

Séance n°2
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 30 juin 2016

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Luc DE HARO
Jean-Michel DELILE
Muriel GREGOIRE
Maryse LAPEYRE-MESTRE
Marie-Anne LASSALLE
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Cédric MOREAU
André NGUYEN
Fabrice OLIVET
Dominique PEYRAT

Membre de la Commission absent ou excusé :

Marie BONNET

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

Marie-Lise MIGUERES, responsable du pôle
Emilie NENOFF, coordonnateur
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURHO)
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP)
Emilie MONZON, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants

Marguerite DE SAXCE, DP-NEURHO, équipe produits STUP, stagiaire
Justine FEAUD, DP-NEURHO, équipe produits STUP, stagiaire

Holi WARIN, société Ubiquis, rédactrice
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Autres participants invités (en audioconférence ou visioconférence) :

Elisabeth FRAUGER, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille, pour le dossier relatif aux résultats des enquêtes OPPIDUM et OPEMA (en audioconférence).
Françoise HARAMBURU, responsable Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Bordeaux, pour le dossier relatif à l'Oxybate de sodium (Xyrem® 500 mg/ml, solution buvable (en visioconférence WEBEX).

Reynald LE BOISSELIER, responsable du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Caen, pour le dossier relatif aux cannabinoïdes de synthèse (en audioconférence)

Ordre du jour réalisé

1. POINT D'ACTUALITE : (INFORMATION)	4
2. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 14 AVRIL 2016 (AVIS)	5
3. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	5
4. DOSSIERS THEMATIQUES	5
4.1. Evaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes	5
4.1.1. Modalités d'inscription d'une substance sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes. (Information)	5
4.1.2. Cannabinoïdes de synthèse : Résultats de l'enquête d'addictovigilance (Information) et actualisation du classement sur la liste des stupéfiants (Avis)	7
4.2. Evaluation 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))	11
4.2.1. Oxybate de sodium (Xyrem® 500 mg/ml, solution buvable) : Bilan du suivi d'addictovigilance (information) et demande de modification du circuit de distribution (avis)	11
4.2.2. Présentation des résultats des enquêtes OPPIDUM ET OPEMA 2015 (information)	15
5. QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	20

Le Président ouvre la séance à 13 heures 30.

Le quorum est atteint avec 10 membres présents puis 13.

1. Point d'actualité : (Information)

Nathalie RICHARD indique que l'ANSM a accompli tout ce qui relevait de sa responsabilité concernant l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) d'un **spray nasal contenant de la naloxone**. L'Agence a validé le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) ainsi que les documents d'information et le plan de formation. Toutefois, une lettre dérogatoire est nécessaire pour définir, voire élargir, les structures pouvant dispenser la naloxone dans le cadre de l'ATUc. Le dossier est ainsi en instruction au ministère chargé de la santé. Quant au laboratoire titulaire, il est prêt.

Fabrice OLIVET rejoint la séance.

Muriel GREGOIRE fait savoir qu'eu égard au coût du kit (entre 130 et 150 euros), les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) seront peu nombreux à pouvoir en acquérir. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) serait ainsi souhaitable pour que le prix soit plus abordable. Elle souligne que des produits similaires sont disponibles dans d'autres pays européens, pour environ 13 euros.

Nathalie RICHARD répond que ce sont les laboratoires qui fixent les prix dans le cadre des ATU de cohorte et que cette procédure permet une mise à disposition précoce d'un médicament, préalablement à une AMM. A ce jour, le Laboratoire Indivior France est le seul à avoir déposé un dossier relatif à un dispositif nasal. Elle précise que ces produits ne sont pas soumis à une AMM européenne, mais à une AMM nationale.

Michel MALLARET demande si les CSAPA ne pourraient pas bénéficier d'une subvention pour pouvoir acquérir ces dispositifs.

Nathalie RICHARD indique qu'elle ne saurait répondre à la question d'une subvention.

Jean-Michel DELILE rappelle qu'il est fréquemment reproché à l'ANSM les délais et les retards dans la prise de décision. Or, en l'espèce, le retard dans la mise à disposition du spray nasal de naloxone n'est pas de son fait. Quatre avis favorables ont été formulés par la Commission.

Un évaluateur informe par ailleurs la Commission qu'une communication a été mise en ligne ce jour sur le site de l'Agence concernant les **risques d'abus, de mésusage et de dépendance vis-à-vis de la prégabaline (Lyrica® et génériques)**. Elle rappelle que le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse avait conduit une enquête d'addictovigilance à ce sujet, dont les résultats ont été présentés à la Commission en juin 2015. Celle-ci avait recommandé alors d'informer les prescripteurs et les pharmaciens sur les risques d'abus de la prégabaline. Le point d'information publié ce jour, met en garde les professionnels de santé sur les conditions de prescription de la prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie.

Maryse LAPEYRE-MESTRE demande pour quelle raison l'Agence a attendu aussi longtemps avant de communiquer sur les risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline.

Marie-Anne COURNÉ répond que l'objectif était de ne pas noyer cette information parmi de nombreuses autres qui sont publiées régulièrement.

2. Approbation du compte rendu de la séance du 14 avril 2016 (Avis)

Le compte rendu de la séance du 14 avril 2016 est approuvé à l'unanimité¹.

3. 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 ou visioconférence, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

4. Dossiers thématiques

4.1. Evaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes

4.1.1. Modalités d'inscription d'une substance sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes. (Information)

Marie-Anne COURNÉ présente les modalités d'inscription d'une substance sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes.

Deux conventions de l'Organisation des Nations Unies (ONU) visent à limiter l'utilisation des stupéfiants et des psychotropes exclusivement à des fins médicales et scientifiques et à éviter tout détournement illicite. Elles sont transposées dans le Code de la Santé publique en France.

A l'échelle internationale, des produits sont classés comme psychotropes ou stupéfiants en fonction de leur potentiel d'abus et dépendance d'une part et du risque sur la santé publique d'autre part, évalués par analogie à des substances déjà classées ou des substances qui ont les mêmes effets que l'opium, la cocaïne et le cannabis. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini les critères d'évaluation du risque pour la santé publique, qui reposent sur des données :

- chimiques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ;
- relatives au potentiel d'abus et de dépendance ;
- relatives à l'utilisation de la substance, thérapeutique ou industrielle ;
- de trafic.

Les mesures de contrôle dépendent du rapport entre l'intérêt thérapeutique et le risque pour la santé publique. Le comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS formule des recommandations pour la commission des stupéfiants de l'ONU qui, pour sa part, décide de l'inscription ou non d'une substance sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes. Cette décision est validée par le Conseil économique et social de l'ONU. Puis chaque État partie transpose ces décisions en droit national.

La Convention Unique de 1961 relative aux stupéfiants présente quatre tableaux de classement des stupéfiants, certaines substances pouvant ressortir de deux tableaux à la fois. En effet, le tableau IV reprend des substances du tableau I (abus et effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne ou le cannabis) qui ont une valeur thérapeutique faible, voire nulle, mais avec un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants. Le tableau II liste les substances dont le potentiel d'abus est un peu moins élevé (risque comparable à la codéine ou au dextropropoxyphène). Enfin, le tableau III recense les préparations des substances des tableaux I et II sans risque d'abus ni d'effets nocifs.

Les psychotropes (Convention de 1971) font également l'objet de quatre tableaux en fonction de leur potentiel d'abus, du risque pour la santé publique et de leur intérêt thérapeutique. Le tableau I, relatif aux risques graves et une valeur thérapeutique faible, compte notamment le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique). Le tableau II correspond aux substances présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne (notamment les amphétamines). Le tableau III correspond aux substances présentant un risque sérieux et ayant une valeur thérapeutique moyenne à grande. A mesure que la classification s'accroît, la valeur thérapeutique augmente tandis que le risque pour la santé publique s'affaiblit.

Toutes les substances classées à l'échelle internationale sont soumises à contrôle par les États parties aux conventions internationales.

¹ 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GREGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT.

En Europe, les drogues de synthèse font également l'objet d'un processus de classement. Une évaluation fait suite à un signalement par un point focal national et repose sur des critères identiques à ceux de l'OMS. Au regard du rapport d'évaluation des risques du comité scientifique de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), le Conseil de l'Europe propose une mise sous contrôle, dont la décision est confirmée par la Commission européenne. Chaque Etat procède ensuite à une transposition nationale. Contrairement aux modalités internationales de contrôle, les substances utilisées à des fins médicales sont hors champ.

En France, les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) évaluent, au regard du rapport bénéfice/risque de chaque substance, les risques qu'ils présentent ensuite à la Commission des stupéfiants et psychotropes, dont l'avis constitue une expertise sur laquelle le Directeur général de l'ANSM se base pour proposer le classement à la Direction Générale de la Santé.

Marie-Anne LASSALLE rejoint la séance.

Marie-Anne COURNÉ ajoute que les tableaux internationaux ont été transposés dans le Code de la santé publique par deux arrêtés du 22 février 1990 dédiés aux stupéfiants d'une part et aux psychotropes d'autre part. Les mesures de contrôle définies à l'échelle internationale s'imposent aux Etats parties, ceux-ci pouvant, s'ils le souhaitent, prendre des mesures plus strictes. Une substance non classée au niveau international, mais classée en France a fait l'objet d'une évaluation des risques sur les critères de l'OMS.

L'arrêté sur les stupéfiants comporte quatre annexes relatives :

- Annexe I : aux tableaux I et IV de la Convention Internationale sur les Stupéfiants de 1961 (morphine, fentanyl, oxycodone, cannabis,...) ;
- Annexe II : au tableau II de la Convention Internationale sur les Stupéfiants de 1961 : substances dont les préparations sont exonérées de la réglementation sur les stupéfiants (codéine, pholcodine...) ;
- Annexe III : aux substances classées comme psychotropes des tableaux I et II de la Convention de 1971 et comme stupéfiants en France ;
- Annexe IV : aux substances psychoactives classées uniquement en France (non classées au plan international).

L'arrêté sur les psychotropes comprend 3 parties. Elles concernent les psychotropes reprenant les tableaux III et IV (benzodiazépines...) d'une part et les substances non soumises à contrôle international, classées uniquement en France.

Deux modalités d'évaluation et de classement existent : classement individuel des substances d'une part et classement générique d'une famille de substances d'autre part. Cette seconde approche, initiée en Angleterre, est de plus en plus utilisée du fait du développement des drogues de synthèse, à la suite des cannabinoïdes de synthèse (CS) apparus en 2009. Cette approche générique a donné lieu au classement des cathinones de synthèse (2012), des cannabinoïdes de synthèse (2015), des NBOMe (2015).

Nicolas AUTHIER relève que le classement d'une substance par la Commission européenne s'impose à la France qui peut toutefois être plus sévère.

Muriel GREGOIRE s'informe des substances ayant une fin thérapeutique.

Marie-Anne COURNÉ répond qu'aucune évaluation européenne n'est menée dans le cas des substances ayant des fins thérapeutiques. En premier lieu, l'OEDT et Europol élaborent un rapport conjoint et demandent ensuite aux agences du médicament des Etats membres si la substance entre dans la composition d'un médicament. Si tel est le cas, la substance sort du champ décisionnel de la Commission européenne.

Muriel GREGOIRE demande des précisions concernant la place du cannabis, officiellement utilisé de manière thérapeutique dans certains pays.

Marie-Anne COURNÉ explique que le cannabis est classé comme stupéfiant à l'échelle internationale. Les conventions visent à limiter l'usage de ces substances à des fins thérapeutiques. En France, le Code de la santé publique ne permet pas l'utilisation thérapeutique du cannabis mais autorise son utilisation s'il est intégré à une spécialité pharmaceutique ayant une AMM.

Nathalie RICHARD ajoute que certains Etats ont autorisé l'utilisation du cannabis, et ne respectent donc pas les conventions internationales.

Fabrice OLIVET demande comment le Sativex® a pu sortir du classement.

Nathalie RICHARD répond que le Sativex® qui contient du cannabis, est une spécialité thérapeutique ayant une AMM. En revanche, les préparations magistrales sans AMM telles que proposées aux Pays-Bas sont interdites en France.

Jean-Michel DELILE rappelle que ces substances peuvent être utilisées à des fins de recherche, notamment aux Etats-Unis ou en Angleterre pour traiter par exemple des stress post-traumatiques ou des dépressions secondaires. Ces recherches sont autorisées, mais le monde académique en France est peu enclin à accepter ces dernières.

Nicolas AUTHIER demande si l'ANSM est sollicitée dans ce domaine.

Nathalie RICHARD répond qu'il revient à l'ANSM de délivrer des autorisations d'essais cliniques lorsque des demandes sont déposées.

Jean-Michel DELILE signale que le Traité d'addictologie a été réactualisé. Il y a notamment écrit un chapitre concernant l'utilisation encadrée des hallucinogènes.

4.1.2. Cannabinoïdes de synthèse : Résultats de l'enquête d'addictovigilance (Information) et actualisation du classement sur la liste des stupéfiants (Avis)

Reynald Le BOISSELIER, du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Caen, intervient en audioconférence pour présenter les résultats de l'enquête actualisée d'addictovigilance sur les cannabinoïdes de synthèse.

Un évaluateur rappelle qu'un classement des premiers cannabinoïdes en mai 2009 a été suivi d'un classement générique de familles de substances en 2015.

Reynald Le BOISSELIER présente les données actualisées de l'enquête d'addictovigilance sur les cannabinoïdes de synthèse (CS). Il indique que 80 substances avaient été identifiées dans les saisies douanières à l'échelle européenne en 2013, contre 150 en 2015. Y coexistent des substances d'ancienne et de nouvelle génération, avec des mélanges de plantes à fumer, puis à partir de 2013 diverses poudres, dont la vente se multiplie sur Internet. Ces substances se présentent sous de très nombreuses appellations, historiquement « JWH-xxx » puis « AM-xxx », « MAM-xxx »... et de plus en plus souvent sous l'acronyme de l'appellation chimique globale IUPAC tel que « AB-PINACA », « AB-CHMINACA »... Depuis 2013, la consommation sous forme d'e-liquides se développe, les cigarettes électroniques conférant une discrétion d'usage. Ces produits sont en vente sur des sites Internet.

Sur des sites de vente – surtout chinois –, on trouve des cannabinoïdes dits de troisième génération vendus au kilogramme, sachant que l'on utilise généralement quelques milligrammes par consommation.

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Concernant la pharmacologie générale, il indique que toutes ces substances sont sélectionnées par les usagers par affinité importante aux récepteurs centraux au cannabis CB1. Elles agissent aussi sur les récepteurs périphériques CB2, responsables d'autres mécanismes plus ou moins toxiques comme des modulations de l'immunité qui peuvent avoir des effets délétères. De par leur structure, il n'est pas exclu que ces substances aient une action sur d'autres systèmes physiologiques que le système cannabique.

Certains cannabinoïdes historiquement détournés servent d'agonistes de référence pour explorer l'action centrale CB1. Chez l'Animal, des doses très faibles produisent des effets typiques de ceux observés avec les cannabinoïdes, comme une diminution de la locomotion et de la température corporelle. Par ailleurs, les nouvelles classes chimiques détournées ont une action agoniste complète (*full agonist*), se fixant sur le CB1 en ayant un effet couplé d'activation. Les actions afférentes sont de type cataleptique, hypothermie, diminution de la nociception, diminution de l'activité motrice..., identiques aux effets de la tétrade cannabique.

Les principaux effets toxicologiques répertoriés dans la littérature internationale sont :

- neurologiques et neuromusculaires (agitation, somnolence, vertiges, paresthésie...avec des cas plus fréquents de convulsion et quelques rares cas de rhabdomyolyse) ;
- cardiovasculaires (tachycardie/palpitation, hypertension, plus rarement bradycardie et hypotension et quelques douleurs dans la poitrine chez des personnes plutôt jeunes ou des infarctus du myocarde mais ces derniers cas, insuffisamment explorés, peuvent avoir d'autres causes que toxiques) ;
- psychiatriques (troubles psychotiques, paranoïa, bouffées anxieuses, amnésie, humeur dépressive en lien avec la survenue de schizophrénie discutée dans la littérature, cas d'agitation, irritabilité,

agressivité, des idées suicidaires et un cas d'auto-agression et phénomènes de tolérance/dépendance/signes de sevrage) ;

- néphrologiques : effets non attendus difficilement explicables (insuffisance rénale aiguë avec des dérivés cyclopropanes, élévation de créatinine, deux cas de dialyse) ;
- gastro-intestinaux (intoxication globale, nausées/vomissements... et un syndrome hyperémétique) ;
- oculaires (quelques cas de mydriase, hyperémie conjonctivale peu rapportée, un cas de myosis) ;
- métaboliques (hyperglycémies, hypokaliémies, leucocytoses, dépressions respiratoires) ;
- pulmonaires (un cas d'infiltration diffuse, des atteintes centrolobulaires diffuses...).

Reynald Le BOISSELIER poursuit. Les décès publiés (jusqu'en 2014) sont au nombre de 24 avec des « JWH » mais aussi quelques cas avec des cannabinoïdes de dernière génération (5F-PB22, 5F-ADB, NNEI, MAB-CHMINACA, ADB-PINACA...). Ces cas ont été classés comme morts subites, avec deux cas de troubles de rythme cardiaque sous-jacents et deux cas de suicide, qui interrogent sur le risque suicidaire augmenté.

Les données viennent surtout des Etats-Unis, la prévalence d'usage y étant élevée.

Une étude australienne chez 316 usagers corrobore un effet non recherché dans quasiment 75 % des cas (avec des troubles de coordination motrice, de tachycardie, de dissociations, des vertiges, de la paranoïa et psychoses plus souvent rapportés avec les substances qu'avec le cannabis).

Il présente d'autres données *in vitro* de cytotoxicité/génotoxicité, de tératogénicité. Aucun cas de grossesse exposée n'a été constaté. Des données commencent à apparaître chez l'Animal, qu'il conviendra de suivre.

Le potentiel de dépendance existe. Des études de discrimination chez la souris et chez le singe montrent une généralisation pour le delta9THC. Des cas de signes de sevrage chez l'Homme ont été rapportés, similaires à ceux rapportés avec le cannabis (céphalées, agitations, anxiété, insomnie...). Une étude récente fait état de 47 personnes se présentant en service de désintoxication pour demander un sevrage aux cannabinoïdes de synthèse. Le traitement est symptomatique, impliquant essentiellement des benzodiazépines.

Entre 2009 et 2015 en France, 27 cas d'utilisation et d'abus mettant en cause un cannabinoïde de synthèse ou un « *herbal mix* » connu pour en contenir habituellement, ont été recensés. Ce chiffre est en progression. Il s'agit essentiellement d'hommes, d'environ 25 ans.

S'agissant des enjeux de santé publique, d'importantes études aux Etats-Unis font état de 8 à 10 % de prévalence (taux en hausse). Les données européennes sont relativement limitées à cet égard. Une étude récente du baromètre de l'Inpes (devenu Santé publique France) montrerait une prévalence d'usage d'environ 2 % en France.

Par ailleurs, le contrôle national est très variable selon les pays, les réponses étant hétérogènes face à une problématique très complexe.

En France, il n'existe pas de médicament impliquant ces substances.

Pour conclure, il indique que :

- les substances sont très nombreuses, avec de nouvelles classes chimiques depuis 2013 malgré un classement générique ;
- les affinités pour les récepteurs centraux aux cannabinoïdes sont très élevés ;
- le nombre de cas en France augmente nettement, avec des produits dits de troisième génération (dérivés de noyaux indazole ou de noyaux indole avec un pont carboxylate ou carboxamide) ;
- l'utilisation est très préoccupante aux Etats-Unis et les saisies sont de plus en plus nombreuses en Europe ;
- les problèmes rapportés sont de plus en plus nombreux : troubles cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Nicolas AUTHIER note que la problématique d'exposition chez les adolescents perdure (4 % d'entre eux ont déjà expérimenté ces substances), que les molécules sont très hétérogènes en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamique, mais présentent des « effets indésirables » communs.

Jean-Michel DELILE demande s'il existe une définition simple de la structure chimique des cannabinoïdes, au-delà de la définition fonctionnelle. La réponse à cette question facilitera en effet le classement générique.

Reynald Le BOISSELIER confirme que la problématique du classement générique est prégnante. Les structures permettant d'activer les récepteurs centraux sont effectivement très nombreuses et variées et imposent de considérer plusieurs familles chimiques. Les indoles et indazoles se développent depuis 2013. Sporadiquement, les substances ayant des noyaux différents activent les récepteurs centraux et sont détournées de leur usage.

Michel MALLARET ajoute qu'outre les agonistes, d'autres mécanismes, comme les inhibiteurs de recapture, majorent le problème. En l'occurrence, ces agonistes complets ont un effet bien plus puissant que le $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol (THC) sur les récepteurs cannabinoïdes CB1, l'action exclusive sur les CB1 accroissant les risques cardiovasculaires comme paraissent le confirmer les premières études et les cas cliniques rapportés. Le problème est probablement sous-estimé.

Reynald Le BOISSELIER confirme ce point.

Nicolas AUTHIER pense que par comparaison avec la définition des opioïdes, la définition d'un cannabinoïde pourrait être : toute substance qui active le système cannabinoïdérique.

Michel MALLARET souligne que les risques - notamment cardiovasculaires - sont méconnus. En cas de classement, une information sur les dosages, sur les risques et sur l'usage dans la cigarette électronique serait nécessaire.

Jean-Michel DELILE indique que la Fédération française de d'Addictologie a organisé au ministère de la Santé une audition publique sur la réduction des risques et des dommages. Les nouveaux dispositifs (vaporisateurs, cigarettes électroniques...) réduisent certes le risque pulmonaire lié au tabac mais, les troubles psychiatriques (notamment psychotiques aigus) induits par les cannabinoïdes de synthèse utilisés dans les dispositifs électroniques se développent.

Fabrice OLIVET annonce qu'il votera contre l'avis proposé. Il signale qu'en Nouvelle-Zélande, une partie de ceux qui se présentent pour une désintoxication aux cannabinoïdes reçoit des prescriptions de benzodiazépines, dont les effets sont sous-estimés, et se retrouve fortement dépendante à ces dernières. Il indique que la dépendance au cannabis est aléatoire.

Reynald Le BOISSELIER fait remarquer que les benzodiazépines sont prescrites dans la phase aigüe de sevrage.

Fabrice OLIVET en convient tout en soulignant que l'on n'est jamais renseigné sur les suites du traitement. Par ailleurs, il déplore un biais concernant le cannabis, du fait de son caractère illicite. Il estime qu'il convient de relativiser les discours relatifs aux effets psychiatriques du cannabis au regard du nombre conséquent de consommateurs récréatifs.

Muriel GREGOIRE invite à distinguer le cannabis naturel des cannabinoïdes de synthèse. La plupart de ceux qui ont expérimenté les produits de synthèse les plus forts, n'en prend plus par peur des effets.

Marie-Anne LASSALLE précise qu'elle travaille avec des personnes qui sortent de prison, qui sont dans des centres d'hébergement d'urgence ou dans des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Elle fait ensuite part de son étonnement face aux chiffres. En effet, onze décès ont été recensés par overdose aux nouveaux produits de synthèse (NPS) contre 40 000 à 60 000 décès annuels du fait de l'alcool. Elle s'interroge sur les conséquences économiques et sociales du classement de ces produits comme stupéfiants. Elle affirme qu'il serait bien plus judicieux de consacrer des moyens aux soins, plutôt qu'à la répression. En outre, les nouveaux produits psychotropes de synthèse évoluant constamment, les patients sont difficiles à soigner. Ces produits font l'objet de travaux de marketing intenses et sont très aisés d'accès. Elle estime que la loi de 1970 sur la pénalisation du cannabis a eu des effets qui, en pratique, ne sont pas positifs.

Nicolas AUTHIER entend ces remarques et rappelle que l'avis de la Commission est sollicité sur un enjeu précis de santé publique.

Marie-Anne LASSALLE souligne que l'avis de la Commission influera sur les modalités de soins et de prise en charge des patients. Elle précise qu'elle préférerait soigner les intéressés immédiatement, et non après qu'ils aient été emprisonnés pour trafic de cannabis.

Nicolas AUTHIER souligne que si les décisions de l'ANSM ont un impact sur les consommateurs, il faut néanmoins distinguer ce qui relève de l'Agence de ce qui relève de la Justice.

Muriel GREGOIRE pense que l'interdiction du cannabis a pu contribuer au développement des cannabinoïdes de synthèse. Globalement en effet, les NPS imitent des produits illicites. Ces produits sont bien plus toxiques que le cannabis.

Nathalie RICHARD fait remarquer que l'inscription sur la liste de stupéfiants suppose une évaluation de la toxicité et permet également de communiquer sur la dangerosité des produits. La Commission a compétence sur la dangerosité des cannabinoïdes de synthèse.

Michel MALLARET confirme qu'il faut informer du fait que les cannabinoïdes de synthèse sont bien plus puissants et dangereux que le cannabis. Par ailleurs, le classement des cannabinoïdes de synthèse comme stupéfiants n'empêchera pas la prise en charge médicale.

Fabrice OLIVET déclare que ce sont précisément des arguments de santé publique qui s'opposent au classement systématique comme stupéfiants. A la suite du classement de certains cannabinoïdes de synthèse en effet, les substances qui seront mises sur le marché après un léger changement de composition seront quelquefois plus toxiques. Il ajoute que le caractère illicite du produit qu'un usager consomme change le rapport et l'accès de cet usager au système de soins. Contrairement à une personne alcoolique, le consommateur de substances illicites cherchera à se cacher jusqu'à ce que sa situation sanitaire ou ses comportements le révèlent aux soignants ou au système pénal.

Nicolas AUTHIER fait observer que de très nombreux patients sont dans un déni concernant leur alcoolisme et attendent extrêmement longtemps avant d'en parler à un médecin.

Fabrice OLIVET objecte que ces personnes sont bien moins nombreuses que les consommateurs de produits jugés illicites.

Jean-Michel DELILE déclare que l'accès aux soins pour les personnes dépendantes à l'héroïne est bien plus rapide que pour les personnes dépendantes à l'alcool.

Fabrice OLIVET relève qu'il n'existe pas d'études sur le nombre de consommateurs d'héroïne et de substances illicites en général précisément parce qu'elles sont illicites. Les enquêtes de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) sont réalisées par téléphone. L'auto-déclaration n'a pas de valeur scientifique dans le domaine des produits illicites.

Jean-Michel DELILE assure qu'il existe des publications de l'OFDT sur le nombre de personnes dépendantes à l'héroïne en France. Le délai entre l'installation de l'usage problématique de l'héroïne et l'accès aux soins est plus bref que pour l'alcool (deux à trois ans contre dix à vingt ans). A l'échelle internationale, 15 % des personnes dépendantes à l'alcool ont accès aux soins. En France, l'accès aux soins des personnes dépendantes à l'héroïne s'élèverait à 65 - 70 %.

Joëlle MICALLEF rappelle que ces molécules sont nées dans des laboratoires scientifiques cherchant à caractériser le système endocannabinoïde. Enfin, les sites Internet de vente de ces produits les promeuvent en affirmant qu'ils ne sont pas dangereux sous prétexte qu'ils ne sont pas classés sur la liste des stupéfiants.

Reynald Le BOISSELIER quitte la séance (en audioconférence).

Marie-Anne COURNÉ et l'évaluateur quittent la séance.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis.

*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 cannabinoïdes de synthèse en raison de leur toxicité (notamment avec des effets neurologiques et neuromusculaires, cardiovasculaires et psychiatriques),
Considérant l'augmentation du nombre de cas d'abus et de dépendance impliquant un cannabinoïde de synthèse en France,
Considérant la diffusion des cannabinoïdes de synthèse en France,
Considérant les cas de décès par mort subite,
Considérant l'absence d'usage médical identifié,*

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 11 voix pour et 2 voix contre², un avis favorable à l'inscription des familles chimiques suivantes sur la liste des stupéfiants :

- Indol-3-yl methanone ;
- Indazol-3-yl methanone ;
- Naphthoylpyrroles ou dérivés du pyrrole-3-yl(1-naphtyl) methanone ;
- Naphthylméthylindoles ou dérivés du indol-3-yl-(1-naphtyl) méthane ;
- Naphthylidèneindènes et Naphthylméthylindènes ou dérivés des 1-(1-naphthylméthylène) indène et 1-(1-naphthylméthyl) indène ;
- Cyclohexylphénols ou dérivés du 2-(3-hydroxycyclohexyl) phénol ;
- Dérivés du 3-carboxylate indole ;
- Dérivés du 3-carboxylate indazole ;
- Dérivés du 3-carboxamide indole ;
- Dérivés du 3-carboxamide indazole ;
- Carboxamide pyrrolo[3,2-c]pyridine ou dérivés du 3-carboxamide pyrrolo[3,2-c]pyridine ;
- Thiazolyl indole ou dérivés du 3-(4-thiazolyl) indole.

ainsi que des substances suivantes :

- 5F-AB-FUPPYCA (ou AZ-037) ;
- 5F-PCN (ou 5F-MN-21) ;
- A-836,339 ;
- AB-CHFUPPYCA (ou AB-CHMFUPPYCA) ;
- ADSB-FUB-187 ;
- CB-13 (ou CRA-13 ou SAB-378) ;
- EG-018 ;
- FUBIMINA (ou BIM-2201 ou BZ-2201 ou FTHJ) ;
- JTE-7-31 ;
- WIN 55,212-2.

Marie-Anne COURNÉ et l'évaluateur rejoignent la séance.

4.2. Evaluation 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))

4.2.1. Oxybate de sodium (Xyrem® 500 mg/ml, solution buvable) : Bilan du suivi d'addictovigilance (information) et demande de modification du circuit de distribution (avis)

Marie-Anne COURNÉ indique que le Xyrem® est une spécialité pharmaceutique indiquée dans la narcolepsie avec cataplexie chez l'adulte. Elle est commercialisée en France depuis octobre 2006, et fait l'objet d'un suivi d'addictovigilance depuis. Le plan de gestion des risques prévoit notamment une dispensation par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé, et qu'un dépositaire unique est chargé de sa distribution. Enfin, un registre permet le suivi des patients.

Françoise HARAMBURU, du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Bordeaux, intervient en visioconférence pour présenter un bilan du suivi d'addictovigilance de l'oxybate de sodium.

Françoise HARAMBURU précise que ce bilan a fait l'objet d'une présentation en janvier 2016 au Comité technique des CEIP. Cette spécialité pharmaceutique, présentée sous la forme d'une solution buvable (500 mg/ml), dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne (dans 33 pays). La posologie initiale correspond à 4,5 grammes en deux prises. La posologie maximale est de 9 grammes en deux prises, après augmentation progressive par paliers. Le service médical rendu est important et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure (IV). Cette spécialité est sur prescription restreinte

² 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Muriel GREGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Cédric MOREAU, André NGUYEN, et Dominique PEYRAT.

2 voix contre : Fabrice OLIVET et Marie-Anne LASSALLE.

avec prescription annuelle par un neurologue ou un médecin exerçant dans un centre du sommeil, le renouvellement étant possible par tout médecin. Elle est inscrite sur la liste des stupéfiants et sur la liste de rétrocession par les PUI.

Françoise HARAMBURU poursuit. Le plan de gestion des risques (PGR) européen comprenait une étude post-AMM sur 1 000 malades qui est toujours en cours.

Le suivi national instauré en 2006, à la fois en pharmacovigilance et en addictovigilance, comportait un centre d'approvisionnement unique ainsi qu'un registre des malades, des médecins et des pharmacies à usage intérieur. Ce dispositif de suivi national a été progressivement allégé. Les bilans mensuels puis trimestriels sont devenus annuels. Le suivi national de pharmacovigilance a été arrêté en octobre 2012.

Le plan de réduction des risques comportait l'établissement d'un carnet de suivi et la diffusion de documents d'information.

En novembre 2015, le laboratoire a demandé une modification du circuit de distribution.

Plus de 85 % des ventes mondiales concerne les Etats-Unis et le Canada. En France, la majorité des malades du registre reçoit le traitement dans le cadre de l'indication narcolepsie, mais pas toujours avec cataplexie. La posologie médiane prescrite est de 5,5 grammes par 24 heures. L'âge médian des malades est de 35 ans. Deux cent cinquante neurologues sont des prescripteurs initiaux et 402 pharmacies ont délivré au moins une fois ce médicament. Jusqu'en 2015, aucun cas probant d'addictovigilance n'a été enregistré.

En 2015, un adolescent a acheté un flacon étiqueté Xyrem® sur Internet (sans que l'authenticité de la spécialité pharmaceutique ne soit établie). Après plusieurs prises sur deux jours, il a perdu brièvement connaissance. L'examen neurologique réalisé aux urgences était normal. Les prélèvements effectués se sont avérés positifs pour le cannabis et négatif pour la cocaïne, les opiacées et les benzodiazépines. La concentration d'oxybate de sodium correspondait à 85 mg/L de sang et 335 mg/L dans les urines. Le flacon, dosé à 420 mg sous forme sodique, n'a pas fait l'objet d'une analyse.

En France, la spécialité GAMMA OH®, traitement adjuvant anesthésique utilisé sous forme injectable classé sur la liste I, contient également de l'oxybate de sodium. Seule la forme orale d'oxybate de sodium est classée en tant que stupéfiant. Une spécialité par voie orale avec d'autres indications, est également disponible en Allemagne, en Autriche et en Italie.

La littérature ne fait état d'aucun détournement de la spécialité Xyrem®.

Le laboratoire propose que le médecin remette son ordonnance au malade, celle-ci étant assortie d'un document d'information à l'adresse du pharmacien de ville. Celui-ci adresserait sa commande à un dépositaire unique. Le produit, accompagné d'informations, serait retourné sous la forme d'un colis banalisé à la pharmacie d'officine sous 24 à 48 heures.

En conclusion, le rapporteur propose l'arrêt du suivi national. En effet, à l'issue de dix ans de commercialisation, aucun signal n'a été enregistré, à l'exception de l'achat sur Internet en 2015. Les malades traités sont peu nombreux. Le rapporteur propose également la poursuite de la surveillance des ventes, ainsi que le maintien du circuit de délivrance en pharmacie hospitalière, une communication à l'égard des prescripteurs et une mise à jour du PGR sur le site de l'ANSM.

Le Comité technique des CEIP (janvier 2016) est favorable à l'arrêt du suivi national d'addictovigilance, mais souhaite un bilan à deux ans dans le cadre d'une enquête officielle ainsi que le maintien du registre et des conditions de prescription et de délivrance.

Postérieurement à la réunion du Comité en janvier 2016, le laboratoire a sollicité des prescripteurs pour qu'ils envoient des justifications au sujet de cette demande. Trois prescripteurs ont souligné la difficulté des malades à se rendre dans une PUI. Ceux-ci ont des liens d'intérêts importants avec ce laboratoire, qui peuvent être consultés sur la base Transparence. En revanche, il n'existe aucune remontée de patients se plaignant d'un accès difficile au produit. Il paraît indispensable que les patients, les médecins, les pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens de ville disposent de la liste des pharmacies autorisées à rétrocéder les médicaments.

Luc de HARO demande si les neurologues jugent le produit efficace.

Françoise HARAMBURU pense qu'il est moins anxiogène que les dérivés amphétamiques, mais l'ASMR est mineure.

Muriel GREGOIRE rappelle que l'utilisation détournée du GHB est large. La tolérance est relativement importante. Le mécanisme d'action du produit sur les récepteurs explique qu'il induise une réelle dépendance.

Françoise HARAMBURU précise qu'aucun problème de tolérance ni de sevrage n'a été signalé pour les patients traités pour la narcolepsie dans le cadre du suivi national. Deux cas seulement d'éventuels tentatives de détournement ont été identifiés et rapidement résolus : pour un patient sous buprénorphine haut dosage, le laboratoire a recontacté le neurologue après avoir reçu la fiche d'enregistrement afin de prévoir une diminution puis un arrêt du médicament ; un autre patient avait demandé à son médecin traitant d'augmenter la dose prescrite, le pharmacien a joint le médecin et le problème a été résolu.

Nicolas AUTHIER souligne que les conditions d'usage ont également un impact sur le risque de basculement dans une utilisation abusive et d'addiction vis-à-vis du médicament.

Maryse LAPEYRE-MESTRE note que 85 % de l'utilisation du produit concerne l'Amérique du Nord. Elle souhaite savoir si un certain nombre de patients n'a pas accès au médicament en Europe.

Françoise HARAMBURU répond que la prescription n'est pas restreinte aux Etats-Unis, contrairement aux dispositions prévues par l'AMM européenne. En outre, en Amérique du Nord elle n'est pas réservée aux spécialistes. Par ailleurs, il est possible que la narcolepsie soit sous-diagnostiquée en France où il n'y a pas toujours de centre du sommeil proche des patients. Le délai moyen de diagnostic est de huit ans après les premiers signes.

Maryse LAPEYRE-MESTRE s'enquiert de l'origine du Xyrem® acheté par l'adolescent sur Internet.

Françoise HARAMBURU répond qu'aucune donnée analytique n'a été transmise. Au plan international, la spécialité fait l'objet d'un strict contrôle. La spécialité Xyrem® commercialisée en France est fabriquée aux Etats-Unis. Un envoi centralisé vers la Grande-Bretagne, d'où sont réexpédiées les commandes nécessaires à chaque pays de l'Union européenne. Les risques liés au circuit de distribution sont donc minimes, même si celui de fuite de la spécialité originelle vers un circuit clandestin ne peut être totalement écarté.

Muriel GREGOIRE signale que les usagers de GHB ont facilement accès à la gammabutyrolactone (GBL) sur Internet.

Cédrick MOREAU demande si un transfert d'usage du Rohypnol® sur celui du Xyrem® a été observé dans le cas des indications liées à une narcolepsie.

Françoise HARAMBURU répond par la négative.

Michel MALLARET demande si la difficulté d'accès concerne le produit ou les centres du sommeil.

Françoise HARAMBURU estime que le nombre de centres du sommeil est insuffisant. L'accès à un centre de diagnostic peut donc être problématique et tardif.

Un évaluateur présente le circuit de distribution du Xyrem®. Un flacon correspond à 20 jours de traitement et dix jours pour la posologie maximale. Les mesures de limitation du risque sont principalement des conditions de prescription et de délivrance restreintes. La prescription se fait sur ordonnance sécurisée et limitée à 28 jours, ce qui nécessite une nouvelle prescription tous les mois. La prescription annuelle relève d'un spécialiste. Le renouvellement n'est pas restreint. La délivrance a lieu dans les PUI autorisées à rétrocéder. Le centre coordinateur, qui gère chaque étape de la prescription et de la délivrance, tient le registre des patients, des médecins et des pharmaciens, ce qui permet un suivi en temps réel. Le registre est alimenté par les fiches des carnets de suivi des patients. Ces informations portent sur la primo-prescription, la délivrance annuelle et le premier renouvellement ainsi que l'utilisation du médicament par le patient, l'historique du traitement et son arrêt définitif. Les fiches, complétées par le médecin et le pharmacien, sont adressées au centre coordinateur. Par ailleurs, une permanence téléphonique de l'information médicale et un programme d'information des médecins, des pharmaciens et des patients ont été mis en place par le laboratoire dans le cadre du PGR.

Le pharmacien de PUI passe une commande auprès du dépositaire unique. Toute commande supérieure à 30 flacons fait l'objet d'un accord préalable du laboratoire titulaire de l'AMM. Un stockage au niveau de la PUI est donc possible. La commande est expédiée sous 24 heures par un transporteur ayant obtenu l'agrément du dépositaire sous la forme d'une livraison suivie. Au 31 octobre 2015, 402 PUI sur 778 ont délivré le produit au moins une fois.

Le laboratoire propose que le médecin puisse désormais remettre au patient une ordonnance et un document d'information pour le pharmacien de ville. Celui-ci comprendrait les coordonnées du dépositaire unique, auquel le pharmacien passerait directement sa commande par fax, en y masquant l'identité du patient.

L'évaluateur poursuit sa présentation. Les commandes seraient limitées à trois boîtes, ce qui correspond à un mois de traitement à la posologie maximale. Cela impliquerait l'absence de stock en officine. La commande, assortie d'une note d'information pour le pharmacien, serait expédiée en colis banalisé sous un délai de 24 à 48 heures.

En conclusion, la question posée est la suivante : « Considérant la demande du laboratoire de mettre la spécialité Xyrem® à disposition dans les pharmacies de ville, les données du suivi d'addictovigilance dans les conditions actuelles de prescription, de délivrance, de distribution et d'utilisation, et considérant le risque d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné de la spécialité, êtes-vous favorable à la modification du circuit de distribution de la spécialité, c'est-à-dire une dispensation par les pharmacies de ville ? »

Maryse LAPEYRE-MESTRE s'étonne qu'un médicament stupéfiant puisse être adressé dans un colis banalisé et qu'un envoi aux pharmacies de ville puisse être considéré comme plus approprié.

L'évaluateur explique que l'envoi aux PUI est actuellement effectué par fret et non par voie postale.

Marie-Anne COURNÉ ajoute que la PUI ne peut pas adresser directement le médicament aux patients. Ce sont les pharmacies qui dispensent le produit.

Nicolas AUTHIER souligne que la décision de la Commission aura un impact sur les conditions de délivrance du produit.

Cédrick MOREAU demande s'il existe des exemples de médicaments dont la délivrance a d'abord été confiée aux PUI avant d'être admise dans les pharmacies de ville, ceci dans des conditions identiques.

Marie-Anne COURNÉ répond que le Xyrem® représenterait un cas unique. Le circuit actuel est spécifique à ce produit. Aux Etats-Unis, le traitement est directement adressé aux patients.

Cédrick MOREAU suppose que l'évolution proposée par le laboratoire demanderait un important travail d'information auprès des officines.

Nathalie RICHARD le confirme. Elle précise que le suivi national du médicament serait maintenu.

Luc de HARO demande si les pharmacies auraient l'obligation de délivrer cette spécialité.

Marie-Anne COURNÉ explique que la spécialité ne serait plus inscrite sur la liste des médicaments de rétrocession.

Nicolas AUTHIER rappelle que, selon les dispositions légales, un pharmacien ne peut pas refuser la délivrance d'un médicament, sauf si l'état du patient n'est pas compatible avec la prise de ce produit.

Dominique PEYRAT demande si le médecin prescripteur précisera le nom de la pharmacie de ville.

Marie-Anne COURNÉ répond que cela ne constitue pas une obligation. Elle précise par ailleurs que la PUI n'interviendrait plus dans la délivrance du produit. Le pharmacien d'officine passerait commande auprès du dépositaire.

Nicolas AUTHIER rappelle que la Commission doit se demander si le changement des conditions de délivrance peut induire un risque supplémentaire, s'agissant d'un médicament présentant un potentiel d'abus non négligeable. Par ailleurs, il convient de s'interroger sur l'impact d'un tel changement sur l'accès au médicament pour les patients.

André NGUYEN n'a aucune crainte quant aux conditions de sécurité de la délivrance des médicaments dans les pharmacies. Celles-ci disposent de zones sécurisées. Elles savent traiter l'envoi de fax aux laboratoires. La circulation de l'information est satisfaisante.

Michel MALLARET note que le rapporteur ne semble pas très favorable à la demande du laboratoire, qui n'a pas été requise par les médecins et les patients. Le cas échéant, celle-ci justifierait un suivi.

Marie-Anne COURNÉ répond que la demande du laboratoire n'est pas très étayée. Après le passage en Comité technique, le laboratoire a adressé des courriers émanant de trois spécialistes du sommeil. Ceux-ci soulignaient que la dispensation en PUI pouvait être difficile pour les patients narcoleptiques.

Nathalie RICHARD précise que l'Agence a seulement reçu quelques retours de patients à ce sujet.

Fabrice OLIVET pense que les retours émanent généralement d'associations de patients.

Marie-Anne COURNÉ objecte que l'Agence reçoit aussi des courriers individuels. Tel a été le cas lors de la modification des conditions de prescription du Rivotril®.

Joëlle MICALLEF précise qu'il existe une association de patients atteints de narcolepsie. De façon générale, les patients atteints de maladies rares sont fortement mobilisés dans les actions permettant de favoriser l'accès aux soins.

Michel MALLARET ajoute que les centres de pharmacovigilance sont experts référents bénévoles pour l'association Maladies Rares Info Services.

Nicolas AUTHIER note que les patients n'ont pas été interrogés et n'ont pas fourni leur point de vue sur la demande du laboratoire.

Nathalie RICHARD souligne que l'accès à ce médicament en médecine de ville serait comparable au mode d'accès à d'autres médicaments stupéfiants ou de produits utilisés pour traiter la narcolepsie.

Nicolas AUTHIER rappelle que les horaires d'ouverture des pharmacies et des PUI sont différents.

Muriel GREGOIRE demande si le renouvellement des médicaments est confié aux spécialistes ou aux médecins généralistes.

L'évaluateur répond que le renouvellement sera fait par le médecin de ville.

Françoise HARAMBURU quitte la séance en visioconférence.

L'évaluateur et Marie-Anne COURNÉ quittent la salle.

Marie-Anne LASSALLE demande si la modification du mode de délivrance du Xyrem® deviendrait définitive.

Nathalie RICHARD confirme qu'elle serait définitive, à moins que des remontées ne fassent état d'une sécurité insuffisante dans la délivrance de la spécialité.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis.

*Considérant la demande du Laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mettre la spécialité Xyrem® à disposition dans les pharmacies de ville,
Considérant les données du suivi d'addictovigilance dans les conditions actuelles de prescription, de délivrance, de distribution et d'utilisation,
Considérant le risque d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné de la spécialité,*

la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 10 voix pour et 3 voix contre³, un avis favorable à la modification du circuit de distribution de la spécialité Xyrem® : dispensation par les officines de ville dans des conditions à définir et sous réserve que le suivi national d'addictovigilance soit maintenu, afin d'améliorer son accès par les patients.

4.2.2. Présentation des résultats des enquêtes OPPIDUM ET OPEMA 2015 (information)

Elisabeth FRAUGER du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille, présente, en audioconférence, les résultats des enquêtes OPPIDUM (Observation des Produits

³ 10 voix pour : Nicolas AUTHIER, Luc DE HARO, Jean-Michel DELILE, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Cédric MOREAU, André NGUYEN, Fabrice OLIVET et Dominique PEYRAT

3 voix contre : Muriel GREGOIRE, Maryse LAPEYRE-MESTRE et Joëlle MICALLEF

Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire).

Elisabeth FRAUGER indique que ces dispositifs sont des études de pharmaco-épidémiologie nationales et multicentriques, menées chaque année auprès de patients dépendants. L'enquête OPPIDUM, est réalisée dans des structures sanitaires spécialisées dans la prise en charge des addictions et l'enquête OPEMA, en médecine ambulatoire. Il s'agit d'améliorer les connaissances sur les caractéristiques des patients présentant un abus ou une dépendance à une substance psychoactive (SPA) ou sous traitement de substitution opiacé (TSO). Elles permettent aussi l'évaluation du niveau d'exposition et les modalités d'usage de l'ensemble des substances psychoactives consommées.

Etude OPPIDUM

En 2015, plus de 5 000 sujets ont été inclus dans l'enquête par 175 centres répartis dans 22 régions et 63 départements. Les principaux centres ayant participé à l'étude sont les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), ainsi que des unités de consultation, des unités de soins en milieu carcéral et des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD).

Ce dispositif de surveillance et de veille sanitaire, mis en œuvre en 1990 et à l'échelle nationale depuis 1995, rassemble des observations relatives à plus de 75 000 sujets. Il décrit plus 150 000 modalités de consommation de substances psychoactives.

Ce dispositif permet notamment de dégager des tendances sur les caractéristiques socioéconomiques et les modalités de consommation, de contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et des modes d'obtention, de décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques et de mettre en évidence des signaux.

Les caractéristiques socioéconomiques des sujets en 2015 sont stables : âge moyen de 36 ans, 23 % des sujets présentent une dépendance alcoolique et 16 % ont consommé au moins une substance psychoactive par voie nasale, 8 % par voie intraveineuse et 7 % par voie inhalée hors cannabis.

En 2015, 65 % des substances psychoactives consommées sont des médicaments.

Concernant les substances injectées, 42 % sont des médicaments. On constate une augmentation de la part des médicaments opiacés et une baisse de celle de la buprénorphine depuis quelques années. En 2015, la SPA la plus injectée est la cocaïne, suivie par l'héroïne, la morphine et la buprénorphine.

Concernant la voie nasale, 17% des SPA sniffées sont des médicaments. La première substance sniffée est l'héroïne, suivie par la cocaïne, la buprénorphine, des amphétamines et d'autres produits.

En ce qui concerne les autres voies d'administration, dix produits ont été consommés par parachute.

S'agissant des substances psychoactives non médicamenteuses, la consommation de cannabis augmente. Elle concerne 43 % des sujets, dont les deux tiers en consomment quotidiennement.

12 % des sujets sont des consommateurs de cocaïne-crack. La cocaïne est consommée quotidiennement dans 12 % des cas et 60 % des sujets l'ont sniffé, 28 % inhalé et 27 % injecté (un sujet peut recourir à plusieurs voies d'administration différentes).

11 % sont des consommateurs d'héroïne. La prise d'héroïne est quotidienne dans 27 % des cas et elle est injectée dans 20 % des cas, sniffée dans 67 % des cas et inhalée dans 22 % des cas.

La part des patients sous protocole de substitution aux opiacées reste stable (77 %, 2655 usagers). Il s'agit majoritairement de la méthadone (68 %), puis de la buprénorphine haut dosage (BHD) (27 %, 1094 usagers) et de la Suboxone® (4 %). Le Skénan® est rapporté dans 22 cas (0,6 %).

Concernant la BHD, la part de générique est stable (39 %). La consommation relève d'un protocole médical dans 95 % des cas pour Subutex® et quasiment 100 % pour les médicaments génériques.

Dans le cadre du protocole BHD, on constate une augmentation de l'utilisation de la voie orale passant de 89 % en 2014 à 94 % en 2015. La voie intraveineuse (IV) a baissé de 13 % à 7 %. Depuis 2013, l'obtention illégale a diminué (13 % versus 10 %).

En 2015, 25 % des sujets ont également consommé des benzodiazépines, 5 % de l'héroïne, 1 % de la morphine et 9 % de la cocaïne.

La dose consommée est plus élevée avec Subutex® (10,2 mg/j) qu'avec les génériques (7,5 mg/j). La proportion d'utilisation de la voie orale est moins élevée parmi les consommateurs de Subutex® (91% versus

98%) et l'utilisation de la voie IV est plus élevée parmi les consommateurs traités par Subutex® (10 % versus 2%). A noter pour le Subutex® que la voie injectée a diminué passant de 20 % en 2014 à 10 % en 2015.

Elisabeth FRAUGER poursuit. L'obtention illégale de Subutex® est deux fois plus fréquente que celle des génériques (12 % vs 6 %).

Cent cinquante-cinq sujets ont consommé de la suboxone, dont cinq cas de consommation par voie nasale, un cas par voie IV, et trois cas d'obtention illégale.

Pour la méthadone, on observe depuis plusieurs années une augmentation de la part de la forme gélule (49,5 % des sujets) par rapport à la forme sirop (48,2 %). Dans 99 % des cas, la méthadone est utilisée sous protocole médical. L'obtention illégale de la méthadone a progressé passant de 6 % en 2013 à 7 % en 2014 puis 8 % en 2015 parmi les consommateurs de méthadone dans le cadre d'un protocole. En 2015, 15 % des sujets ont également consommé de l'héroïne, 3 % de la morphine et 11 % de la cocaïne. La voie orale est majoritairement utilisée. Quatre cas d'injection, quatre cas d'utilisation par voie nasale et un cas d'inhalation sont également signalés.

Le taux d'obtention illégale de la forme gélule a atteint en 2015 un niveau comparable à celui de la forme sirop (respectivement 7 % et 9 %). 10 % des sujets ayant consommé de la méthadone gélule avaient aussi consommé de l'héroïne et 2 % de la morphine.

Concernant l'ensemble des médicaments, 15 % des sujets ayant participé à OPPIDUM ont obtenu au moins un médicament illégalement. Les dix médicaments ayant la plus grande part d'obtention illégale en 2015 sont la kétamine (100 %), le clonazépam (77 %), la morphine (72 %), le méthylphénidate (55 %), le trihexyphénidyle (50 %), le bromazépam (26 %), l'oxazépam (21 %), le diazépam (20 %), l'alprazolam (18 %) et le tramadol (17%).

Concernant les benzodiazépines (BZD) et apparentés la part des consommateurs reste stable depuis plusieurs années (20% des sujets). Une augmentation de la part du diazépam et de l'oxazépam est observée depuis quelques années. Le clonazépam est la 11^{ème} benzodiazépine la plus consommée et reste celle avec les indicateurs de détournement les plus importants (Dose > AMM, consommation dans le cadre d'un abus ou d'une dépendance, souffrance à l'arrêt, obtention illégale et prise d'alcool concomitant), néanmoins il faut rester prudent sur cette interprétation au vu des faibles effectifs. On peut remarquer que l'oxazépam a de plus en plus d'indicateurs de détournement importants par rapport aux autres BZD, que le zolpidem est la BZD ayant les indicateurs les plus importants pour la dose supérieure à l'AMM et l'alprazolam pour la notion de souffrance à l'arrêt.

Concernant les analgésiques opioïdes, alors que depuis 2008 on observait une augmentation progressive de la proportion de consommateurs, en 2015 on observe une diminution (3,8% en 2013, 4,7% en 2014 et 4% en 2015). Il s'agit majoritairement de la morphine, consommée par 138 sujets en 2015. 75 % l'ont utilisée par voie intraveineuse dans un contexte d'abus et dépendance et l'ont obtenu illégalement. L'héroïne était consommée en parallèle dans 12 % des cas et la méthadone dans 61 % des cas.

D'autres médicaments opioïdes ont été consommés par les sujets ayant participé à l'enquête. Parmi les 24 consommateurs de tramadol, 10 l'ont consommé dans un contexte d'abus et dépendance et 4 l'ont obtenu illégalement.

Parmi les 20 sujets ayant consommé de la codéine, 16 l'ont consommé dans un contexte d'abus et dépendance, 2 l'ont obtenu illégalement et 6 l'ont consommé à une dose supérieure aux recommandations de l'AMM.

Parmi les 7 consommateurs d'oxycodone, 4 l'ont consommé dans un contexte de dépendance.

Parmi les 6 sujets consommateurs de fentanyl, 5 l'ont consommé dans un contexte d'abus et de dépendance et 1 l'a obtenu par don.

L'enquête OPPIDUM permet aussi de décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques : outre les 121 CSAPA (3872 sujets inclus), 12 CAARUD ont participé à l'enquête (162 sujets inclus), et 13 unités en milieu carcéral (205 sujets inclus).

L'utilisation de la voie IV la semaine précédant l'enquête est nettement plus importante en CAARUD par rapport aux CSAPA et milieu carcéral (6% des usagers en CSAPA, 46% en CAARUD et 7% en milieu carcéral). En revanche, la proportion d'utilisateurs de la voie nasale est similaire en CAARUD et en milieu carcéral (13% des usagers en CSAPA, 30% en CAARUD et 27% en milieu carcéral).

A noter que 25% des sujets inclus en CAARUD sont consommateurs de morphine (versus 2% en CSAPA) et que 32% des sujets inclus en CAARUD sont consommateurs de méthadone. L'amphétamine (11% des sujets) et le LSD (7%) font parties des 10 produits les plus consommées par les sujets inclus en CAARUD. Enfin, une forte prévalence d'usage du cannabis en milieu carcéral (67%).

Elisabeth FRAUGER poursuit sa présentation. Le dispositif OPPIDUM permet de mettre en évidence des signaux d'abus sur des médicaments tels que le méthylphénidate, la kétamine, la prégabaline, le trihexyphénydyle ou la quétiapine. La consommation de méthylphénidate, surtout constatée en région PACA, s'est étendue à d'autres départements. Parmi les 29 sujets (de 10 régions différentes), 12 l'ont injectée. 16 l'ont obtenu illégalement, 15 l'ont consommé dans un contexte d'abus et de dépendance.

Parmi les 23 consommateurs de kétamine, 2 l'ont injectée.

Parmi les 9 consommateurs de prégabaline, 3 l'ont consommée dans un contexte d'abus et de dépendance et 2 l'ont obtenu illégalement.

Sur les 18 consommateurs de trihexyphénydyle, 10 proviennent de l'île de la Réunion. Douze sujets l'ont consommé dans un contexte d'abus et dépendance et 10 l'ont obtenu illégalement.

Parmi les 40 consommateurs de quétiapine, 2 l'ont consommé dans un contexte d'abus et dépendance et 2 l'ont obtenu illégalement.

En 2015, 167 sujets (3,3% des sujets) ont consommé au moins une drogue de synthèse dont 20 ont consommé un Nouveau Produit de Synthèse (NPS). Les niveaux de consommation d'ecstasy et d'amphétamine sont comparables. 156 sujets ont consommé des phénéthylamines. A noter parmi les consommateurs de MDMA, 7 l'ont injecté et 8 en consomment quotidiennement. Parmi les consommateurs d'amphétamines, 9 l'ont injecté et 3 en consomment quotidiennement.

L'enquête OPPIDUM permet de mettre en évidence des disparités géographiques : Neuf centres d'Outre-Mer ont inclus 258 sujets. En Pacifique Sud, les sujets sont plus jeunes et consomment essentiellement du cannabis (93 %) et la consommation de méthamphétamine est surreprésentée (3 % des sujets). Dans la région Antilles-Guyane, 19 % des sujets sont consommateurs de crack. A La Réunion, la prévalence d'usage du trihexyphénydyle et du clonazépam est importante. L'obtention illégale est ici plus importante qu'en métropole.

Enquête OPEMA

1 040 sujets ont été inclus dans l'enquête par 86 médecins généralistes : l'âge moyen est de 41 ans, 28 % sont des femmes, 26 % sont des chômeurs, 10 % ont utilisé la voie nasale dans le mois passé, 6 % la voie IV et 2 % la voie inhalée.

Un tiers des sujets présentent un état buccodentaire négligé.

Parmi les sujets inclus, 51% ont une vaccination complète contre le virus de l'hépatite B-VHB versus 30% qui ne l'ont pas complétée, 15% ont une sérologie positive au virus de l'hépatite C-VHC (26% des médecins ne connaissent pas le statut sérologique) et 2% sont séropositifs au VIH (21% des médecins ne connaissent pas le statut sérologique).

Les principaux troubles somatiques des patients sont l'hypertension, la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), le diabète et les troubles du sommeil.

La moitié des sujets présente une comorbidité psychiatrique, 32 % souffrent de troubles anxieux et dépressifs, 11 % de troubles de la personnalité et 5 % de troubles psychotiques.

Concernant les consommations, 27 % des sujets consomment des benzodiazépines (principalement l'oxazépam, le bromazépam et l'alprazolam), 10 % des antidépresseurs et 4 % utilisent des antipsychotiques. Ils consomment également des médicaments de substitution aux opiacés (hors TSO) : 80 % des sujets sont consommateurs de médicaments de substitution aux opiacés sous protocole, dont la BHD (53 %), la méthadone (42 %) et Suboxone® (4 %).

Parmi les consommateurs de BHD, la part du princeps est de 65 % et des génériques de 35 %. La dose moyenne de BHD est d'environ 8,6 mg/jour, essentiellement par voie orale mais également dans 8 % des cas par voie nasale, 4 % par voie intraveineuse et 1 cas par voie inhalée. L'obtention illégale concerne 2 % des sujets.

Parmi les consommateurs de méthadone, la part de la forme gélule est de 55 % et de la forme sirop de 45 %. La dose moyenne de méthadone est de 62,9 mg/jour. Elle est essentiellement consommée par voie orale (1 cas par voie nasale). L'obtention illégale concerne huit sujets.

Par ailleurs, 33 patients ont consommé de la Suboxone®, uniquement par voie orale et aucun ne l'a obtenu illégalement.

Concernant la consommation d'antalgiques de palier II et III, le tramadol occupe une position prédominante (16 sujets), suivi par la morphine (14) et la codéine (11).

Concernant les voies d'administration, parmi les médicaments consommés par voie nasale (38) et par voie intraveineuse (23), on retrouve essentiellement la BHD (35 et 18 respectivement).

Elisabeth FRAUGER poursuit sa présentation. En ce qui concerne les substances non médicamenteuses, l'enquête montre une augmentation de la consommation de cannabis (20 %), quotidienne dans 47 % des cas. 5 % des sujets sont consommateurs de cocaïne, dont 68 % par voie nasale, 34 % par voie IV et 27 % par voie inhalée. La consommation d'héroïne concerne 5 % des sujets dont 81% par voie nasale, 19% par voie IV et 11% par voie inhalée.

La comparaison des données des enquêtes OPPIDUM et OPEMA montre que les sujets dans l'enquête OPEMA, conduite en médecine générale, sont plus âgés (41,3 vs 36,5 ans).

La part d'usagers par voie IV dans OPEMA tend à se rapprocher de celle observée dans OPPIDUM (6% vs 8%). L'utilisation de la voie nasale et de la voie inhalée reste bien inférieure (respectivement 6% et 2% dans OPEMA vs 16% et 7% dans OPPIDUM).

Ils consomment moins de substances psychoactives non médicamenteuses telles que le cannabis, l'héroïne et la cocaïne.

Les sujets inclus dans OPEMA sont légèrement plus nombreux à être substitués par TSO (80% vs 77 % dans OPPIDUM), avec une répartition différente : 53% sous BHD dans OPEMA vs 27% dans OPPIDUM, 42% sous méthadone vs 68%. Ils sont plus âgés dans OPEMA, utilisant moins la voie IV et on trouve moins d'obtention illégale. La consommation associée d'héroïne concerne 15 % des sujets, contre 20 % dans l'enquête OPPIDUM.

Ces deux enquêtes sont complémentaires et permettent de constituer un système d'alerte et de veille sanitaire efficace sur l'utilisation et le détournement substances psychoactives. Elles servent également à documenter les nouveaux comportements à risques.

Muriel GREGOIRE s'interroge sur la proportion des sujets injecteurs dans le questionnaire, qu'elle estime supérieure à 6 % dans les CSAPA.

Elisabeth FRAUGER précise que l'enquête OPPIDUM présente une photographie sur les pratiques de consommation sur une semaine. De plus ce sont surtout des CSAPA qui participent à cette étude. En CAARUD, 46 % des sujets ont injecté un produit la semaine précédant l'enquête.

Muriel GREGOIRE rappelle que les CAARUD ne dispensent pas de traitement. Un questionnaire diffusé il y a quelques années au sein du centre dans lequel elle travaille a permis le recueil d'une centaine de réponses et plus de 30 % des personnes interrogées avaient recours à l'injection.

Nicolas AUTHIER s'interroge sur la baisse importante de la consommation de buprénorphine par voie intraveineuse, de 13 % à 7 % en 2015.

Elisabeth FRAUGER indique que les centres participant à l'enquête peuvent varier d'une année à l'autre. Toutefois, cette diminution est également observée parmi les centres ayant participé les 3 années consécutives, de ce fait il s'agit d'un fait marquant. Pour le Subutex®, le taux a diminué de 20 % à 10 %.

Muriel GREGOIRE constate une hausse des prescriptions de méthadone. Celle-ci joue peut-être un rôle dans cette évolution.

Dominique PEYRAT note une différence de posologie entre le Subutex® et les médicaments génériques. Celle-ci correspond à 10 mg milligrammes dans le premier cas et 7,5 mg dans le second cas. Les patients sous Subutex® procèdent probablement à un stockage et à la revente des produits.

Nicolas AUTHIER ajoute que les dosages unitaires des produits génériques sont plus variés. Cette forme est sans doute plus utilisée pour les sevrages, associée à une diminution des posologies.

Marie-Anne LASSALLE indique que les médicaments génériques sont plus facilement biodisponibles sous la forme sublinguale que le Subutex®. La vitesse d'absorption du médicament est différente.

Nicolas AUTHIER objecte que la vitesse d'absorption et la biodisponibilité sont deux notions distinctes.

Marie-Anne LASSALLE précise qu'il est difficile de conserver un médicament huit minutes sous la langue.

Muriel GREGOIRE souhaite la généralisation du dépistage du VHC au-delà des CSAPA.

Cédric MOREAU indique que l'état veineux des patients suivis en ville constitue un frein au dépistage de l'hépatite C. En outre, leur moyenne d'âge est plus élevée dans l'enquête OPEMA. Toutefois, les souhaits de dépistage des patients devraient augmenter avec la mise en œuvre de nouveaux traitements antiviraux.

Jean-Michel DELILE ajoute que le ministère de la Santé a annoncé le 25 mai l'accès universel aux nouveaux traitements. Un rapport devrait être publié à la mi-septembre. La généralisation du dépistage constituera un enjeu majeur pour les populations sous-repérées. Celui-ci concernera notamment les patients très jeunes, les personnes en situation de marginalité et les anciens injecteurs, qui ne font plus partie du milieu de la toxicomanie. Le lancement d'une campagne pourra renforcer leur motivation.

En ce qui concerne la prévalence d'usage des substances psychoactives (SPA), il estime qu'il n'est guère pertinent d'associer dans la présentation des médicaments destinés à traiter une addiction, des produits utilisés hors du champ de la médecine et des substances consommées dans les deux cas.

Elisabeth FRAUGER répond que la présentation pourra être affinée et centrée sur les médicaments présentant au moins un indicateur d'abus ou de détournement.

Joëlle MICALLEF n'est pas certaine que l'enquête OPEMA soit reconduite, contrairement à l'étude annuelle OPPIDUM.

Nathalie RICHARD indique que, selon le Conseil scientifique de l'Agence, cette enquête doit être reconduite tous les ans. Toutefois, la mise à jour du questionnaire paraît nécessaire.

Marie-Anne COURNÉ ajoute que le gel budgétaire de l'Agence en cours d'année imposera de renforcer l'argumentaire sur la conduite des différentes études.

Nicolas AUTHIER suggère que ces études soient également axées sur des problématiques plus spécifiques, notamment sur la médecine de ville.

Dominique PEYRAT rappelle que des négociations conventionnelles sur la médecine libérale sont en cours. Il serait souhaitable que le Collège de médecine générale mette l'accent sur les critères de santé publique afin de favoriser la participation des médecins libéraux aux enquêtes. Cette proposition devra être soutenue et relayée par d'autres organismes.

Michel MALLARET indique que dans l'attente de ces évolutions, il est indispensable de maintenir la fréquence annuelle de l'enquête OPEMA.

Fabrice OLIVET souligne tout l'intérêt de la réalisation d'enquêtes auprès des médecins généralistes. Celles-ci permettent d'obtenir des éléments d'information sur les consommations cachées de produits illicites, notamment celle de cannabis.

Cédric MOREAU constate une hausse de l'utilisation de tramadol au sein de la population générale, pour un autre usage qu'à des fins antalgiques.

Muriel GREGOIRE observe que certains sujets consultant dans les centres rencontrent des difficultés de dépendance à l'oxycodone.

Nathalie RICHARD précise qu'une enquête de pharmacovigilance sur le tramadol est en cours. Cette substance fait l'objet d'une surveillance étroite.

Michel MALLARET invite à encourager les médecins à notifier ces cas.

Nicolas AUTHIER souhaite qu'une réunion soit consacrée aux antalgiques en 2017.

5. Questions diverses (Information)

Aucune question diverse n'étant soulevée, le Président clôt la séance à 16 heures 43.