

CT022017033

18/05/2017

Direction NEURO

Équipe Produits Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Aldine FABREGUETTES

## Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance — CT022017033

Séance du 18 mai 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre,/secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
Amélie DAVELUY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHÉ-SAM LAI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sabrina PIERRE	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile CHEVALLIER	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la  
Pharmacodépendance — CT022017033

Nom des participants	Statut (mentionner si		
	Président, membre,/secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
Marylène GUERLAIS	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Émilie JOUANJUS	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène LOMENECH	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille PONTE	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Liselotte POCHARD	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

#### **DIRECTION DES MÉDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPÉFIANTS, PSYCHOTROPES ET MÉDICAMENTS DES ADDICTIONS**

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **Équipe STUP (Stupéfiants, Psychotropes et Médicaments des addictions aux stupéfiants)**

Aldine FABREGUETTES	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luciano AMATO	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thérèse BARJON	Interne en pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Camille DE KERVASDOUE	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Émilie MONZON	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Julie MUCHLER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marine NECTOUX	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

#### **DIRECTION DE LA SURVEILLANCE**

Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	-----------	-------------------------------------	--------------------------

#### **Gestion des conflits d'intérêts**

Aucune situation de conflit d'intérêts majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP-A du 18 mai 2017.

## Acronymes

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ASOS</b>	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Étude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions
<b>BNPV</b>	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi <b>ANPV</b> (Application Nationale de Pharmacovigilance)
<b>CAARUD</b>	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
<b>CAP</b>	Centre AntiPoison
<b>CAPT</b>	Centre AntiPoison et ToxicoVigilance
<b>CEIP-A</b>	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
<b>CNSP</b>	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>CSAPA</b>	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
<b>CSP</b>	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (à partir du 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>DTA</b>	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.
<b>DRAMES</b>	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A de Grenoble, réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre.
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>MILDECA</b>	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
<b>NotS</b>	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé
<b>OEDT</b>	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
<b>OPEMA</b>	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP-A de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées.
<b>OPPIDUM</b>	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Étude pharmacoépidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP-A de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD.
<b>OSIAP</b>	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP-A de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente.

Points	Sujets abordés	Action :
<b>1.</b>	<b>Dossiers Produits — Substances (National)</b>	
1.1	Présentation des résultats de l'enquête d'addictovigilance sur les analogues du fentanyl ou « fentanylloïdes » (hors spécialités pharmaceutiques)	Pour avis
1.2	Présentation des résultats de l'enquête d'addictovigilance sur les Phénéthylamines 2C	Pour avis

<b>1.</b>	<b>Dossiers Produits — Substances (National)</b>
<b>1.1.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête d'addictovigilance sur les dérivés du fentanyl ou « fentanylloïdes » (hors spécialités pharmaceutiques)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	Clermont-Ferrand

### 1. Contexte

L'enquête d'addictovigilance, menée depuis février 2017 par le CEIP-A<sup>1</sup> de Clermont-Ferrand, s'inscrit dans un contexte international. Le système d'alerte de l'UNODC<sup>2</sup> a rapporté des cas d'overdoses et de décès dans de nombreux pays notamment européens. Entre 2012 et 2016, 17 dérivés du fentanyl ou «fentanylloïdes» différents ont été signalés par le système d'alerte dans des cas d'overdoses voire de décès. Une attention particulière a été apportée à l'Amérique du Nord, où plusieurs milliers d'overdoses liées à ces dérivés du fentanyl ont été répertoriées.

Par ailleurs, en France, au cours du dernier trimestre 2016, plusieurs overdoses suspectées ou confirmées avec ces substances ont été rapportées dans la région Auvergne–Rhône-Alpes. Ainsi, une enquête d'addictovigilance a été ouverte pour dresser le bilan des notifications et limiter les risques encourus par ces consommations.

### 2. Chimie et identification des « fentanylloïdes »

Les dérivés du fentanyl appartiennent à la famille des phénylpipéridines. Ce sont des agonistes puissants des récepteurs opioïdiques  $\mu$  (mu). Leur intérêt pharmaceutique, qui constitue dans le même temps un risque en cas d'usage illicite, réside dans leur puissance pharmacologique qui peut entraîner naturellement un risque élevé d'overdose, voire de décès.

Le fentanyl, le sufentanyl, l'alfentanyl et le rémifentanyl sont des médicaments qui ont obtenu une AMM en France.

Le carfentanil, le plus puissant des «fentanylloïdes», est utilisé comme anesthésique en médecine vétérinaire (gros animaux) dans certains pays (pas en France).

Les usagers désignent le plus souvent ces substances sous le nom d'« héroïne synthétique ». Ces substances (sous forme de poudre, liquide, spray, comprimés) sont consommées essentiellement par voie intraveineuse ou intranasale. Elles sont plus rarement inhalées. L'administration par voie buccale transmuqueuse à l'aide d'un spray commercialisé est aussi fréquemment utilisée.

Les effets non recherchés les plus fréquents sont les nausées, vertiges, vomissements, fatigue, maux de tête, constipation, anémie et œdème périphérique, dépendance et syndrome de sevrage. Le risque le plus grave après une administration aiguë est l'overdose puis le décès par dépression respiratoire.

L'usage concomitant de substances dépresseur du système nerveux central peut amplifier l'effet dépresseur respiratoire des analogues du fentanyl, comme par exemple des antalgiques opioïdes, benzodiazépines et apparentés, alcool, gabapentinoïdes, anti-histaminiques et relaxants musculaires.

La prise en charge des overdoses aux analogues du fentanyl est comparable à celle des autres opioïdes. Elle peut cependant nécessiter des administrations répétées de naloxone ou à des doses supérieures.

Par ailleurs, la détection des «fentanylloïdes» dans les analyses biologiques pose des difficultés. Seuls

<sup>1</sup> Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

<sup>2</sup> Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime

certaines laboratoires disposent des moyens (et notamment de témoins analytiques) nécessaires pour identifier ces molécules. Une proposition alternative consiste à utiliser des bandelettes urinaires pour le fentanyl. Ces dernières ne permettent toutefois d'identifier que le fentanyl et le norfentanyl, à l'exclusion des autres «fentanylloïdes».

### 3. Données européennes et internationales

#### a. En Europe (hors France)

Les premiers cas européens de décès par overdose d'un « fentanylloïde » ont été rapportés dans les années 1990 en Suède et en Italie. Puis c'est dans les années 2000 que d'autres overdoses mortelles ont été répertoriées dans différents pays européens comme l'Estonie, la Finlande, l'Allemagne, la Grèce et le Royaume Uni (*Mounteney et al, 2015*).

L'ocfentanil a été retrouvé dans des échantillons de poudre achetée sur Internet comme étant de l'héroïne (*Quintana et al, 2017*). Deux publications rapportent deux cas de décès par overdose non volontaire d'ocfentanil (Suisse et Belgique).

Au moins 68 complications liées à l'usage de l'acryloylfentanyl ont été signalées à l'EMCDDA<sup>3</sup> dont 21 intoxications aiguës et 47 décès dans quatre pays (Danemark, Finlande, Suède, Lettonie). L'usage de naloxone dans certaines overdoses à l'acryloylfentanyl a antagonisé l'intoxication mais a nécessité des administrations répétées.

Le projet STRIDA<sup>4</sup> en Suède a identifié en 2016, chez onze patients hospitalisés pour overdose, 4 nouveaux dérivés du fentanyl : acryloylfentanyl (8 cas), 4-chloroisobutyrfentanyl (4Cl-iBF), 4-fluoroisobutyrfentanyl (4F-iBF) et tetrahydrofuranylfentanyl (THF-F) (*Helander et al, 2017*).

Ce même acryloylfentanyl avait déjà fait l'objet d'une première publication pour identification dans une gélule saisie au Danemark (*Breindahl et al, 2017*). Par ailleurs, la même équipe en Suède a identifié, entre avril et novembre 2015, 14 overdoses confirmées par analyse toxicologique impliquant l'acétylfentanyl (9 cas), le 4-méthoxybutyrfentanyl (3 cas), le furanylfentanyl (1) et le 4-méthoxybutyrfentanyl. 86% des patients ont nécessité une prise en charge en soins intensifs (*Helander et al, 2016*). Un « cluster » de sept overdoses fatales impliquant le furanylfentanyl, seul ou association (prégabaline dans cinq cas), a été publié par une équipe suédoise (*Guerreri et al, 2017*). En Suède, entre mai 2014 et janvier 2015, 4 overdoses impliquant le butyrfentanyl dans deux cas et le fentanyl (vendu pour du butyrfentanyl) dans deux cas et une autre le 4-fluorobutyrfentanyl avec confirmation toxicologique, ont fait l'objet d'une publication par *Bäckberg et al, 2015*. Un cas d'overdose mortelle au butyrfentanyl a aussi été décrit en Suisse (*Staheli et al, 2016*).

Il faut noter que plusieurs auteurs rapportent que le butyrfentanyl a été détecté comme un faux positif de fentanyl lors d'analyses immuno-enzymatiques.

#### b. Dans le monde (hors Europe)

Depuis l'automne 2013, plus de 5000 décès par overdoses ont été répertoriés aux Etats-Unis avec les « fentanylloïdes » (*Green TC et al, 2016*). Depuis août 2016, le « Middle Ouest » américain a été confronté à une épidémie de plus de 300 overdoses au carfentanyl associées à de nombreux décès, notamment dans l'Ohio, la Virginie Occidentale, l'Indiana, le Kentucky et la Floride. Ces overdoses ont majoritairement eu lieu dans un contexte de consommation supposée d'héroïne, mais en réalité mélangée voire substituée par le carfentanyl.

Le premier cas publié en 2015 d'overdose mortelle par butyrfentanyl rapporte une symptomatologie clinique associant hémoptysie, détresse respiratoire et hémorragie alvéolaire diffuse (*Cole et al, 2015*). Un autre cas américain d'overdose mortelle a aussi conclu à la responsabilité du butyrfentanyl, en association avec de l'acétylfentanyl et de la cocaïne (*McIntyre et al, 2016*).

Enfin, en 2016, au moins 62 overdoses mortelles dans le Maryland aux Etats Unis auraient impliqué le para-fluoroisobutyrfentanyl.

Plus de 50 décès ont été répertoriés en Russie depuis 2012 avec l'acétylfentanyl (*Melen'tev et al. 2015*), et plus de 40 décès aux Etats-Unis (*Drug Enforcement Administration, 2015; Centers for Disease Control and Prevention, 2013*).

Au Canada, l'usage abusif du fentanyl serait impliqué dans plus de 655 décès entre 2009 et 2014 (*Canadian Centre on Substance Abuse, 2015*).

En Australie, l'usage détourné de fentanyl pharmaceutique a provoqué, entre 2000 et 2012, 123 décès par overdose (*NCIS, 2016*). Ce même usage détourné a été à l'origine d'overdoses mortelles au Maroc et en

<sup>3</sup> European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction / Observatoire européen des drogues et toxicomanies

<sup>4</sup> Swedish early warning system (système d'alerte rapide suédois)

Algérie (Serghini, 2015).

#### 4. Données nationales, notamment du réseau d'addictovigilance

En France, la diffusion de ces substances semble limitée. Cependant, sur la période janvier 2012 à mai 2017, cinq CEIP-A ont rapporté 16 cas d'overdoses, dont 2 overdoses mortelles liées à l'usage d'ocfentanil et 1 cas de « trouble » lié à l'usage de fentanyl (non prescrit et acheté sur Internet).

Les substances les plus fréquemment rapportées en France sont :

- fentanyl non médicamenteux (8 cas),
- ocfentanil (5 overdoses dont 2 décès),
- carfentanil (2 cas),
- butyr(yl)fentanyl (1 cas).

Parmi ces cas déclarés, certaines substances ont été vendues comme de l'héroïne ou de la cocaïne.

A ce jour, aucun cas n'a été rapporté dans les études OPPIDUM<sup>5</sup>, OPEMA<sup>6</sup> ou DRAMES<sup>7</sup>.

L'OFDT<sup>8</sup> a par ailleurs réalisé une analyse des discussions menées sur les forums Internet. Il en ressort que les requêtes et discussions relatives à ces substances restent peu nombreuses. L'ampleur du phénomène semble donc rester « modeste ». La nature des discussions effectivement identifiées s'avère cependant problématique, dans la mesure où les utilisateurs décrivent le plus souvent des expériences d'overdose et de dépendance extrêmement rapide.

#### 5. Mesures de contrôle national

Plusieurs « fentanylloïdes » sont déjà classés sur la liste des stupéfiants en France.

##### Note post-réunion :

*L'alfentanyl, le fentanyl, le rémifentanyl et le sufentanyl sont classés stupéfiants et entrent dans la composition d'un médicament ayant une AMM en France.*

*Les 11 autres substances (non médicamenteuses) déjà classées stupéfiants sont :*

- 3-méthylfentanyl,
- 3-méthylthiofentanyl,
- acetyl-alpha-méthylfentanyl,
- acétylfentanyl,
- alpha-méthylfentanyl,
- alpha-méthylthiofentanyl,
- beta-hydroxy-3-méthylfentanyl,
- beta-hydroxyfentanyl,
- butyr(yl)fentanyl (en cours de classement au niveau national),
- para-fluorofentanyl ou 4-fluorofentanyl,
- thiofentanyl.

#### 6. Mesures de contrôle international

À l'échelle internationale, seize «fentanylloïdes» sont classés au tableau I de la Convention unique de 1961 sur les stupéfiants.

Certains pays, comme le Canada ou les États-Unis, ont également classé des précurseurs.

Enfin, la Chine, qui représente un pourvoyeur important de ces médicaments, a décidé de classer plusieurs substances, en 2015 puis en 2017, ce qui pourrait revêtir une influence sur la production de ces substances.

#### 7. Discussions/conclusions du rapporteur

La diffusion de ces substances semble limitée, d'autant que ces molécules semblent susciter chez les usagers un intérêt relativement limité au vu des risques encourus.

Un signal émerge néanmoins en France depuis janvier 2015, avec seize cas d'overdose recensés à ce jour.

<sup>5</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>6</sup> Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

<sup>7</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>8</sup> Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

Une partie de ces cas concerne des usagers qui n'avaient pas prévu de consommer de «fentanylloïdes», ces derniers ayant été vendus comme de l'héroïne, voire comme de la cocaïne. Cette dimension non intentionnelle de la consommation doit être prise en compte.

S'agissant du classement de ces molécules, le rapporteur suggère d'établir soit une liste des dérivés du fentanyl à ajouter au classement stupéfiant, y compris les précurseurs, soit de décider d'un classement générique pour anticiper la mise sur le marché de nouveaux produits analogues.

Un important travail d'information devra par ailleurs être mené sur le risque d'overdose lié à ces substances et sur le risque de confusion avec l'héroïne ou la cocaïne. D'autres mesures d'information pourraient s'adresser aux services d'urgence ou aux laboratoires afin qu'ils recherchent plus fréquemment ces substances. Des recommandations d'usages à moindre risque pourraient enfin être diffusées.

L'expérience américaine constitue une importante source d'inquiétude, de même que la puissance des effets de ces substances, qui ne sont pour l'heure pas systématiquement détectées par les laboratoires. Ainsi, l'ampleur de ce phénomène est probablement sous-évaluée. Le classement de ces substances semble tout à fait adapté.

Enfin, s'agissant de la naloxone, il est discuté de la nécessité de développer des formes pharmaceutiques plus dosées afin de traiter efficacement les cas d'overdose par «fentanylloïdes». Une surveillance étroite de la mortalité attribuée à la cocaïne et à l'héroïne, dont une partie pourrait en réalité être liée à des «fentanylloïdes» non diagnostiqués devra être poursuivie.

S'agissant des préconisations formulées, il est expliqué qu'un classement générique semble difficile, alors que toutes les substances concernées ne sont pas connues et que certains «fentanylloïdes» présentent un effet plus faible que le fentanyl.

L'ANSM confirme que les arrêtés de classements génériques peuvent entraîner des problèmes de lisibilité et de compréhension. L'option privilégiée consisterait donc, dans un premier temps, à classer une liste limitative de dérivés du fentanyl.

Le rapporteur rappelle d'ailleurs que de nombreux dérivés sont déjà classés. Seules quelques molécules devront être ajoutées à la liste, à commencer par l'ocfentanil, à l'origine des deux décès survenus en France.

L'ANSM ajoute qu'il paraît plus simple, en termes de communication, de demander le classement de substances pour lesquelles des données d'intoxication sont disponibles.

Un membre du comité technique remarque cependant qu'il existe une tendance générale à considérer que les substances non interdites ne sont pas dangereuses.

L'ANSM a bien conscience de cet état de fait, mais répète que le classement générique pourrait engendrer des problèmes de lisibilité pour les laboratoires et les services répressifs, etc. et qu'un classement générique n'empêcherait nullement une mise à jour régulière de la liste des dérivés concernés.

Le rapporteur demande aux membres du Comité technique s'ils estiment pertinent que le réseau d'addictovigilance élabore un document destiné à informer les structures concernées et les consommateurs à l'échelle nationale. Une réponse favorable est apportée afin de communiquer rapidement et largement sur ces produits, auprès des professionnels de santé, mais également auprès des consommateurs. Un membre du comité technique suggère de rédiger un bulletin national sur les «fentanylloïdes», qui en rappellerait la dangerosité et détaillerait les règles à appliquer pour l'administration du Nalscue®, tout en insistant sur la nécessité de joindre les secours très rapidement. Une affiche pourrait également être mise à disposition des professionnels pour les sensibiliser sur ce sujet.

Un membre du comité technique s'enquiert de l'avancement du dossier d'AMM de Nalscue®. Le dossier d'AMM de Nalscue® est en cours d'évaluation, il a été examiné par la Commission d'Évaluation initiale au mois de mars 2017. Les réponses aux questions posées devraient permettre la délivrance d'une AMM<sup>9</sup> d'ici l'été prochain. La naloxone pourra alors être dispensée par les CAARUD<sup>10</sup>.

Un membre du comité technique souhaiterait que les boîtes de dix ampoules de naloxone actuellement

<sup>9</sup> Note post-réunion : l'AMM de Nalscue® a été signée le 28 juillet 2017

<sup>10</sup> Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

disponibles soient remboursées ou vendues à des prix moins onéreux. Une telle décision permettrait de sauver des vies.

Un autre membre demande s'il est prévu d'avoir des formes plus dosées de naloxone. L'ANSM répond qu'une demande d'AMM est en cours (commercialisée aux États-Unis).

### **Avis du comité technique**

**Au vu de l'augmentation du nombre de notifications auprès du réseau d'addictovigilance, de la gravité des effets rapportés (dont deux décès en France) et du risque pour la santé publique, les membres du comité technique proposent un classement individuel des dérivés « fentanylloïdes » identifiés et/ou ayant entraîné des effets toxiques en France et dans le monde.**

**Ce sujet sera présenté à la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM du 29 juin 2017.**

Le comité technique soutient le rapporteur quant à la nécessaire information des professionnels de santé sur le potentiel d'abus de ces substances et des risques associés. Des mesures d'information devront s'adresser aux services d'urgence, etc. et aux laboratoires afin de rechercher plus fréquemment ces substances. Des recommandations d'usages à moindre risque pourront aussi être diffusées aux usagers. Ainsi, une brochure portant sur le potentiel d'abus et des risques des « fentanylloïdes » sera préparée par le réseau d'addictovigilance.

Une communication sera aussi proposée pour un prochain bulletin des vigilances de l'ANSM (onglet « Addictovigilance »).

### **Note post-réunion**

*La liste exhaustive des substances « fentanylloïdes » à classer sur la liste des stupéfiants est la suivante :*

- 3-fluorofentanyl,
- 4-fluorobutyryl(fentanyl),
- 4-méthoxybutyryl(fentanyl),
- acryl(o)l(fentanyl),
- beta-hydroxythiofentanyl,
- carfentanil ou carfentanyl,
- despropionylfentanyl,
- despropionyl-2-fluorofentanyl,
- furanylfentanyl,
- isobutyryl(fentanyl),
- methoxyacetylfentanyl,
- ofentanil ou ofentanyl,
- para-chloroisobutyrylfentanyl ou 4-chloroisobutyrylfentanyl,
- para-fluoroisobutyryl(fentanyl) ou 4-fluoroisobutyryl(fentanyl) ou 4F-iBF,
- tetrahydrofuranylfentanyl ou THF-F,
- valerylfentanyl.

[L'arrêté de classement de ces dérivés du fentanyl](#), daté du 5 septembre, a été publié au Journal officiel de la République française le 8 septembre 2017.

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits — Substances (National)</b>
<b>2.2.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête d'addictovigilance sur les Phénéthylamines 2C</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	Lyon

### 1. Présentation des Phénéthylamines 2C

Les premières formes synthétisées de phénéthylamines sont apparues dans les années 1970, d'abord sous la forme de 2C-B. Leur structure chimique de type 2,5-diméthoxy-phénéthylamine les rapprochent de l'amphétamine et de la mescaline. Elles se distinguent cependant de la série des 2,5-diméthoxy-amphétamines par l'absence de méthyle sur le carbone en alpha et des benzofuranes par l'absence de radicaux « méthoxy » inclus dans une structure polycyclique.

La forme basique de ces substances se présente comme un liquide huileux tandis que la forme chlorhydrate se présente comme un solide cristallisé le plus souvent blanc. Elles circulent sous des formes galéniques diverses, la forme comprimé étant la plus répandue. Dans une même forme galénique, la phénéthylamine 2C est le plus souvent le seul composé représenté, mais elle peut également être associée à d'autres composés 2C ou à d'autres substances psychoactives. Les substances sont principalement administrées par voie orale, la voie injectable étant rarement décrite.

Des tests d'identification présomptive peuvent être menés pour orienter vers une « famille » de composés, mais ils restent insuffisants pour confirmer réellement la nature du produit analysé. En pratique de routine, les phénéthylamines 2C sont actuellement difficiles à détecter du fait de l'absence de tests immunochimiques de dépistage courant spécifiquement dédiés à ces substances. Cela concourt probablement à une sous-estimation du nombre réel d'expositions. Leur identification nécessite donc le recours à des techniques séparatives chromatographiques pour davantage de spécificité et de sensibilité.

### 2. Propriétés pharmacologiques

Le métabolisme des 2C passe par principalement par une O-déméthylation et une désamination impliquant les MAO-A et B<sup>11</sup>. L'élimination s'effectue majoritairement sous forme conjuguée. L'hypothèse d'une interaction pharmacocinétique avec le MDMA ou d'autres drogues substrats ou inhibiteurs des MAO est soulevée.

Concernant les propriétés pharmacodynamiques, les phénéthylamines 2C sont à l'origine d'une légère inhibition de la recapture des monoamines. En revanche, elles présentent une action agoniste élevée envers les récepteurs sérotoninergiques, hormis le 2C-H. À l'exception des dérivés 2C-H et 2C-N, elles sont également agonistes adrénérgiques. Aucune affinité n'a cependant été constatée envers les récepteurs dopaminergiques. Enfin, ces substances entraînent chez le rongeur des mouvements saccadés de la tête, typiques des agonistes 5-HT<sub>2A</sub> et de la plupart des hallucinogènes.

Aucune étude de toxicologie spécifique aux 2C n'a été retrouvée. Des tests comportementaux menés chez la souris ont, en revanche, montré que le dérivé chloré 2C-C provoquait, à fortes doses, des convulsions et tremblements. D'autres manifestations (par exemple un rougissement des extrémités ou spasmes musculaires) ont été constatées chez le rat après administration de phénéthylamines 2C.

Des manifestations neuropsychiatriques et cardiovasculaires classiques des cas d'intoxication ont été rapportées. La littérature cite également des situations d'hyperthermie élevée et des manifestations musculaires, ainsi qu'un cas de vasculopathie cérébrale diffuse. Neuf décès ont été répertoriés impliquant le 2C-E, 2C-I, 2C-T7 ou le 2C-T21.

<sup>11</sup> MAO : Monoamines oxydase A et B

Concernant l'étude du potentiel d'abus et de dépendance chez l'animal, la microdialyse montre une augmentation des concentrations intracérébrales de dopamine suite à l'administration de 2C-B. L'étude comportementale met en évidence une diminution de l'activité locomotrice, ou une action biphasique avec hypolocomotion suivie d'une hyperlocomotion corrélée avec l'augmentation intracérébrale de dopamine. Les études de discrimination montrent que les 2C généralisent avec d'autres hallucinogènes, ce qui n'est pas le cas avec un composé stimulant comme la méthamphétamine. Concernant la MDMA, les résultats s'avèrent mitigés.

Aucune donnée humaine concernant le potentiel d'abus et de dépendance n'a été retrouvée.

### 3. Données épidémiologiques concernant l'usage et l'abus

Les données épidémiologiques internationales de l'UNODC<sup>12</sup> identifient une vingtaine de composés appartenant à la famille des phénéthylamines 2C.

Aux États-Unis, le *National Forensic Laboratory Information System* identifie une hausse des saisies de phénéthylamines 2C entre 2006 et 2015. Ces dérivés représentent néanmoins une faible proportion de l'ensemble des phénéthylamines identifiées (incluant MDMA, amphétamines, méthamphétamine). Les phénéthylamines 2C ne ressortent d'ailleurs pas de façon individualisée des rapports du *Toxicology Investigators Consortium Case Registry*. Une enquête déclarative menée auprès d'une population festive d'environ 700 personnes a en revanche fait apparaître les 2C au deuxième rang des produits consommés derrière les cannabinoïdes de synthèse.

Les phénéthylamines 2C ont été identifiées en France dès 2001 (2C-B et 2C-T-7). Les identifications se sont ensuite poursuivies pour totaliser 10 composés répertoriés à la date de 2016

D'après les données du réseau d'addictovigilance, au 31 mars 2017, 28 signalements d'usage de 2C ont été recensés. Ils ont concerné principalement des hommes, pour un âge médian de 22 ans. La voie orale constitue la voie d'administration majoritaire. Si le tableau clinique a généralement consisté en un toxidrome stimulant/sympathomimétique classique associé à des hallucinations, aucun de ces cas n'a donné lieu à des convulsions, ni à un décès. L'outil OPPIDUM a recensé trois cas en 2011, 2013 et 2014.

Les données recensées dans les centres antipoison entre 2010 et 2017 montrent que 303 dossiers ont été enregistrés dans la catégorie des « hallucinogènes chimiques synthétiques », dont 7 dossiers relatifs aux phénéthylamines 2C et 12 dossiers « hallucinogènes synthétiques » impliquant possiblement un 2C.

Enfin, les résultats de l'étude Euro-DEN<sup>13</sup> sur 5 529 consultations aux urgences entre 2013 et 2014 rapportent l'usage de 8 709 drogues avec mention des phénéthylamines 2C qu'à seulement huit reprises. Il faut cependant noter qu'un bilan toxicologique en laboratoire n'a été pratiqué que pour 15,6% des cas d'usage de drogue, ce qui peut amener à sous-estimer le nombre de cas concernant les 2C.

Aucune utilisation thérapeutique ou industrielle des molécules n'a été identifiée dans le monde. S'agissant de la fabrication et du commerce illicites, aucune donnée n'a été recensée sur les sites de production. Une publication de 2011 a en revanche remonté une filière d'approvisionnement en 2C-E synthétisée et vendue depuis la Chine. Les phénéthylamines 2C peuvent être proposées en tant que telles ou sous le nom d'autres produits, ce qui provoque chez l'utilisateur une confusion quant à la nature des produits qu'il consomme.

### 4. Mesures de contrôle national et international

À l'échelle internationale, le 2C-B est inscrit sur la liste des psychotropes des Nations Unies depuis 2001. Les phénéthylamines 2C-T-2, 2C-T-7 et 2C-I font l'objet de contrôles par l'Union Européenne. Les États-Unis ont inscrit au tableau 1 du *Controlled Substances Act* un plus grand nombre de ces substances, notamment depuis 2012 : 2C-B, 2C-T-7, 2C-C, 2C-D, 2C-E, 2C-I, 2C-H, 2C-N, 2C-P, 2C-T-2 et 2C-T-4. Le Royaume-Uni a quant à lui opté pour un classement générique des 2-phénéthylamines, couvrant la majorité des phénéthylamines 2C mais n'incluant cependant pas le 2C-B-Fly. En France, seules 4 phénéthylamines 2C sont classées comme stupéfiants : 2C-B, 2C-T-2 et 2C-T-7 et 2C-I.

### 5. Propositions du rapporteur

Le rapporteur propose de classer comme stupéfiants les composés rapportés identifiés par les structures de veille sanitaire et décrits dans la littérature médicale, à savoir :

<sup>12</sup> UNODC : Office des Nations unies contre la Drogue et le Crime

<sup>13</sup> Euro-DEN : Réseau Européen des Situations d'Urgence Associées aux Drogues

2C-C, 2C-D, 2C-E, 2C-H, 2C-P, 2C-T-4, 2C-T-21 et bk-2C-B.

Il propose également une poursuite proactive de la surveillance des autres phénéthylamines 2C non encore détectées en France et susceptibles d'arriver sur le marché. Un nouveau bilan serait ainsi réalisé dans un an.

**Discussion du Comité technique :**

Le comité technique soulève la question du différentiel de dangerosité et de potentiel de dépendance de ces substances par rapport à des substances proches et des mesures à prendre pour y répondre. Il ajoute que des critères, qui sont définis au niveau international, doivent être respectés pour justifier un classement en tant que stupéfiant.

S'agissant de la toxicologie des phénéthylamines 2C, le tableau sympathomimétique est clairement décrit par la littérature internationale, ce qui accentue la toxicité aiguë de ces substances par rapport à des hallucinogènes purs, constituant un argument supplémentaire pour estimer la dangerosité de ces substances.

**Avis du Comité technique**

**Au vu des données de toxicité et du risque pour la santé publique, les membres du comité technique proposent un classement individuel sur la liste des stupéfiants des phénéthylamines 2C identifiées par le rapporteur, à savoir : 2C-C, 2C-D, 2C-E, 2C-P, 2C-T-4 et 2C-T-21.**