



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

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

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 20 octobre 2011

**EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE LA
LISDEXAMPHETAMINE**

EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE LA LISDEXAMPHETAMINE

Le président étant le rapporteur de ce dossier, en l'absence du Vice-Président, la Présidence est assurée par le Dr. Maryse Lapeyre-Mestre.

La lisdexamphétamine est un précurseur (« pro-drogue ») de la dexamphétamine. Elle est métabolisée dans l'organisme en dexamphétamine. La lisdexamphétamine est autorisée aux Etats-Unis dans les troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité. L'intérêt allégué de cette spécialité est le retard du pic plasmatique de dexamphétamine, son métabolite, après une prise par voie orale. Cet effet retardé pourrait participer à un moindre potentiel de dépendance, en particulier lors de la première prise.

Plusieurs essais cliniques ayant déjà eu lieu en France avec la lisdexamphétamine, il est demandé à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de la lisdexamphétamine et de se prononcer sur les mesures de contrôle qui pourraient être prises.

Identification de la substance et Pharmacologie

La lisdexamphétamine étant un précurseur de la dexamphétamine, il n'a pas été effectué d'études spécifiques pharmacodynamiques ou toxicologiques approfondies : la lisdexamphétamine comme la dexamphétamine est un sympathomimétique indirect et un dopaminomimétique avec notamment un effet de libération synaptique des catécholamines et de dopamine, une lenteur à la recapture de la dopamine et une inhibition des enzymes mono-amine oxydases. Les effets indésirables (cardio-vasculaires, neuropsychiatriques, etc.) de la lisdexamphétamine sont similaires à ceux de la dexamphétamine.

Pharmacocinétique

La lisdexamphétamine subit une conversion enzymatique (hydrolyse) intra-vasculaire, au niveau des érythrocytes, en dexamphétamine (dextroamphétamine). Le taux de conversion de lisdexamphétamine en dextroamphétamine est de 0,2948. La dexamphétamine est ensuite hydrolysée en 4-hydroxyamphétamine, noréphédrine, phénylacétone. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la lisdexamphétamine alléguées permettraient d'éviter partiellement le détournement.

Vingt-cinq grammes de lisdexamphétamine correspondent environ à l'absorption de 7,425 mg de dexamphétamine. La biodisponibilité de la lisdexamphétamine est de 28%. Après ingestion de lisdexamphétamine, la demi-vie d'élimination de la lisdexamphétamine est extrêmement courte (inférieure à 1 h), en raison de la conversion enzymatique rapide. La demi-vie d'élimination de la dexamphétamine est de 12-13 h. Après l'absorption de lisdexamphétamine, le caractère retardé (par rapport à une ingestion de dexamphétamine) de la présence dans le sang de dexamphétamine (T_{max} entre 4 et 5,8 heures, en fonction de la dose administrée) ne paraît pas majeur.

Pour une même aire sous la courbe (AUC), la C_{max} de dexamphétamine est 50% plus élevée après ingestion de lisdexamphétamine qu'après dexamphétamine.

Potentiel d'abus et de dépendance

La lisdexamphétamine ayant les mêmes effets pharmacologiques que la dexamphétamine, on peut estimer que le potentiel de pharmacodépendance est intrinsèquement proche : la dexamphétamine induit une libération de dopamine dans le striatum de Rat ; la lisdexamphétamine aura le même effet synaptique.

La lisdexamphétamine présenterait un risque majoré de dépendance de la lisdexamphétamine puisqu'après administration de lisdexamphétamine par voie orale, la concentration cérébrale de dexamphétamine serait plus élevée après administration de lisdexamphétamine qu'après une dose équivalente de dextro-amphétamine sulfate.

Données chez l'Animal

Le Singe s'autoadministre la lisdexamphétamine par voie intraveineuse, de façon moins importante qu'avec la cocaïne (substance d'entraînement) mais plus importante qu'avec le placebo. Les effets comportementaux sont similaires à ceux de la dexamphétamine.

Données chez l'Homme

Après administration de 100 mg de lisdexamphétamine par voie orale chez des sujets ayant des antécédents d'abus de stimulants, on observe que les effets subjectifs de la lisdexamphétamine sont

de type amphétaminique et sont inférieurs à 40 mg d'amphétamine. Il existe également un «drug liking » : 150 mg de lisdexamphétamine administrée par voie orale ont des effets similaires à 40 mg d'amphétamine à libération immédiate administrée par voie orale et à 200 mg de diéthylpropion per os.

Après administration par voie intraveineuse, le « drug liking » pour la lisdexamphétamine est supérieur au placebo, inférieur à l'injection intraveineuse d'amphétamine.

Il n'y a pas de publication sur d'éventuels cas d'abus de la lisdexamphétamine.

Epidémiologie de l'abus

Il n'y a pas de cas signalés d'abus en France. En revanche sur les forums Internet, on note un réel intérêt, voire un attrait pour la lisdexamphétamine. L'extractibilité de la dexamphétamine à partir de la lisdexamphétamine est proposée, dans ces forums, par les usagers. Il est également signalé que l'injection intraveineuse produit un effet amphétaminique au bout d'une minute ; le maximum serait atteint à la 5ième minute, « équivalent à l'injection intraveineuse de 30 mg de dexamphétamine ».

Mesure de contrôle national

La lisdexamphétamine n'est pas classée en France à la différence de la dexamphétamine, inscrite en France, sur la liste des Stupéfiants. Aux Etats-Unis, la lisdexamphétamine, comme la dexamphétamine, sont classées sur le Tableau II du Controlled Substances Act. La dexamphétamine est inscrite sur le Tableau II de la Convention de 1971 sur les Psychotropes.

CONCLUSION

Les données pharmacologiques et pharmacocinétiques de la lisdexamphétamine ne donnent pas d'argument déterminant quant à son éventuel moindre potentiel d'abus et de dépendance par rapport à la dexamphétamine.

Les études expérimentales animales et humaines montrent qu'il existe un potentiel d'abus, notamment intraveineux, chez des anciens abuseurs ; les différences avec l'amphétamine ne paraissent pas suffisantes pour dissuader un détournement de cette substance. Les données issues des forums Internet sont en faveur d'un abus débutant de lisdexamphétamine avec usage intraveineux lorsque ces usagers ont accès à cette substance.

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Compte-tenu des données pharmacologiques, pharmacocinétiques et du potentiel d'abus et de dépendance de la lisdexamphétamine très similaire à celui de la dexamphétamine, la CNSP s'est montrée favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription de la lisdexamphétamine sur la liste des stupéfiants.