout en leur confiant un rôle d'orientation directe des jeunes en demande de ces médicaments vers des structures adaptées.

Par ailleurs, l'enquête d'addictovigilance réalisée par le réseau des CEIP-A sera actualisée.

Nicolas AUTHIER met au vote le quatrième et dernier projet d'avis.

Considérant les mesures de communication déjà mises en œuvre par l'ANSM depuis 2012, La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité⁴ le plan de communication suivant proposé par l'ANSM sur les spécialités à base de codéine, de dextrométhorphan, d'éthylmorphine et de noscapine :

- *Communication spécifique à l'attention des pharmaciens d'officine : cette communication devrait être mise en place en collaboration étroite avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP). A cette occasion, il leur serait notamment rappelé qu'ils ont le droit de refuser la délivrance d'un médicament dans certaines conditions⁵. Les pharmaciens pourraient avoir un rôle d'orientation directe des jeunes en demande de ces médicaments vers des structures de soins adaptées. Ceci impliquerait la mise en place d'outils spécifiques destinés aux pharmaciens,*

- *Communication à l'attention des autres professionnels de santé : médecins (dont les médecins de la médecine scolaire), infirmières... ;*

- *Communication à l'attention des professionnels intervenant auprès des adolescents : éducateurs, enseignants ;*

- *Communication auprès du grand public.*

Par ailleurs, la Commission est favorable à la poursuite de l'étude MESMAAJUV⁶ financée par l'ANSM et coordonnée par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Lille qui consiste à évaluer les signalements de médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire chez les adolescents et jeunes adultes de moins de 25 ans. Les objectifs de cette étude devront être modifiés en tenant compte des futures conditions d'accès aux médicaments.

La séance est suspendue de 13 heures 05 à 13 heures 58.

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Aldine Fabreguettes et un évaluateur entrent dans la salle

Nathalie RICHARD rappelle qu'il est possible aux membres de s'exprimer sur les motivations de leur vote minoritaire ou de leur abstention.

André NGUYEN précise que la solution proposée ne lui semble pas la plus appropriée : une liste exhaustive de produits paraîtrait plus opportune.

Muriel GRÉGOIRE explique qu'elle était plutôt favorable à l'interdiction, mais qu'elle doute de l'efficacité de la mesure adoptée dans la mesure où un déplacement vers d'autres produits et le marché illégal est à craindre.

³ 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GREGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN et Fabrice OLIVET

⁴ 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GREGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN et Fabrice OLIVET

⁵ Article R. 4235-61 du CSP

⁶ Mésusages médicamenteux chez les adolescents et les adultes juvéniles

Fabrice OLIVET partage ce point de vue et réaffirme que la mesure incitera les consommateurs à se reporter sur d'autres marchés. De surcroît, les pharmaciens devraient être en mesure de jouer un rôle thérapeutique approfondi.

Marie-Anne LASSALLE évoque les personnes dépourvues de droits sociaux et fait valoir que la mesure adoptée risque de réduire le choix du pharmacien à des produits plus onéreux.

5.1.2 Buprénorphine haut dosage (BHD) : Conditions de prescription et de délivrance des spécialités Orobupré® 2 et 8 mg, lyophilisat oral

Nicolas AUTHIER fait savoir qu'une demande européenne est à l'origine de l'étude de ce dossier, les conditions de prescription devant être précisées.

UN EVALUATEUR explique qu'Orobupré® 2 et 8 mg, lyophilisat oral à base de buprénorphine, a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mars 2017 dans l'indication « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge globale médicale, sociale et psychologique chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans ou plus ».

Il s'agit d'une forme pharmaceutique différente, un lyophilisat oral, qui s'administre sur et non pas sous la langue, et dont la vitesse de dissolution est d'environ quinze secondes, le patient ne devant pas déglutir pendant deux minutes, contre cinq à dix minutes pour les comprimés sublinguaux. La prise du médicament est donc plus confortable pour le patient et le temps d'observation est réduit lors d'une prise supervisée.

Cette nouvelle forme galénique présente des propriétés pharmacocinétiques différentes de celles du comprimé sublingual : sa concentration plasmatique maximale est 30 % plus élevée que celle du comprimé sublingual, ce qui entraîne des posologies différentes.

Par conséquent, les spécialités Orobupré® ne sont pas interchangeables avec les comprimés sublinguaux (Subutex®, et génériques et Suboxone®). De plus, Orobupré® sera disponible aux dosages de 2 et 8 mg, sans dosages intermédiaires. Ces spécificités rendront le maniement du traitement plus complexe, un risque de surdosage étant présent.

En raison de la difficulté de maniement et de la non-équivalence des doses, l'avis de la Commission est sollicité sur l'intérêt de cette spécialité dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes, ainsi que sur les conditions de prescription et de délivrance (CPD).

Fabrice OLIVET juge cette nouvelle offre utile : une buprénorphine rapide et efficace résoudrait l'un des problèmes principaux, à savoir la durée de dilution du comprimé sublingual. Cette dernière a en effet des effets difficilement quantifiables et peut engendrer une surconsommation. Le produit semble conçu dans l'intérêt direct des personnes et paraît intéressant.

Nicolas AUTHIER ne partage pas complètement l'opinion selon laquelle un effet rapide est souhaitable. Dans le cadre d'un traitement régulier et quotidien, le patient ne devrait pas éprouver un besoin d'effet rapide pour palier par exemple une sensation de manque : le traitement de substitution doit permettre de diminuer les envies de consommer les autres opioïdes et réduire les risques associés à ces consommations et non de ressentir un effet psycho-actif. En revanche, cela pose la question de son intérêt pour améliorer l'observance voire la supervision de la prise de ce traitement de substitution.

Muriel GRÉGOIRE estime que la situation de chaque usager est spécifique. Le fait que la buprénorphine puisse être injectable n'est certes pas anodin. Elle sollicite, par ailleurs, des précisions sur le risque de surdosage évoqué au cours de la présentation.

L'EVALUATEUR évoque le risque de déstabilisation d'un patient lors du passage d'une forme à l'autre au même dosage, avec soit une perte d'efficacité, soit un surdosage.

Michel MALLARET considère que le principe d'une dissolution rapide, certes intéressant, ne doit pas conduire à sous-estimer les risques de détournement par injection ou par voie nasale. La Suboxone n'avait pas pu être mise à disposition en 1995, car elle ne présentait pas un intérêt commercial suffisant pour le laboratoire, alors qu'il aurait été souhaitable d'en disposer aux côtés du Subutex®.

Marie-Anne LASSALLE fait valoir que le mésusage ne peut que difficilement être évité. Le produit participe également à la réduction du risque.

L'EVALUATEUR précise qu'aucune donnée n'est disponible quant au mésusage de cette spécialité : il n'est pas établi qu'il génère moins de risques.

Marie-Anne LASSALLE note que l'injection ou l'administration par voie nasale concerne également le Subutex® : l'argument n'est donc pas mobilisable, à charge ou à décharge.

Jean-Michel DELILE pense que le laboratoire qui a développé ce médicament a sans doute souhaité faciliter la supervision de la prise.

Nicolas AUTHIER note que les pratiques françaises se situent à rebours des autres pays en matière de buprénorphine dont la prise n'est que très rarement supervisée, même en milieu carcéral.

Fabrice OLIVET souligne les grands inconvénients d'une durée de dissolution de 10 minutes pour les usagers, la nouvelle formule semblant en mesure de limiter la déperdition et d'apporter davantage d'efficacité. Aux États-Unis, ces spécialités ont été pensées par rapport à la question du trafic, sans se pencher sur la question de la fin de traitement. L'offre globale se diversifie, ce qui est louable.

Michel MALLARET avance que les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) pourront assurer un suivi d'une éventuelle augmentation des abus et détournements. Par ailleurs, le degré de détail du RCP sur le suivi et la surveillance par un médecin risque d'aboutir à ce que la spécialité ne soit pas utilisée conformément à l'AMM.

Luc DE HARO ne s'inquiète pas particulièrement de la perspective d'une erreur de prescription, la possible variation des doses présentée ne paraissant pas très dangereuse.

Nicolas AUTHIER rappelle que les trajectoires des patients ne sont pas forcément linéaires dans le cadre de leurs traitements, une période de déstabilisation n'étant pas à exclure dès lors qu'un changement intervient. Le débat porte bien sur les conditions proposées par le laboratoire, la forme de la spécialité semblant dédiée à la prise sous supervision. Le milieu carcéral s'y prête particulièrement, mais les centres de délivrance et de soins sont également concernés, l'objectif n'étant pas d'y conserver les patients pour une durée trop longue. La question de savoir ce qui se passe lors du passage en médecine de ville mérite d'être posée.

L'EVALUATEUR répond que la mention d'un suivi par un médecin existe également pour le Subutex®. Elle permet, lorsqu'elle est précisée dans les procédures européennes, de restreindre, si nécessaire, les conditions de prescription au niveau national.

Michel MALLARET signale que la prise de buprénorphine par le patient est supervisée dans d'autres pays.

L'EVALUATEUR donne lecture du passage du RCP : « *le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opioïdes [...]. Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le lyophilisat est placé correctement sur la langue et d'observer la réponse du patient au traitement, ce qui permettra d'adapter efficacement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu* ». Il est également recommandé de limiter la quantité de médicaments délivrés en une fois à sept jours au maximum, disposition également appliquée à Subutex.

Nicolas AUTHIER en déduit que le suivi est assuré par un médecin spécialisé en addictologie et intervenant vraisemblablement dans une structure.

Cédric MOREAU n'est pas convaincu par cette interprétation. La spécificité française réside dans le fait que tous les médecins généralistes ont la possibilité de prescrire de la buprénorphine, la notion de spécialisation dans la dépendance aux opioïdes n'étant pas claire actuellement. Une restriction aux seuls addictologues serait synonyme d'un retour en arrière.

Nicolas AUTHIER corrige l'appréciation : la mesure ne concerne qu'une spécialité.

Fabrice OLIVET pense que la France est victime de la situation européenne : dans la majorité des pays, les médecins spécialisés se chargent de la prescription. Le document étant d'origine européenne, ce principe figure dans le RCP, mais il n'existe aucune raison de faire sortir le contrôle du champ de compétence du médecin généraliste, qui est de fait un praticien spécialisé.

Muriel GRÉGOIRE compare le dispositif prévu à celui en vigueur pour la méthadone. Pour la buprénorphine, la prescription pourrait être établie par le généraliste si la spécialité ne présente pas de dangers significatifs.

Nicolas AUTHIER convient qu'il s'agit bien d'adapter les conditions de prescription et de délivrance à la France.

Michel MALLARET estime qu'il faudrait commencer par préciser les arguments réglementaires permettant d'affirmer qu'un médecin est compétent en addictologie.

Cédrick MOREAU pense que la limitation des compétences de la médecine générale est susceptible d'aboutir à une restriction de l'accès aux traitements : les médecins généralistes sont de moins en moins nombreux et ne prennent pas systématiquement en charge les traitements de substitution.

Jean-Michel DELILE se félicite de l'avancée que représente la spécialité et souhaite que la possibilité d'élaborer des conditions de prescription différentes du RCP soit clarifiée. Les conditions de sécurité ne paraissent pas affectées par un changement majeur en l'espèce, en rappelant que l'addictologie n'est pas une spécialisation en France.

Aldine FABREGUETTES répond que les conditions de prescription et de délivrance peuvent être modifiées si un risque avéré de détournement est identifié.

Muriel GRÉGOIRE juge que les risques ne semblent pas particulièrement élevés du moment qu'une information complète est apportée. Des rendez-vous plus rapprochés pourraient certes être nécessaires dans la phase d'instauration du traitement.

L'EVALUATEUR précise que l'initiation nécessitera sans doute de recourir aux deux formes pharmaceutiques de buprénorphine, dans la mesure où tous les dosages ne sont pas disponibles avec Orobupré®.

Luc DE HARO observe qu'un tableau comparatif entre les deux AMM fait défaut : en étudiant les éventuelles différences de formulation, les membres de la Commission seraient en mesure de se prononcer plus aisément.

Nicolas AUTHIER donne lecture du passage concernant la buprénorphine sublinguale : « *le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés* ».

Luc DE HARO en déduit qu'aucune distinction n'existe entre les AMM. La référence à un médecin spécialisé n'a pas vocation à susciter le débat, car il s'agit uniquement de la reprise d'une ancienne formulation.

L'EVALUATEUR fait valoir que le risque de mésusage entre en compte dans l'appréciation du rapport bénéfice/risque.

Nicolas AUTHIER le confirme : une solution plus rapidement soluble peut conduire à s'interroger sur l'aménagement des conditions de prescription et de délivrance.

L'EVALUATEUR évoque l'enjeu du contrôle et de la restriction accrue des circuits de distribution, le risque de détournement et de trafic étant plus élevé.

Luc DE HARO répète que le manque de données empêche de se prononcer à ce sujet.

Nathalie RICHARD invite la Commission à se prononcer sur les conditions de prescription et de délivrance.

Nicolas AUTHIER les détaille :

- médicament réservé à l'usage hospitalier (prescription en établissement de santé, délivrance par une pharmacie à usage intérieur, et administration qu'au cours d'une hospitalisation) ;
- médicament à prescription hospitalière (prescription en établissement de santé, délivrance par les pharmacies de ville et/ou par les pharmacies à usage intérieur si le médicament est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables) ;
- médicament à prescription initiale hospitalière (renouvellement de la prescription par tout médecin) ;
- médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes (si oui, lesquels).

Cédrick MOREAU soulève les enjeux de disponibilité des produits : alors qu'il est possible d'alterner le Subutex et la buprénorphine sous forme de comprimés, le lyophilisat n'offrira pas la même souplesse, ce qui

constitue une problématique nouvelle de changements de prescription et de molécules. Ceux-ci pourraient se révéler, in fine, peu intéressants pour les patients.

Michel MALLARET insiste quant à la nécessité de mener une véritable réflexion au sujet d'une substance dont le détournement est plus aisé.

Nicolas AUTHIER pense que la réflexion doit porter aussi sur les réels apports de cette nouvelle forme pharmaceutique : chez les non-spécialistes, une confusion pourrait au contraire en résulter. Permettra-t-elle d'améliorer l'observance ? C'est probablement l'idée première. Mais la mise à disposition du générique qui fond parfois vite et différemment (moins de pâte sous la langue) puis de l'association buprénorphine/naloxone qui elle fond plus vite et avec un goût citronné moins amer n'ont pas convaincu la majorité des usagers en traitement de substitution de délaisser le Subutex® qui reste la forme pharmaceutique la plus prescrite.

Marie-Anne LASSALLE maintient que la plus grande rapidité de dissolution est intéressante pour l'observation. Par ailleurs, elle souhaiterait savoir si le lyophilisat peut être fumé.

Fabrice OLIVET insiste sur le fait que ce médicament aurait dû être celui proposé initialement aux patients, la forme précédente étant affectée par la lenteur de la dissolution. Le produit semble présenter moins d'inconvénients que le Subutex ou la Suboxone.

André NGUYEN complète le propos : la prise du produit dans l'officine est tout à fait possible.

Nicolas AUTHIER tient à préciser que l'interrogation porte sur le potentiel de détournement de cette spécialité, en lien avec le suivi du pourcentage d'injecteurs.

Cédric MOREAU doute de la faisabilité d'un dispositif dans lequel le patient récupérerait le médicament en pharmacie avant de revenir devant le médecin pour une administration.

Fabrice OLIVET ne comprend pas pourquoi un mode de fonctionnement distinct du Subutex serait adopté dans ce dossier.

Muriel GRÉGOIRE s'interroge sur la possibilité de réaliser des tests dans le cabinet du généraliste.

Michel MALLARET n'écarte pas cette option, bien au contraire, les tests pouvant être effectués au moyen de bandelettes.

Cédric MOREAU observe que l'utilisation de bandelettes soulève un problème budgétaire.

Michel MALLARET prédit un risque de majoration des injecteurs dans l'hypothèse où la spécialité deviendrait largement commercialisée.

Marie-Anne LASSALLE persiste à penser que ce nouveau format de buprénorphine n'augmentera pas les risques.

Aldine Fabreguettes et l'évaluateur quittent la salle.

Nicolas AUTHIER soumet le projet d'avis au vote.

Considérant la réduction du temps d'observation lors d'une prise supervisée de ce traitement, Considérant l'absence de dosages intermédiaires et la non-équivalence des doses entre Orobupré® et la buprénorphine haut dosage (BHD), comprimé sublingual, rendant complexe le maniement du traitement avec un risque potentiel de surdosage,

Considérant le risque potentiel élevé de détournement de la voie d'administration par voies injectable et nasale et de trafic des spécialités Orobupré® 2 et 8 mg (buprénorphine), lyophilisat oral,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité⁷, que ces nouvelles spécialités pharmaceutiques Orobupré® 2 et 8 mg (buprénorphine), lyophilisat oral présentent un intérêt dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes.

Nicolas AUTHIER soumet au vote le second projet d'avis.

⁷ 12 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GREGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN et Fabrice OLIVET

Considérant l'intérêt des spécialités Orobupré® 2 et 8 mg (buprénorphine), lyophilisat oral, dans la prise en charge des addictions,

Considérant le fait que le risque de détournement de la voie d'administration par voies injectable et nasale et de trafic paraît être similaire à celui des spécialités à base de buprénorphine haut dosage (BHD) comprimé sublingual,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, recommande par 8 voix pour et 4 voix contre⁸ que les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités Orobupré® 2 et 8 mg (buprénorphine), lyophilisat oral soient identiques à celles des spécialités à base de buprénorphine haut dosage (BHD) comprimé sublingual : prescription médicale par tout médecin (liste I, prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours, délivrance fractionnée de 7 jours).

Muriel GRÉGOIRE plaide en faveur de l'intégration d'une recommandation visant à recourir à des bandelettes.

Muriel GRÉGOIRE quitte la séance.

Aldine Fabreguettes et un évaluateur rejoignent la séance.

5.2 Évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes

5.2.1 Classement sur la liste des stupéfiants des substances dérivées du fentanyl

UN EVALUATEUR rappelle que les résultats suivants ont déjà été présentés au Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) en mai 2017. Les fentanylloïdes s'inscrivent dans un contexte international, 17 substances différentes ayant été rapportées par l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime entre 2012 et 2016. Elles ont été surtout signalées en Amérique du Nord (causant plusieurs milliers d'overdoses), mais également en Europe, avec une arrivée récente en France, notamment dans la région Auvergne-Rhône-Alpes avec des notifications relatives au fentanyl et à l'ocfentanyl. Ces substances synthétiques appartiennent à la famille des phénylpipéridines et se présentent sous forme de poudre, de liquides ou de comprimés.

En termes de pharmacologie, lesdites substances sont bien plus puissantes que la morphine, les fentanylloïdes étant des agonistes des récepteurs μ (mu).

Ces substances peuvent être consommées par voies intraveineuse et intranasale (poudre ou spray), par voie buccale transmuqueuse (spray) et plus rarement par voie inhalée. Si les analyses immuno-enzymatiques ne permettent pas de différencier le fentanyl de ses analogues, la spectrométrie de masse disponible dans les laboratoires de pharmacotoxicologie permet de distinguer ces molécules.

Les effets indésirables les plus courants liés à la prise de ces substances sont les nausées, vertiges, vomissements, la fatigue, les maux de tête, la constipation, l'anémie et l'œdème périphérique, la dépendance et enfin le syndrome de sevrage. Le risque le plus grave en aigu est l'overdose avec décès par dépression respiratoire, avec des risques multipliés par 2 à 8 fois par rapport à l'héroïne ou à des antalgiques opioïdes. Il existe une grande variabilité de la quantité de fentanylloïde administrée, et il faut tenir compte de l'usage concomitant de dépresseurs du système nerveux central.

Les données mondiales :

- 5 000 décès par overdose ont été recensés aux Etats-Unis depuis 2013 :
 - 300 overdoses au carfentanyl sont associées à de nombreux décès depuis août 2016 dans le middle ouest américain ;
 - 62 décès par overdoses seraient liés au para-fluoroisobutyrfentanyl dans le Maryland ;
 - plus de 40 décès résulteraient de la consommation d'acétylfentanyl ;
- plus de 50 décès sont survenus en Russie depuis 2012 avec l'acétylfentanyl ;
- 655 décès par overdose de fentanyl ont été recensés au Canada entre 2009 et 2014 ;
- 123 décès également liés au fentanyl ont été comptabilisés en Australie entre 2000 et 2012.

L'EVALUATEUR présente ensuite les données en Europe :

- les premiers cas ont été rapportés en Suède et en Italie dans les années 90 ;

⁸ 8 voix pour : Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Muriel GREGOIRE, Marie-Anne LASSALLE, Bruno MEGARBANE, Cédric MOREAU, André NGUYEN et Fabrice OLIVET

4 voix contre : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Michel MALLARET et Joëlle MICALLEF

- la deuxième vague d'overdoses mortelles a émergé dans les années 2000 en Estonie, en Finlande, en Allemagne, en Grèce et au Royaume-Uni ;
- en 2016, l'ocfentanyl est responsable de 2 décès en Suisse et en Belgique ;
- plus récemment, l'acryloylfentanyl a été à l'origine de 63 intoxications, dont 44 décès au Danemark, en Finlande, en Suède et en Lettonie ;
- une étude suédoise a révélé l'arrivée de nouveaux dérivés, dont l'acrylfentanyl, le 4-chloroisobutyrfentanyl et le 4-fluoroisobutyrfentanyl ;
- le butyrfentanyl a entraîné un décès en Suisse en 2016.

De janvier 2012 à mai 2017, 5 CEIP-A ont rapporté (via des notifications et DivAS) un total de 16 cas d'intoxications et d'overdoses, dont deux décès (liés à l'ocfentanyl) et 1 cas de « trouble de l'usage de substance (TUS). Le ratio hommes/femmes s'établit à 5 pour 1, pour une moyenne d'âge de 31 ans.

Ont été rapportés :

- 2 décès impliquant l'ocfentanyl administré par voie intraveineuse ;
- 3 cas d'overdoses impliquant l'ocfentanyl par voie intranasale ;
- 8 cas d'overdoses liées au fentanyl par voie intraveineuse ;
- 2 cas d'overdoses dans lesquels du carfentanyl a été administré par voie intranasale et transgingivale ;
- 1 cas d'overdose avec du butyrfentanyl (voie non connue).

Quinze fentanylloïdes sont déjà classés sur le tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. La Chine, quant à elle, a décidé de classer l'acétylfentanyl, le butyrfentanyl, le β -hydroxythiofentanyl, le 4-fluorobutyrfentanyl, l'isobutyrfentanyl, l'ocfentanyl, le carfentanyl, le furanylfentanyl, l'acrylfentanyl et le valerylfentanyl. Parallèlement, le furanylfentanyl a été classé en Estonie en juillet 2016, tandis que les États-Unis ont mis en place un classement temporaire pour le furanylfentanyl et le para-fluoroisobutyrfentanyl.

Elle conclut en indiquant que la diffusion de ces substances reste marginale. Pour autant, un signal a bien émergé avec l'occurrence de plusieurs cas depuis 2015 et une augmentation significative en 2016. Lesdits cas ont été de plus en plus graves et deux décès sont rapportés en 2016.

La proposition d'avis consiste à élargir la liste afin de classer l'ensemble de ces produits comme stupéfiants, ainsi qu'à assurer une diffusion large et répétée de l'information sur le risque d'overdoses mortelles.

Nicolas AUTHIER ajoute qu'il paraît souhaitable que la France soit plus réactive que les évolutions du classement international. Les molécules en cause sont extrêmement puissantes, ce qui amène à déployer rapidement une stratégie de réduction des risques. La problématique d'une consommation de ces substances à l'insu de l'utilisateur (elles peuvent en effet être vendues comme de la cocaïne ou de l'héroïne) n'est pas non plus à sous-estimer. Dans certains cas, il a été montré qu'une seule administration de naloxone n'était pas suffisante pour reverser l'intoxication.

Jean-Michel DELILE juge ce dossier émergent à la fois important et lourd de dangers. Parmi les cas recensés, des commandes de ces substances ont été passées sur Internet et ont généré des comas chez des utilisateurs expérimentés. Elles provenaient probablement de la Chine, élément qui est sans doute à relier à la décision de ce pays de classer ces produits.

Nicolas AUTHIER note que l'Inde est également concernée.

Aldine FABREGUETTES fait savoir que des précurseurs de fentanylloïdes ont également été classés au niveau international.

Michel MALLARET pense qu'il existe un réel risque de voir émerger une production européenne ou française, la problématique étant très certainement sous-estimée. Une production par des laboratoires clandestins est en cause.

Nicolas AUTHIER rappelle que l'intérêt pour ces molécules semble être pour l'instant limité en France selon les forums d'utilisateurs.

Michel MALLARET évoque un risque avéré de mortalité pour les douaniers, policiers et chiens renifleurs : les forces de contrôle se munissent désormais de gants et de masques pour toute manipulation de poudre. Pour mémoire, les forces spéciales russes ont mis fin à la prise d'otages dans le théâtre de Moscou menée par des terroristes tchéchènes en 2002 après avoir introduit dans le bâtiment un gaz narcotique et paralysant.

Jean-Michel DELILE confirme que la simple manipulation du produit peut avoir des effets perceptibles, une collègue ayant été étourdie dans le cadre des analyses.

Fabrice OLIVET pense que certaines personnes commandent délibérément ces substances en étant informées de leur puissance.

Il plaide en faveur d'une large information et d'une analyse approfondie des substances qui peuvent être saisies.

Nicolas AUTHIER fait remarquer qu'au Canada, une des mesures de réduction des risques est d'utiliser les bandelettes urinaires pour dépister dans la poudre la présence de fentanyl en amont de la consommation, cette molécule étant à l'origine de centaines de cas d'overdoses et de décès dans ce pays. Le classement ne paraît pas dénué de sens pour une partie de la population : l'évocation de substances extrêmement dangereuses et difficile à maîtriser découragera les primo-accédants.

Les évaluateurs quittent la salle.

Nicolas AUTHIER soumet le projet de classement au vote.

Vu la Convention unique des Nations Unies de 1961 sur les stupéfiants,

Vu la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes,

Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,

Considérant le risque grave pour la santé publique que présentent les dérivés du fentanyl,

Considérant l'augmentation du nombre de notifications auprès du réseau d'addictovigilance de cas graves liés à l'usage de dérivés du fentanyl ;

Considérant leur puissance pharmacologique ;

Considérant leur accessibilité sur Internet ;

Considérant le potentiel d'abus et de dépendance et les effets graves décrits lors de la prise de ces substances, notamment deux décès en France ;

Considérant l'absence d'usage médical identifié,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 10 voix pour et 1 abstention⁹, un avis favorable à l'inscription des substances suivantes dérivées du fentanyl sur la liste des stupéfiants :

- *3-fluorofentanyl,*
- *4-fluorobutyryl)fentanyl,*
- *4-méthoxybutyryl)fentanyl,*
- *acryl(o)l)fentanyl,*
- *beta-hydroxythiofentanyl,*
- *carfentanyl,*
- *despropionylfentanyl,*
- *despropionyl-2-fluorofentanyl,*
- *furanylfentanyl,*
- *isobutyryl)fentanyl,*
- *methoxyacetylfentanyl,*
- *ocfentanyl,*
- *para-chloroisobutyrylfentanyl ou 4-chloroisobutyrylfentanyl,*
- *para-fluoroisobutyryl)fentanyl ou 4-fluoroisobutyrylfentanyl,*
- *tetrahydrofuranylfentanyl,*
- *valerylfentanyl.*

Nicolas AUTHIER soumet le deuxième projet d'avis au vote :

Vu l'avis précédent,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité¹⁰, un avis favorable à la diffusion large et répétée de l'information sur le risque d'overdoses mortelles et des mesures de réduction de ce risque des substances dérivées du fentanyl.

⁹ 10 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Luc DE HARO, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU et André NGUYEN

1 abstention : Fabrice OLIVET

¹⁰ 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Luc DE HARO, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN et Fabrice OLIVET

5.3 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits

5.3.1 Réflexion sur le plan d'actions des antalgiques opioïdes (Information)

Nicolas AUTHIER annonce que cette présentation permettra d'élaborer un plan d'actions entre octobre et décembre. Seuls des signaux sont présents pour l'instant, la France n'étant pas, contrairement aux États-Unis, dans une situation de crise pour ce qui est des antalgiques opioïdes.

UN EVALUATEUR présente les résultats d'une collecte d'information auprès des autres Etats-Membres par le biais d'une demande d'information non urgente. Les interlocuteurs n'ont eu que deux semaines pour se prononcer, les questions étaient uniquement qualitatives. L'ANSM a ainsi sollicité des informations au sujet de toute étude disponible sur les tendances de consommation d'opioïdes, l'addiction, la mortalité, et tout travail en cours ou prévu.

Le taux de réponse (18 sur 30) dénote un intérêt des autres pays pour la question.

En termes de tendances, la situation était variable selon les Etats :

Une augmentation de la consommation est relevée en Irlande : 51 % du public a été exposé à un opioïde en 2014-2015, contre 30 % en 2010-2011 et 3 % en 2006-2007. Cent trente et une intoxications mortelles avaient été recensées en 2004, 249 en 2014, la méthadone étant en cause dans 30 % des cas. Aux Pays-Bas, un doublement de la mortalité a été enregistré entre 2007 et 2015.

En Allemagne, la consommation d'opioïdes a augmenté pour les personnes âgées de 60 à 70 ans, les données manquant pour le reste de la population.

Par ailleurs, une certaine stabilité a été constatée en Suède, tandis que la Finlande a connu une augmentation de la consommation et une diminution de la mortalité.

Pour ce qui est du Danemark, la consommation n'a guère évolué, à l'exception des opioïdes faibles et notamment d'une augmentation très significative de consommation de tramadol.

Au Portugal, l'utilisation d'opioïdes reste assez marginale.

En Hongrie enfin, un recul de l'utilisation et de la mortalité a été constaté, dans un contexte de pénurie d'héroïne.

Les préoccupations exprimées par chacun des pays sont les suivantes : l'Irlande a mis en place un suivi, essentiellement axé sur la pharmacovigilance, tandis que le comité de recherche en santé publique régulièrement des rapports ; une campagne d'éducation est projetée aux Pays-Bas ; en Allemagne, des recommandations sont émises quant à l'utilisation des opioïdes ; au Danemark, l'attention se porte sur le tramadol, avec plusieurs publications scientifiques et la formulation de recommandations sur les médicaments addictifs ; le Portugal a préparé un rapport sur la consommation d'opioïdes entre 2014 et 2016, tandis que l'Espagne et la Belgique se focalisent sur le fentanyl et ses dérivés. Des pays tels que la Slovénie ont répondu de manière assez développée, les autorités locales préparant des ateliers en lien avec les prescripteurs.

En conclusion, les agences nationales ont des champs de compétences variables (l'ANSM n'est pas responsable de la formation des professionnels de santé par exemple) et une action plus nationale qu'européenne apparaît justifiée. Cela étant, les dispositifs ne sauraient rester compartimentés : par exemple, une étude suédoise consacrée à l'utilisation de la naloxone à domicile devrait apporter des résultats intéressants en 2017-2018. La compilation de ce type de données appuiera l'élaboration du plan d'actions mentionné par le Président de la Commission.

Jean-Michel DELILE quitte la séance.

Nicolas AUTHIER ajoute que deux documents ont été remis sur table, à savoir une synthèse de quelques pages et les mesures proposées. Plusieurs pistes peuvent être étudiées, dont l'amélioration de l'information diffusée auprès des professionnels de santé ainsi que le renforcement de la communication destinée au grand public. De surcroît, des populations spécifiques pourraient être ciblées (patients avec une souffrance psychique associée, sportifs), selon une priorisation qui reste à déterminer. La question des parcours de soins gagnera également à être traitée.

Marie BONNET salue l'exhaustivité de ce programme. Sur la question de l'hospitalisation à domicile et de l'organisation des soins, il conviendrait par exemple de préciser si l'infirmier libéral ou le médecin interviendrait.

Nicolas AUTHIER considère que les infirmiers font partie des professionnels de santé dont la sensibilisation est prioritaire, ne serait-ce que pour assurer la transmission d'une information fiable au sujet de l'utilisation de ces médicaments auprès des patients. Nicolas AUTHIER propose de prévoir un temps supplémentaire pour bâtir un plan d'actions hiérarchisées d'ici à la fin de l'année.

Aldine FABREGUETTES souhaite également qu'une priorisation soit effectuée.

Nicolas AUTHIER fait savoir que le document a été partagé avec les autres autorités sanitaires, les compétences à mobiliser dépassant le seul périmètre de l'ANSM.

Aldine FABREGUETTES invite les participants à approfondir chacun des axes.

Nathalie RICHARD estime qu'il serait utile de contacter la Haute autorité de santé et l'Assurance-maladie.

Nicolas AUTHIER acquiesce : un rendez-vous permettrait d'associer ces interlocuteurs.

Joëlle MICALLEF observe qu'une littérature européenne et américaine pourra être mobilisée dans ce cadre.

6 Questions diverses (Information)

Aucune question diverse n'est abordée en séance.

Le Président clôt la séance à 16 heures 13.