

Séance n°13
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 17 décembre 2015

Approuvé par voie électronique le 7 février 2016

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Luc de HARO
Jean-Michel DELILE
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Caroline VICTORRI-VIGNEAU
Vivien VEYRAT

Membres de la Commission absents ou excusés :

Mireille BECCHIO (en audioconférence sans droit de vote)
Joëlle MICALLEF
Ahmed SALMI

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 des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants

Amandine ARMENOULT Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO), équipe produits STUP, stagiaire
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché
Sarah LEONE-BURGOS, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO), équipe produits Antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, stomatologie et ophtalmologie (DOLORH), stagiaire
Elena SALAZAR, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur

Marion MADRIAS, société Ubiquis, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Catherine ZOUMMEROFF, Films de l'Arche

Autres participants invités:

Docteur Sylvie DEHEUL, responsable adjointe du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Lille, pour le dossier relatif aux résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance concernant l'association de spécialités à base de prométhazine et de spécialités antitussives à base de codéine (en audioconférence).

Docteur Samira DJEZZAR, responsable du CEIP de Paris, pour le dossier relatif aux résultats de l'enquête nationale « Soumission chimique 2014 » (présente)

Ordre du jour réalisé

1	Approbation du compte rendu de la séance du 25 juin 2015 (Avis)	4
2	Approbation du compte rendu de la séance du 15 octobre 2015 (Avis)	4
3	Annnonce des conflits d'intérêts (Information)	4
4	Point d'actualité (Information)	4
5	Dossiers thématiques	5
5.1	Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique	5
5.1.1	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance concernant l'association de spécialités à base de prométhazine et de spécialités antitussives à base de codéine (Information)	5
5.1.2	Présentation des résultats de l'enquête nationale « Soumission chimique 2014 » (Information)	10
5.2	Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments	15
5.2.1.	Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du MT-45 en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)	16
5.2.2	Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du 4,4'-DMAR en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)	18
6	Questions diverses	19

Le Président ouvre la séance à 13 heures 32.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents puis 11 (Arrivée de Fabrice OLIVET et Bruno MEGARBANE au cours du point 5-1-1)

La Commission, dérogeant à son règlement intérieur, autorise, de manière exceptionnelle, la participation de Mireille BECCHIO à la séance par audioconférence.

Le Président, Michel MALLARET, précise qu'elle ne pourra néanmoins pas participer au vote pour les dossiers inscrits à l'ordre du jour.

1 Approbation du compte rendu de la séance du 25 juin 2015 (Avis)

Le compte rendu de la séance du 25 juin 2015 est approuvé à l'unanimité¹.

2 Approbation du compte rendu de la séance du 15 octobre 2015 (Avis)

Le compte rendu de la séance du 15 octobre 2015 est approuvé à l'unanimité².

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 et en présence, aucune situation de conflit d'intérêt n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

4 Point d'actualité (Information)

Nathalie RICHARD signale que la revue *Le Flyer* a récemment communiqué sur le fait que le Narcan® par voie nasale avait obtenu un agrément de la Food and Drug Administration (FDA). En revanche, le kit conçu par la société Indivior en cours d'évaluation en France pour une mise à disposition au cours du premier trimestre 2016 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte n'avait pas obtenu cet agrément.

Elle rappelle que la naloxone nasale d'Indivior est actuellement le seul dossier de naloxone à destination des usagers, par voie nasale ou injectable, déposé en France.

La question de la quantité de naloxone dans la spécialité d'Indivior, inférieure à celle du Narcan® par voie nasale a également été posée. Les éléments de pharmacocinétique avaient déjà été évoqués lors d'une précédente séance de la Commission des stupéfiants et psychotropes : le kit de la société Indivior respecte les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) concernant les dosages. La différence avec l'autre dispositif consiste en l'apparition plus précoce du pic plasmatique et à son caractère plus élevé. Toutefois, en termes de concentration, notamment sur la première heure, les données sont similaires. Par ailleurs, les quantités administrées de naloxone plus faibles pourraient éviter un syndrome de sevrage plus important, tout en restant efficaces.

Michel MALLARET estime important que les usagers puissent avoir accès à cette spécialité. Il aurait été regrettable de la retarder. Lorsque plusieurs spécialités seront déposées en France, il sera possible d'en comparer les différentes modalités. Il rappelle que la survenue d'un syndrome de sevrage trop brutal peut parfois être délétère.

Claude MAGNIN demande si les délais de mise à disposition sont restés inchangés.

¹ Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Laurent MICHEL, Caroline VICTORRI-VIGNEAU et Vivien VEYRAT

² Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Laurent MICHEL, Caroline VICTORRI-VIGNEAU et Vivien VEYRAT

Nathalie RICHARD le confirme. Des travaux sont en cours avec la Direction générale de la santé (DGS) et son groupe T2RA concernant la communication et les programmes de formation. L'ATU de cohorte a été notifiée. La mise à disposition devrait ainsi intervenir en février, ce sujet très novateur impliquant des évolutions réglementaires.

Michel MALLARET insiste sur l'importance d'une communication assez large autour de l'arrivée de la naloxone par voie nasale, qui permet également de communiquer sur la dangerosité des opiacés, de l'héroïne et des surdosages en méthadone. Il s'agit d'une occasion de diffuser un message de prévention primaire et secondaire. Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) y participeront également.

5 Dossiers thématiques

5.1 Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique

5.1.1 Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance concernant l'association de spécialités à base de prométhazine et de spécialités antitussives à base de codéine (Information)

Le Docteur Sylvie DEHEUL, représentante du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Lille, intervient en audioconférence pour le dossier relatif aux résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance concernant l'association de spécialités à base de prométhazine et de spécialités antitussives à base de codéine.

Fabrice OLIVET rejoint la séance.

Marie-Anne COURNÉ explique qu'à la suite de signalements d'abus de l'association de spécialités à base de prométhazine et antitussives à base de codéine sous le nom de « *purple drank* », une enquête a été sollicitée par l'Agence. Les résultats de cette enquête ont été présentés au Comité technique des CEIP en septembre 2015. Ils sont présentés ce jour à la Commission des Stupéfiants et Psychotropes par le Docteur DEHEUL du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Lille.

Sylvie DEHEUL explique que l'Agence régionale de santé (ARS) de Martinique avait signalé à l'ANSM, en juillet 2014, une augmentation des ventes de Néo-codion® provenant des grossistes/répartiteurs, qui pouvait être en rapport avec l'usage de la boisson « *purple drank* ». A la suite de ce signal, plusieurs autres cas marquants ont été rapportés au Comité technique des CEIP en septembre 2014, ce qui a entraîné l'ouverture d'une enquête d'addictovigilance.

Le « *purple drank* » est, selon les forums, une boisson pourpre, mésusée aux Etats-Unis, qui associe un sirop antitussif à base de prométhazine et de codéine, du soda, éventuellement des bonbons et parfois de l'alcool. Plus rarement, la composition peut inclure du dextrométhorphan.

Ce phénomène apparu à la fin des années 90 dans le sud des Etats-Unis représente aujourd'hui un réel problème de santé publique. Cette boisson est mise en valeur par des groupes de rap, mais aussi par le milieu sportif. Le phénomène est apparu assez récemment en France, où il n'existe pas de spécialité contenant de la prométhazine en association avec de la codéine.

Au point de vue pharmacodynamique, cette association comporte deux substances psychoactives : prométhazine et codéine.

La prométhazine est un antihistaminique H1 qui possède des effets indésirables (sédation, confusion, incoordination, hallucination, etc). Le pic plasmatique se situe entre une heure et demi et trois heures, avec une demi-vie plasmatique relativement longue, de dix à quinze heures. La toxicité redoutée avec cette molécule est une dépression du système nerveux central, avec d'éventuels troubles de la vigilance voire un coma, des convulsions, ou un effet de dépression respiratoire.

La codéine est un agoniste morphinique faible qui peut produire une euphorie pouvant motiver la consommation et entraîner des réactions d'histaminolibération. Le pic plasmatique se situe à une heure. Ainsi, en cas de consommation de ces deux substances, le pic de codéine est suivi de celui de prométhazine. La demi-vie plasmatique est relativement courte, à trois heures. La métabolisation par le CYP2D6, sujet à polymorphisme génétique, peut entraîner des problèmes de toxicité chez les métaboliseurs rapides. La toxicité

est une toxicité opiacée, avec une dépression du système nerveux central, une bradypnée voire des apnées et d'éventuelles répercussions hémodynamiques.

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Sylvie DEHEUL précise que les différentes spécialités à base de prométhazine et celles antitussives à base de codéine ne sont pas toutes soumises à prescription médicale obligatoire. Un flacon de sirop Néo-codion® Adultes ou d'Euphon® contient 180 mg de codéine, la posologie usuelle chez l'adulte étant de 60 mg par jour.

Après avoir réalisé la première enquête de 2009 à 2014, un complément d'enquête a été mené en 2015 au niveau du réseau des CEIP pour observer l'évolution du phénomène, sur huit mois.

L'enquête a consisté en premier lieu à questionner les laboratoires sur leurs données de vente et leurs notifications. Différents signaux ont été récoltés auprès des réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance et les données bibliographiques mondiales ont été étudiées. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a également été sollicité.

Les volumes de ventes des spécialités à base de prométhazine ne sont pas importants (environ 500 000 unités/an). Toutes les spécialités ont connu des baisses de chiffres de vente, excepté Phenergan® comprimés et sirop. Ces deux formes de Phenergan® sont les spécialités les plus citées dans les signaux d'addictovigilance. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Mépronizine® a été retirée en janvier 2012 : la consommation de cette spécialité s'est probablement reportée vers le Phenergan® comprimés.

S'agissant des spécialités antitussives à base de codéine (environ 10 000 000), les ventes d'Euphon® et de Néo-codion® sirop restent relativement stables. Ce sont les spécialités les plus concernées par les notifications. Les spécialités Tussipax® et Paderyl® ont connu des hausses de vente sur la période, mais ne sont pas citées dans les notifications.

Des données ont été recueillies auprès du réseau des CEIP (OPPIDUM, OSIAP, OPEMA, Enquête nationale sur la Soumission chimique et DRAMES³) et une requête a été effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Ces différents outils n'ont pas permis de détecter de signaux.

Les 35 signaux sont essentiellement apparus par le biais de notifications spontanées (NotS) et en provenance des pharmacies.

Dix-neuf (19) notifications ont permis de constater que le *purple drank* est majoritairement composé de prométhazine et de codéine (15 signaux). Quatre formes atypiques ont été notifiées (deux associations de dextrométhorphanes et de prométhazine, une association de dextrométhorphanes et de codéine et un cas de codéine et de soda). Les 15 signaux concernant la consommation de *purple drank* dans sa « version classique » concernaient 10 hommes et 5 femmes, âgés de 12 ans à moins de 25 ans. Les types de mésusages rapportés étaient des abus simples sans hospitalisation (3 cas), des pharmacodépendances (2 cas), et des abus compliqués ayant mené à des hospitalisations (10 cas). L'âge moyen des patients était très jeune (15 ans).

Lors des hospitalisations pour mésusage de *purple drank*, les symptômes présentés étaient des troubles de la vigilance (7 cas), des crises convulsives chez un jeune homme qui n'avait pas d'antécédent en la matière, et des délires dans trois cas (agitation avec hétéroagressivité, confusion, ébriété, troubles comportementaux, etc.). Une seule notification rapportait une tachycardie légère à modérée. Dans un cas, il a été nécessaire d'administrer un neuroleptique face à une agitation extrêmement importante. Les évolutions ont été favorables.

Quinze (15) signaux ont été remontés par des pharmacies à la suite de demandes réitérées de prométhazine et de codéine, par des hommes en majorité, adolescents ou âgés de moins de 30 ans.

Une notification a rapporté le décès d'un jeune homme de 30 ans qui avait des antécédents psychiatriques et addictologiques, avec un traitement psychotrope. Le décès était d'origine toxique, les différents résultats biologiques démontrant que la prométhazine a été retrouvée à 3,5 N, le dextrométhorphanes à 37 N et de la pseudo-éphédrine à 3 N.

Les sites internet proposent des recettes assez différentes et peu d'informations fiables, ce qui peut conduire à des dosages particulièrement forts dans l'un ou l'autre des produits, ce qui peut être dangereux.

L'OFDT n'avait pas relevé de phénomène particulier autour du *purple drank*.

³DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (les données vont jusqu'à 2013)

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possibles

Sylvie DEHEUL poursuit sa présentation. Sur les 32 spécialités citées, contenant de la prométhazine, le Phenergan® revient 25 fois (12 pour la forme « comprimés » et 11 présentations non précisées). Concernant les spécialités à base de codéine, sur 39 citations, le Néo-codion® (8 pour la forme sirop) et l'Euphon® (9 pour la forme sirop) représentent plus de la moitié des citations (30).

A l'occasion du complément d'enquête réalisé en 2015, de nouveaux signaux sont apparus. Des signaux ont également fait état de jeunes venant acheter de façon réitérée de la codéine et de la prométhazine, de la codéine seule ou du dextrométhorphan, ce qui ne permet pas de déterminer si ces substances étaient utilisées dans le cadre d'un *purple drank* typique (prométhazine et codéine) ou à base de dextrométhorphan, ou s'il existe de nouvelles consommations de codéine seule ou de dextrométhorphan seul. Théoriquement le mésusage de codéine seule ou de dextrométhorphan est réalisé par des patients plus âgés. Pour deux signaux, la spécialité comportant de la codéine comportait également du paracétamol, ce qui peut représenter un risque d'hépatotoxicité grave. Deux notifications ont concerné la prométhazine seule : un homme de 31 ans aux antécédents addictologiques notables mésusant du Phenergan® et, plus étonnant, un garçon de 14 ans mésusant de la prométhazine, avec du cannabis, ce qui l'a conduit à une hospitalisation pour troubles de la vigilance. Une seule ordonnance suspecte a été relevée.

Les données de l'OMS ont confirmé la possibilité d'un mésusage de la prométhazine seule, mais le nombre de notifications restait relativement faible. Sur les forums, quelques usages réguliers de la prométhazine seule, en recherche d'effets sédatifs ou d'hallucination, se retrouvent.

Dans la littérature, peu de publications ont été consacrées à l'usage ou à la dépendance à la prométhazine seule. Les données ne montrent donc pas un potentiel d'abus et de dépendance fort pour la prométhazine seule, bien que dans la littérature, chez l'Animal, différentes expériences ont pu mettre en évidence des effets renforçants de la prométhazine. Deux auteurs ont mis en évidence la capacité de la prométhazine à inhiber la recapture de la dopamine, notamment au niveau striatal.

Chez l'Homme, les données de la littérature décrivent trois situations :

La première est l'association de la prométhazine et de la codéine, régulièrement décrite, par une population jeune d'adolescents et d'étudiants n'ayant pas d'antécédents addictologiques, mais qui peuvent déclarer une pharmacodépendance à ce type de produits. Une étude menée chez des étudiantes au Bangladesh avait établi que 44 % des abus concernaient cette association.

La deuxième évoque le mésusage du *purple drank* aux Etats-Unis, qui concerne des jeunes très sensibles à la pression des pairs, ce qui précipite l'entrée dans la consommation et limite la sortie de consommation, avec la recherche d'effets euphorisants. Lorsque les jeunes sont interrogés sur les risques liés à cette consommation, ils évoquent l'addiction ou le sevrage. Une étude a étudié la prévalence des usages dans une université du sud-ouest des Etats-Unis chez des jeunes de 17 à 22 ans et a révélé que 9,3 % des hommes et 3,9 % des femmes avaient expérimenté le *purple drank*.

La troisième situation décrit l'utilisation de la prométhazine en association avec divers opioïdes, chez une population présentant une toxicomanie à l'héroïne ou à la buprénorphine, en particulier chez les injecteurs d'opiacés. Dans certaines études, la prévalence de cet usage dans des populations d'injecteurs pouvait atteindre 70 %. La prométhazine est dans ces cas utilisée seule ou en cocktail avec du Valium®. Elle est parfois utilisée par voie intraveineuse. Les consommateurs mésusant la prométhazine mésusent également les opiacés ou le *speed-ball*. La prométhazine est par ailleurs décelée dans les décès toxiques liés à la méthadone.

En conclusion, l'enquête a révélé que la prométhazine seule avait un faible potentiel d'abus ou de pharmacodépendance, mais qu'elle fait l'objet d'un mésusage significatif en association avec divers opioïdes, de nombreux cas d'abus et de dépendance ayant été relevés dans la littérature étrangère.

En France, des mésusages sous forme de *purple drank* à base de prométhazine en association avec la codéine sont apparus. Ils concernent des jeunes gens âgés en moyenne de 15 ans, avec des mésusages souvent compliqués (hospitalisation) chez les plus jeunes, avec un risque de toxicité plus important.

Les signaux, nombreux sur la période de la première enquête, de 2009 à 2014, se sont poursuivis et intensifiés en 2015, avec quelques cas d'entrée en dépendance. Le complément d'enquête a en outre fait apparaître de nouveaux signaux tels que l'association avec du paracétamol et de nouvelles demandes de codéine ou de dextrométhorphan par de jeunes personnes.

Face à ce potentiel d'abus avéré, le CEIP préconise de poursuivre le suivi et de réévaluer le mésusage des autres antitussifs opiacés, notamment pour la codéine. Il serait également souhaitable de réaliser une information auprès des urgences pédiatriques et adultes afin de solliciter leur collaboration et ainsi faciliter la détection des cas de consommation de *purple drank* et permettre une prise en charge addictologique. Une sensibilisation des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD), des Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) et des services de santé interuniversitaires est également nécessaire. Enfin, une information des pharmaciens d'officine sur les risques

de détournement de l'utilisation de ces spécialités devrait être effectuée, avec l'appui des Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) ou du Conseil National de l'ordre des pharmaciens (CNOP). Ce dernier a sensibilisé les pharmaciens à ce problème en avril 2015. Les professionnels de l'adolescence devraient également être informés. Il est prévu de mettre en place un groupe de travail spécifique sur le détournement et le mésusage des médicaments non soumis à prescription médicale entraînant un abus, particulièrement par les mineurs.

Michel MALLARET souligne l'importance de la notification spontanée : ce sont soit les médecins, soit les pharmaciens, soit les acteurs médicosociaux qui alertent les CEIP sur un problème. Il importe de ne pas minimiser ces signaux, qui ne correspondent qu'à une partie du phénomène. Se pose ici la question de la prométhazine et de ses effets. Des abus d'antihistaminiques H1 de première génération, pour leurs effets atropiniques et hallucinogènes, avaient déjà été constatés. Certains antihistaminiques H1 peuvent avoir des effets dopaminergiques. Il ne semble pas que le potentiel dopaminergique soit important, mais le sujet doit être exploré. Il importera également de savoir quelle peut être l'évolution de ce phénomène et de communiquer sans effet incitatif. Pour cela, il sera nécessaire d'informer tous les centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) qui pourront aussi collaborer pour mener des actions spécifiques.

Fabrice OLIVET rappelle que l'ASUD Journal n°51 avait publié un papier sur le *purple drank*, en insistant sur le fait qu'il concernait spécifiquement le milieu du rap noir américain. Il semblerait qu'il existe probablement une diffusion *via* des populations issues de l'immigration, par identification au phénomène rap et hip-hop. Cette population est en général largement exclue des messages de réduction des risques traditionnels. Ce sujet représente donc une piste pour pouvoir communiquer en termes de réduction des risques, sans condamner et en expliquant que les produits psychoactifs ont aussi des effets négatifs.

Marie-Anne COURNÉ précise qu'après l'information diffusée par le cahier de l'Ordre des pharmaciens sur le sujet en avril 2015, *Le Parisien* a publié un article en mai 2015.

Luc de HARO signale que l'expérience des CAP-TV concerne surtout l'Outremer, peu de signaux ayant été remontés en métropole.

Claude MAGNIN rappelle que le Phenergan® a longtemps fait partie de la pharmacie familiale et que chacun en a été un consommateur, mais aussi un prescripteur, notamment en pédiatrie. Pour ne pas brouiller le message, il semble préférable d'insister davantage sur l'association de la prométhazine et de la codéine observée dans le phénomène émergent du *purple drank*. Outre *Le Parisien*, *Le Nouvel Observateur* a publié en mai 2015 une page sur le *purple drank*. Les abus étant surtout le fait de jeunes gens, il importe d'informer les services de consultations Jeunes consommateurs. Il demande si le Dr DEHEUL a pu observer l'émergence de ce phénomène dans les CJC et si un travail de sensibilisation des professionnels œuvrant dans ce type de consultation a débuté.

Sylvie DEHEUL répond ne pas avoir eu de signal en provenance des consultations de jeunes consommateurs.

Jean-Michel DELILE distingue deux problématiques distinctes en termes d'usagers : les usagers dépendants, toxicomanes, reçus dans les CAARUD, pour lesquels il est question de réduction des risques compte tenu des opiacés qu'ils utilisent habituellement par voie intraveineuse, et plus préoccupants, les usagers n'étant pas habitués à ce genre de substances, chez lesquels les effets toxiques sont assez importants et la dangerosité très particulière. La communication ayant aussi des effets pervers, il est fondamental d'informer les professionnels au contact de ces jeunes gens, afin qu'ils puissent diffuser une information de qualité individualisée. Il suggère de ne pas limiter l'information aux services de médecine préventive au simple niveau interuniversitaire, et de viser également les services de santé scolaires, intervenant dans les lycées et les collèges. Au niveau des secteurs spécialisés, il importe de communiquer auprès des CAARUD, des CSAPA et surtout des consultations Jeunes consommateurs, dédiées à l'accueil de jeunes « naïfs » par rapport aux produits. Il précise que la responsable du CEIP de Bordeaux s'est rendue récemment dans l'océan Indien, notamment aux Comores, où ce sujet a été abordé.

Sylvie DEHEUL précise que les jeunes gens ayant présenté des complications et nécessité une hospitalisation n'étaient pas spécifiquement des fans de rap. L'information a été diffusée largement, notamment sur les forums de jeux vidéo. Les enfants hospitalisés pour usage « compliqué » sont relativement jeunes.

Vivien VEYRAT indique que de nombreuses pharmacies, en Ile-de-France, ont reçu des signalements. Il indique par ailleurs que, le 1^{er} décembre 2015, le CEIP de Paris a transmis un questionnaire, *via* la faculté, à l'ensemble des étudiants en pharmacie de la filière officine pour leur demander de participer à une étude visant à détecter les situations laissant penser à un mésusage (évaluation de l'usage détourné par les

adolescents des médicaments antalgiques ou antitussifs de type opiacé, en vente libre dans les officines). Il sera intéressant d'étudier le résultat de cette enquête sur ce phénomène en plein essor.

Mireille BECCHIO suggère également d'informer les infirmières scolaires, les médecins étant souvent peu présents dans les collèges et lycées, ainsi que les généralistes, rencontrés à l'occasion notamment de certificats d'aptitude au sport. Il pourrait leur être suggéré de prescrire avant tout des antitussifs non opiacés, afin que les jeunes ne soient pas tentés de tester ce qu'ils trouvent dans la pharmacie familiale.

Nathalie RICHARD rappelle que le sujet avait été le même avec le dextrométhorphan. Une campagne d'information avait été menée en association avec les laboratoires pharmaceutiques et l'Ordre des pharmaciens. Les mêmes acteurs avaient été ciblés : infirmières scolaires, médecins généralistes, pédiatres, etc. L'ANSM avait été attentive à ne pas communiquer trop rapidement sur son site, les informations étant parfois reprises de façon anarchique. Cette campagne avait nécessité un travail important, avec une participation des laboratoires pharmaceutiques.

Marie BONNET émet l'hypothèse qu'il existe, en France, un culte de l'indication du médicament dans la prescription et une faible culture générale, au sein de la population, des effets indésirables. Elle suggère d'introduire le sujet du médicament dans les programmes de Sciences et Vie de la Terre chez les jeunes au collège et lycée pour les conduire à réfléchir aux notions de remède, de poison et de toxicité.

Michel MALLARET plaide pour que le risque soit étudié autant que le bénéfice en addictovigilance comme en pharmacovigilance, alors que le bénéfice est aujourd'hui trop souvent magnifié par rapport aux risques. Il importe de débiter très tôt la prévention, le dopage des sportifs avec des sirops et des compléments alimentaires commençant très tôt. Beaucoup d'auteurs ont par ailleurs signalé que l'écologie reposait également sur le fait de ne pas consommer de médicaments lorsque cela n'est pas nécessaire. Un enseignement, au moins au niveau du secondaire, serait utile en termes de prévention.

Fabrice OLIVET rappelle qu'il existe, en matière de drogue, des effets recherchés et des effets indésirables, au sujet desquels les consommateurs doivent être informés. Il considère par ailleurs que le fait que la consommation soit importante dans les DOM-TOM renforce l'idée d'une transmission culturelle des consommations de drogues, comme pour le phénomène du crack, spécifiquement parisien, car venu des Antilles et rassemblant des vendeurs et des consommateurs d'origine africaine. Même chez les classes moyennes de centres villes, des jeunes gens écoutent du rap et sont fascinés par l'aspect identitaire. Il faut inclure, dans l'information sur la réduction des risques et la prévention, tous les acteurs du milieu festif.

Michel MALLARET estime également les aspects psychologiques et culturels importants. Cette substance a un effet atropinique. Or les atropiniques sont largement abusés à La Réunion par exemple. Néanmoins, la diffusion est beaucoup plus large. Pour lui, le crack a désormais largement dépassé le cadre parisien.

Luc de HARO signale que, pour les consommateurs comme pour leurs parents, le fait que les produits proviennent de pharmacies est extrêmement « rassurant » : ces produits sont à tort considérés comme moins dangereux.

Sylvie DEHEUL le confirme. En outre, le produit étant en prescription médicale facultative (PMF), il est souvent imaginé qu'il est sans danger.

Claude MAGNIN signale que Rhinathiol Prométhazine sirop®, associant un fluidifiant et un antitussif, n'est plus remboursé par l'Assurance Maladie, mais est toujours vendu. Il estime aberrant qu'un médicament inefficace, voire dangereux, soit encore vendu.

Sylvie DEHEUL partage ce point de vue.

Nathalie RICHARD observe qu'une polémique a récemment porté sur certains médicaments en PMF, notamment les sirops antitussifs et les médicaments contre le rhume. Le positionnement des journaux grand public a évolué, avec une mise en avant du risque de la consommation de ces médicaments. Cependant, il n'y a pour l'heure pas d'alerte particulière en termes de risques sur ces médicaments qui continuent à être surveillés.

Michel MALLARET constate que la Commission a formulé des propositions complémentaires sur les sensibilisations nécessaires. Ces discussions permettent d'enrichir le dossier et de mieux cibler les acteurs à informer et à sensibiliser au risque de ces substances.

Mireille BECCHIO estime indispensable que la publicité pour les médicaments non soumis à prescription médicale ne soit plus autorisée.

Michel MALLARET demande s'il existe des publicités pour des médicaments à base de prométhazine.

Vivien VEYRAT observe qu'il existe des publicités pour des médicaments contenant du dextrométhorphan.

Nathalie RICHARD rappelle que la publicité pour les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire est interdite. Elle insiste sur le fait que l'Agence tient à favoriser le bon usage.

Le Docteur DEHEUL quitte la séance en audioconférence.

5.1.2 Présentation des résultats de l'enquête nationale « Soumission chimique 2014 » (Information)

Le Docteur Samira DJEZZAR, responsable du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Paris, intervient pour le dossier relatif aux résultats de l'enquête nationale « Soumission chimique 2014 ».

Le Docteur Samira DJEZZAR présente la dixième enquête nationale sur la « Soumission chimique » dont l'objectif est d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique. Elle rappelle que cette étude a été mise en place par l'Afssaps en 2003 (devenue ANSM en 2012) à la suite d'un travail de réflexion réunissant les experts de la santé et de la justice, qui avait également donné lieu à une circulaire relative à la prise en charge des victimes de soumission chimique dans les établissements de santé. Les premiers cas remontent aux années 80, avec notamment les benzodiazépines.

Elle rappelle que la soumission chimique est l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace.

En revanche, la vulnérabilité chimique est décrite comme toutes les agressions subies alors que la victime a consommé de façon volontaire des substances médicamenteuses, non médicamenteuses ou les deux à la fois. Pour retenir un diagnostic de vulnérabilité chimique, il faut avoir éliminé les autres causes du trouble présenté par la victime et la soumission chimique. Toutes les substances retrouvées sont celles consommées par la victime : évaluation clinico-pharmacologique et chronologique est faite pour faire la part des choses.

En 2014, 590 observations de suspicion de soumission chimique ont été notifiées au réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), soit une augmentation de 25 % par rapport à 2013. Pour 375 cas (soit 64 %), les observations proviennent des laboratoires de toxicologie. Cent quatre-vingt-trois observations (183) provenaient des urgences médico-judiciaires, essentiellement en Ile-de-France. Les autres observations provenaient de services de médecine légale et des centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) qui enregistrent les appels des victimes qui voudraient connaître la conduite à tenir ou obtenir des conseils, en cas de suspicion de soumission chimique.

Une consultation de soumission chimique pour les victimes qui ne souhaitent pas déposer plainte a été ouverte à l'hôpital Fernand-Vidal à Paris. A partir des données cliniques et toxicologiques, il est arrivé de voir certaines victimes déposer plainte dans un second temps.

Samira DJEZZAR poursuit sa présentation : Cent trente-trois (133) observations sur 590 ont été retirées (50 doublons et 83 cas sans rapport avec la soumission chimique – amnésie à la suite d'un état d'ébriété, analyses toxicologiques négatives, etc.).

Quatre cent cinquante-sept (457) cas ont donc été retenus pour l'étude. Les dossiers ont été répartis en fonction des dates des faits. La majorité des cas (416) étaient survenus en 2014 (91 %). Vingt-huit (28) cas dataient de 2013, 6 de 2012, 1 de 2008 et 6 n'avaient pas été renseignés. En effet, en matière de soumission chimique, il faut parfois attendre longtemps la réquisition du parquet pour que des analyses toxicologiques soient pratiquées. Certains dossiers datent donc de plusieurs années.

Plus de 90 % des victimes ont déposé plainte. Près de 5 % des victimes ont refusé de déposer plainte. Sur 5 % des cas, l'information n'a pas été renseignée.

Les 457 cas se répartissent comme suit : 269 en Ile-de-France (59 %), 52 en Nord-Pas-de-Calais et 25 cas en Aquitaine. Cela ne signifie pas qu'il n'y a pas de problème de vulnérabilité ou de soumission chimique ailleurs, mais peut-être que les cas n'y ont pas été pris en charge ou ont été mal orientés.

Samira DJEZZAR poursuit sa présentation.

Les 457 cas ont été répartis en trois catégories :

- Imputabilité vraisemblable (dossiers suffisamment documentés, avec une victime, un âge, une substance détectée), avec 66 cas (soit une baisse de 12 % par rapport à 2013) dont 57 concernaient des adultes et 9 des enfants ;
- Imputabilité possible (dossiers insuffisamment documentés sur le plan toxicologique ou clinique), avec 260 dossiers (augmentation de 14 % par rapport à 2013) ;
- Vulnérabilité chimique, avec 131 cas (augmentation de 28 % par rapport à 2013) dont 2 de consommation de substances médicamenteuses, 91 de consommation de substances non médicamenteuses et 38 de consommation de substances médicamenteuses et non médicamenteuses.

Soumission chimique vraisemblable

Parmi les 57 cas de soumission chimique vraisemblable chez l'adulte, on observe une prédominance féminine depuis le début de l'étude. L'âge moyen des victimes, dans ces dossiers à l'imputabilité vraisemblable, est de 34 ans, mais la plus jeune avait 15 ans et la plus âgée 98 ans. Vingt-neuf (29) de ces victimes avaient consommé de l'alcool. Dans 5 cas, la boisson alcoolisée a servi de vecteur pour la substance consommée à l'insu de la victime (93 % de ces victimes avaient déposé plainte). Les faits se sont déroulés dans un milieu privé (56 %), festif (21 %) ou public non festif. Cinquante et une (51) victimes ont présenté une amnésie (73 %).

Les agressions décrites sont l'agression sexuelle (37 cas), le vol (6 cas), l'agression sexuelle plus le vol (3 cas) et la tentative de soumission chimique (avec consommation avérée) dans 9 cas.

Les 9 cas de soumission chimique vraisemblable sur des enfants de moins de 14 ans concernaient 8 filles et 1 garçon âgés de 3 mois à 14 ans. Les auteurs des faits faisaient partie de la famille ou l'entourage. Les enfants en bas âge sont considérés comme « chimiquement battus » car victimes de maltraitance. Ces cas sont remontés, car certains enfants ont été hospitalisés en urgence. Une agression sexuelle a été relatée sur deux jeunes filles de 11 et 14 ans. Six (6) cas concernaient de la maltraitance, avec 2 cas d'évolution fatale. Un cas de sédation avec but d'homicide a été signalé.

Les familles de substances médicamenteuses détectées depuis le début de l'enquête sont les benzodiazépines (50 % des cas), les antihistaminiques et divers sédatifs (13 % des cas), suivis par les opiacés (8 %) et divers médicaments (8 %). Les substances non médicamenteuses représentent 21 % des cas.

Quarante-huit (48) mentions de benzodiazépines ont été recensées pour 38 victimes. Les trois premières substances sont le zolpidem (en augmentation, avec 12 cas soit 25 % des cas), le bromazépam (9 cas, soit 19 %) et l'alprazolam (en augmentation, avec 8 cas soit 17 %). Toutes les autres benzodiazépines sont retrouvées en moindre proportion. On observe une chute de l'utilisation du clonazépam à la suite des mesures réglementaires prises en 2012. Cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation de l'utilisation du bromazépam jusqu'en 2013, avant une chute en 2014 dont la poursuite reste à confirmer.

Pour les antihistaminiques et les sédatifs (13 mentions pour 10 victimes), la doxylamine est utilisée dans 6 cas (46 %). L'hydroxyzine a été utilisée dans deux cas. Les autres antihistaminiques ou neuroleptiques sont utilisés de façon variable d'une année à l'autre. Depuis 2002, l'utilisation de la doxylamine reste assez fluctuante, avec moins de 6 cas par an. L'utilisation de l'hydroxyzine suivait de près celle de la doxylamine, hormis en 2014.

Les opiacés sont mentionnés à 8 reprises chez 7 victimes. Il s'agit essentiellement de tramadol et de codéine. Parmi les « divers » (8 mentions pour 7 victimes), on retrouve l'amitriptyline dans 5 cas dont un enfant, la mirtazapine (2 enfants) et la carbamazépine (1 cas).

Samira DJEZZAR poursuit sa présentation : Pour les substances non médicamenteuses (20 mentions pour 15 victimes), la MDMA (3,4-méthylènedioxyamphétamine) a été utilisée dans 8 cas, plus pour la modification des émotions, en milieu festif, que pour la sédation. L'alcool a été bu sous la menace pour 5 victimes. On retrouve également 5 cas avec du cannabis, dont celui d'un enfant exposé régulièrement. Le GBL (acide gammabutyrolactone) et le GHB (acide gammahydroxybutyrique) sont mentionnés dans un cas chacun.

La chronologie de consommation de ces substances laisse à penser que l'adulte, auteur des faits, utilise ce dont il dispose.

En termes de répartition régionale, plus de la moitié des cas sont en Ile-de-France, avec le zolpidem en tête, suivi de la MDMA. L'utilisation du bromazépam et de l'alprazolam est assez répartie sur tout le territoire.

Samira DJEZZAR poursuit sa présentation.

Soumission chimique possible

260 cas ont été recensés, soit une hausse de 14 % par rapport à 2013.

Le profil, pour toutes les soumissions possibles et vulnérabilités, est souvent le même, avec des femmes assez jeunes. Une plainte est déposée dans 93 % des cas. Les victimes ont subi une agression sexuelle dans la majorité des cas. Dans 38 cas, seule une observation sans analyse toxicologique a été notifiée, car les sujets ne consultent que tardivement après les faits ou demandent seulement des renseignements. Les analyses capillaires, assez coûteuses, ne sont pas systématiques.

Dans 54 cas, les analyses toxicologiques étaient négatives : il est possible que les délais longs n'aient pas permis de déceler des molécules à cinétique courte. Les dossiers ne sont pas suffisamment instruits.

Dans 68 cas, les analyses toxicologiques sont insuffisantes. 38 de ces cas ne concernaient que les analyses en immunochimie. Il existe souvent des faux négatifs.

Dans 33 cas, la clinique est insuffisante. L'anamnèse, très importante, n'est pas renseignée. Or il faut savoir si la victime a consommé des substances ou un médicament avant les faits ou juste après les faits pour pouvoir déterminer si la molécule détectée fait partie de son traitement ou a été administrée à son insu.

Dans 67 cas, la clinique et la toxicologie étaient insuffisantes, les analyses de sang étant effectuées trop tardivement après les faits par exemple.

Vulnérabilité chimique

Une augmentation des cas de 28 % a été constatée, avec 131 cas en 2014, dont 2 ne concernant que des substances médicamenteuses, 91 ne concernant que des substances non médicamenteuses et 38 concernant une association de substances médicamenteuses et non médicamenteuses. Les victimes ont souvent le même profil et les agressions sont souvent de même type. Les victimes sont plus jeunes pour la vulnérabilité aux substances non médicamenteuses. L'alcool est la première des substances administrées (98 % dans la catégorie des substances non médicamenteuses et 92 % dans la catégorie associant traitement médicamenteux et substances non médicamenteuses).

L'alcool seul est retrouvé dans 61 cas (67 %). Le cannabis y a été retrouvé dans 26 cas (29 %). La cocaïne et la MDMA sont souvent associées au cannabis voire au cannabis et à l'alcool.

Conclusion

Il apparaît que les troubles amnésiques et les lésions de violence sont plus fréquents dans les cas de vulnérabilité aux substances non médicamenteuses. L'alcool est la principale substance en cause, ce qui démontre qu'il expose aux risques d'agression avec réaction de défense de la part des victimes. Ce sont également les cas de vulnérabilité aux substances non médicamenteuses qui consultent dans les délais les plus précoces. L'élimination de l'alcool est plus rapide que celle d'une substance benzodiazépine expliquant la disparition de l'amnésie et permettant ainsi aux victimes de vulnérabilité chimique de consulter plus tôt. Au-delà de 73 heures, ce sont les victimes de soumission chimique (sous influence de benzodiazépines ou autres sédatifs) qui sont les plus nombreux à consulter (l'amnésie persistant plus longtemps).

Au total, une augmentation de 13 % du nombre de cas de soumission chimique et de vulnérabilité a été constatée. Toutefois, le nombre de cas de soumission chimique vraisemblable est en baisse de 12 %. Sur le plan national, les benzodiazépines (zolpidem, bromazépam et alprazolam) restent en tête, suivies des substances non médicamenteuses et des antihistaminiques. L'alprazolam doit être surveillé, car son utilisation a été multipliée par trois par rapport à 2013. Le flunitrazépam, dont la commercialisation a été arrêtée, a disparu.

Depuis 2010, le nombre de notifications de vulnérabilité chimique semblent augmenter. Toutefois, la proportion réelle de cas n'a peut-être pas augmenté, mais les professionnels ont été davantage sensibilisés pour notifier les observations. Les notifications de soumission chimique possible (qui sont les plus nombreuses) ne sont pas suffisamment documentées pour être classées en vulnérabilité ou en soumission vraisemblable. La catégorie soumission vraisemblable est en chute.

L'étude avait été lancée pour la première fois en 2003. En 2008, un comité de pilotage avait discuté des diagnostics et des éléments à retenir pour une imputabilité la plus juste possible et une harmonisation de l'évaluation. En 2011, les enquêtes ont intégré les laboratoires de biologistes et d'analystes experts : le nombre de cas de soumissions a ensuite augmenté de façon générale, notamment pour les cas avec dépôt de plainte. La soumission possible augmente, mais les réquisitions pour des analyses toxicologiques baissent, car si l'auteur des faits n'est pas identifié, la réquisition n'est pas systématique.

Depuis 2014, des campagnes de prévention et de sensibilisation sont menées en Ile-de-France sur la consommation d'alcool et de diverses substances. Elle signale justement avoir reçu, à l'hôpital Fernand-Vidal, des cas provenant de Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG), avec des victimes évoquant une amnésie et ayant peut-être été agressées sexuellement. Des interventions sont également effectuées dans les UMJ en Ile-de-France. Les procédures seront également mises à jour et adressées aux services d'urgence.

Michel MALLARET considère qu'il sera nécessaire de s'interroger sur la nécessité de modifier et d'intensifier les campagnes de prévention. Constatant que l'augmentation des cas de soumissions chimiques possibles est liée au fait que les données toxicologiques sont insuffisantes pour les qualifier de vraisemblables, il demande si cette qualification est liée au fait que l'agresseur n'est pas identifié, ce qui rend impossible une réquisition du Procureur ou au fait que l'analyse capillaire n'est pas effectuée, pour différentes raisons, notamment économiques ou de délai.

Samira DJEZZAR confirme qu'il est important de disposer d'une analyse précise, car la victime peut ne pas se souvenir d'avoir consommé certaines substances. Il importe de pouvoir distinguer ce qui est consommé de façon volontaire de ce qui ne l'est pas. Les cas de consommation volontaire d'alcool relèvent de la vulnérabilité. Dans certains cas, une réquisition peut intervenir très tardivement. Il existe par ailleurs un biais de collecte : la majorité des cas provient d'Ile-de-France, où même les observations peu documentées sont recueillies. Il n'est pas aisé de savoir ce qui prime dans l'explication de cette augmentation du nombre des soumissions chimiques possibles.

Michel MALLARET observe que la Justice peut ne pas conduire les analyses si l'agresseur n'est pas identifié. Il demande si ce phénomène est marginal ou important. Il souhaite par ailleurs savoir si la limitation à la documentation des cas est avant tout économique, les analyses capillaires étant coûteuses.

Samira DJEZZAR répond qu'au début de l'étude, les analystes toxicologues communiquaient les cas de l'année en cours et ceux des années précédentes. Aujourd'hui, les analystes toxicologues surtout sur les cas de l'année d'étude. Par ailleurs, l'interrogatoire de la victime, notamment sur ses consommations volontaires, n'apparaît pas sur les demandes d'analyses.

Michel MALLARET estime qu'il est déjà possible de sensibiliser les toxicologues, les analystes et les experts sur la nécessité de demander davantage d'informations sur les faits. Il demande si les refus de la Justice de demander une analyse capillaire sont un phénomène qui s'amplifie aujourd'hui.

Samira DJEZZAR n'est pas en mesure de répondre à cette question.

Michel MALLARET demande si le fait qu'il y ait plus de violences parmi les cas de vulnérabilité s'explique par le fait que les victimes ayant des lésions de violence soient plus enclines à porter plainte.

Samira DJEZZAR précise que certaines victimes déposent plainte car leur amnésie les trouble, alors qu'elles assurent ne pas avoir bu plus que d'habitude, et se demande si elles ont été droguées à leur insu.

Michel MALLARET observe que le problème tient au fait qu'il subsiste une incertitude.

Samira DJEZZAR signale que la vulnérabilité a été retenue à la suite d'analyses capillaires pour des consommations d'alcool également.

Claude MAGNIN s'interroge sur le phénomène de sous-déclaration de ces agressions, à l'instar du constat établi dans le domaine du viol.

Il demande par ailleurs si un phénomène lié au « *binge drinking* » et à la consommation excessive d'alcool dans les fêtes universitaires a pu être observé.

Il observe enfin que les benzodiazépines arrivent au premier plan, comme cela a déjà été évoqué. Il constate également que l'utilisation du GHB a considérablement baissé.

Samira DJEZZAR précise que le GHB est classé comme stupéfiant en France et qu'il n'est pas aisé de se le procurer. Les pertes de conscience qu'il engendre, en boîte de nuit par exemple, sont prises en charge par le SAMU. Une dizaine de cas a été recensé depuis 2003.

Marie BONNET demande des détails sur la manipulation psychique (soumission psychique, emprise psychique, voire hypnose).

Samira DJEZZAR répond que les cas de manipulation psychique restent rares. Ils concernent généralement des sujets âgés abusés par leur famille pour la signature de documents. Un cas de manipulation psychique dans le cadre d'une secte a été recensé dans une précédente étude. L'enquête ne cible pas spécifiquement ces victimes.

Michel MALLARET observe qu'il serait intéressant de disposer de ces informations sur la dérive sectaire, la vulnérabilité et la manipulation psychologique. Il ajoute qu'il est connu que les benzodiazépines entraînent une modification des réactions de défense et de la perception du danger.

Il estime qu'il serait intéressant d'examiner le jour de survenue des cas pour déterminer s'ils correspondent à un événement festif ou à des prises isolées.

Samira DJEZZAR répond n'avoir recensé qu'un cas de « *binge drinking* », mais il n'est pas exclu que d'autres cas soient liés à ces événements festifs. Les jeunes gens concernés, souvent, ne parviennent pas à consulter et à déposer plainte.

Jean-Michel DELILE signale également des cas d'abus sexuels dans des contextes de rituels initiatiques en milieu universitaire. Officiellement, les cas d'amnésie sont liés à la consommation d'alcool, mais, dans certains cas, ils sont vraisemblablement liés à des prises de diverses substances. La victime est officiellement consentante, mais elle subit en réalité une forte pression du groupe, à laquelle il est difficile de s'opposer. Dans de tels cas, le dépôt de plainte est rare.

Il signale par ailleurs, à Bordeaux, un effondrement des demandes d'analyse par la Justice y compris dans les cas de décès, car les tribunaux sont en restriction budgétaire.

Samira DJEZZAR observe que ces refus conduisent parfois les victimes à financer les analyses elles-mêmes pour pouvoir justifier qu'elles ont consommé certaines substances à leur insu.

Nicolas AUTHIER observe que le GHB est un « bon modèle » pharmacologique, car il est éliminé très rapidement. Il se peut que ce biais conduise à sous-estimer son usage, bien qu'il soit vrai qu'il est moins aisé d'accès que les benzodiazépines.

Samira DJEZZAR ajoute qu'il s'agit d'une substance endogène dont il faut connaître les concentrations physiologiques.

Nicolas AUTHIER constate que les benzodiazépines sont les plus utilisées, avec 48 mentions et 38 victimes. Il semble que seule la substance indiquée est impliquée dans ces cas de soumission chimique, alors que l'alcool a été retrouvé dans la moitié des cas de soumission chimique vraisemblable. Il suggère d'aller plus loin dans l'analyse, notamment pour établir des profils.

Samira DJEZZAR observe que l'objectif était d'identifier les molécules utilisées en plus de l'alcool consommé volontairement par la victime.

Mireille BECCHIO suggère de communiquer sur la prévention et de prévenir les patients ayant des traitements antipsychotiques et antidépresseurs de la dangerosité d'y ajouter de l'alcool et/ou des benzodiazépines. La campagne de prévention sur l'usage des benzodiazépines est actuellement relayée par les médias qui évoquent leurs dangers en termes de troubles cognitifs et de maladie d'Alzheimer. Il semble important de diminuer encore les prescriptions et la taille des conditionnements, les auteurs de soumissions chimiques utilisant ce dont ils disposent dans la pharmacie familiale. Dans ces mesures de prévention, il importerait également de suggérer aux patients de consulter rapidement en cas de doute à la suite d'un événement afin de pouvoir effectuer des analyses.

Nicolas AUTHIER constate que l'usage du zolpidem est encore très important. Il demande un point sur la réflexion ouverte à l'ANSM sur la modification des conditions de prescription et de délivrance des benzodiazépines.

Nathalie RICHARD répond que l'ANSM souhaite actualiser le rapport paru en janvier 2014. Un bilan des données de consommation de l'Assurance Maladie a été établi et actualisé avec les chiffres de vente. L'Agence a proposé la prescription sécurisée et la limitation à 28 jours de l'ensemble des benzodiazépines. Ces propositions pourraient s'intégrer dans un plan plus général sur les benzodiazépines. Concernant le zolpidem, le raccourcissement de la durée maximale de prescription proposé par l'ANSM n'a pas encore abouti.

Michel MALLARET observe que l'important est de limiter l'exposition de la population française à ces médicaments en termes de nombre de comprimés et de durée d'exposition.

Nathalie RICHARD précise que, depuis ces réunions de concertation, la Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a également procédé à une réévaluation des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. Les benzodiazépines hypnotiques ont vu leur service médical rendu (SMR) diminuer, avec une diminution de leur remboursement. L'Assurance Maladie a mis en place des actions incitatives en direction des médecins généralistes. Ces actions tendent à permettre une légère diminution du mésusage.

Laurent MICHEL estime la question des benzodiazépines importante auprès du grand public. En tant qu'addictologue, il insiste sur la difficulté à refuser de délivrer des prescriptions de benzodiazépines que les patients estiment légitimes depuis de nombreuses années. Il estime que cette gestion doit être encore plus compliquée dans la pratique courante et souligne à cet endroit la pertinence de la campagne sur les antibiotiques en direction des patients.

Nathalie RICHARD précise que le rapport de janvier 2014 avait mis en lumière un nombre très important de patients qui consommaient des benzodiazépines sans interruption pendant plusieurs années. La campagne devra également viser à diminuer les initiations de traitement également chez des patients plus jeunes. Elle signale enfin qu'un tiers de la population française de plus de 65 ans consomme des benzodiazépines.

Claude MAGNIN signale que le Professeur Bégaud considère que l'imputabilité des phénomènes de démence aux benzodiazépines n'est pas avérée : son propos portait davantage sur le marqueur qu'était la consommation de benzodiazépines dans les cas de démence et l'origine de la démence restait relativement mystérieuse.

Nathalie RICHARD estime au contraire que la position du Professeur Bégaud sur le lien entre la consommation de benzodiazépines et la démence est très tranchée.

Nicolas AUTHIER modère en observant que les données de la littérature ne permettent pas d'établir un lien de causalité mais sont néanmoins des études d'association.

Mireille BECCHIO, explique que pour des prescriptions qu'elle n'a pas initiées et qu'elle ne souhaite pas reconduire, elle avance souvent auprès des patients l'argument selon lequel le médicament sera prochainement supprimé ou limité et qu'il importe donc d'en réduire la consommation jusqu'au sevrage. Cet argument fonctionne.

Fabrice OLIVET insiste sur l'image des substances dans la société. L'alcool et les benzodiazépines par exemple, sont liés au viol. Il rapproche par ailleurs la non-prescription, le refus de délivrance et la non-délivrance de TSO en pharmacie, et à l'inverse, une surprescription de benzodiazépines, voire la remise sans ordonnance de substances comme le Lexomil®, cette pratique allant dans le sens du consensus social, de même que la prolongation de la prescription *ad vitam aeternam*.

Mireille BECCHIO partage ce point de vue.

Michel MALLARET confirme que cette différence est surprenante. La restriction d'accès dans certains endroits peut être très problématique.

Il estime inquiétant que les plaintes n'aboutissent pas toujours à une analyse toxicologique, ce qui pourrait conduire à minimiser le sujet et à ne pas constater l'émergence de certaines substances favorisant la soumission chimique.

Il se demande enfin si l'augmentation de l'utilisation du zolpidem justifierait l'adjonction d'un colorant. Il rappelle que le zolpidem 12mg®, incolore, avait été refusé en France.

5.2 Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments

Marie-Anne COURNÉ précise que les deux substances MT-45 et 4,4'-DMAR qui ont fait l'objet de signalements divers en Europe, ont donné lieu à la rédaction d'un rapport conjoint entre l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT ou EMCDDA) et l'Office européen de police (Europol). Les données de ce rapport conjoint ont conduit le Conseil de l'Union européenne et la Commission européenne à demander à l'OEDT une évaluation des risques. Sur la base de ce rapport, le Conseil de l'Union européenne

a décidé de soumettre ces deux substances à des mesures de contrôle dans toute l'Union européenne sur la base de la convention des Nations Unies de 1971.

L'avis de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes est ainsi requis pour classer ces substances en France.

5.2.1. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du MT-45 en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)

Une EVALUATRICE indique que le MT-45 est un opioïde de synthèse développé dans les années 70 (analgésique). Les échantillons collectés ou saisis se présentent sous forme de poudre blanche. Les précurseurs chimiques et voies de synthèses de cette substance ne sont pas connus.

Chez l'Animal, plusieurs études ont démontré une toxicité aiguë du MT-45 plus élevée que celle de la morphine, avec par conséquent un possible potentiel de dépendance chez l'Homme. Aucune étude n'a été publiée chez l'Homme et il n'existe pas de connaissance sur son utilisation médicale chez l'Homme ou chez l'Animal dans l'Union européenne, hormis son utilisation comme matériel de référence analytique et en recherche scientifique.

Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique du MT-45 ni sur ses métabolites.

Le MT-45 n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Des travaux de recherche supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer précisément les risques sanitaires et sociaux.

D'après les forums, les voies d'administration sont surtout la voie nasale, et la voie orale. Les prises sont fréquemment renouvelées. Les effets recherchés (physiologiques et psychologiques, similaires à ceux des opioïdes) seraient ressentis après 15 minutes par voie nasale et 60 minutes par voie orale et pourraient durer jusqu'à deux heures. Les renouvellements des prises majorent la durée et les effets.

Le MT-45 a été saisi pour la première fois en Suède en octobre 2013. Depuis, deux signalements ont été remontés, en Belgique (mélangé à de la méthylone) et en Allemagne. Le MT-45 serait vendu comme « *Research Chemical* » (ou « *RC* ») sur Internet.

Le MT-45 a entraîné 28 décès (27 hommes et une femme) entre novembre 2013 et juillet 2014, en Suède uniquement. Le MT-45 est utilisé seul ou en association avec des opiacés, des benzodiazépines, des stimulants, des antipsychotiques, des antidépresseurs...

18 cas d'intoxication non fatale ont été également recensés en Suède. Certains ont été traités par la naloxone. Les effets toxiques rapportés seraient similaires à ceux d'une intoxication par un opioïde.

Le MT-45 n'est pas classé au niveau international. Les éléments scientifiques disponibles étant insuffisants, il a été demandé de mettre en place des mesures de contrôle sur cette substance. Un contrôle national a été mis en place uniquement en Suède et des mesures législatives ont été mises en place dans sept Etats.

Michel MALLARET rappelle que cette substance de synthèse, évaluée au Japon dans les années 70 pour ses effets thérapeutiques, n'avait pas fait l'objet d'un développement commercial. Le nombre de décès survenus en Suède, chez des usagers probables d'autres substances, est inquiétant. Trois cas d'intoxication présentaient des hypoacusies, dont une non-régressive : ce symptôme semble être plus fréquent avec le MT-45 qu'avec d'autres opiacés. Il estime que la survenue de décès brutaux et fréquents justifierait un classement assez rapide.

Claude MAGNIN se demande s'il n'existe pas un biais d'observation en Suède, l'accès aux traitements de substitution y étant très restrictif.

Fabrice OLIVET partage ce point de vue.

Michel MALLARET suppose que l'accès aux traitements de substitution plus aisé en France a pu épargner les Français.

Fabrice OLIVET insiste par ailleurs sur la stigmatisation de la société suédoise sur les traitements de substitution, avec une délivrance quotidienne et une inscription sur des listes : le consommateur d'opiacés a donc tendance à se reporter sur d'autres substances.

Nicolas AUTHIER observe qu'il peut également s'agir d'une consommation dans le cadre d'usage récréatif de drogues et non d'une autosubstitution.

Michel MALLARET précise qu'il n'existe pas d'information sur les motivations d'usage dans les rares publications de notifications d'effets toxiques sans décès.

Nathalie RICHARD demande, exception faite du classement, quelles autres mesures ont été mises en place en Suède.

Fabrice OLIVET précise que le *Swedish Drug Users Union* s'est toujours battu pour la substitution et la réduction des risques, dans un contexte extrêmement défavorable.

Nicolas AUTHIER demande pourquoi ce médicament n'a jamais vu le jour et s'il existe des données de toxicité, de risques, de potentiel d'abus...

Michel MALLARET observe qu'il existe très peu de données et de travaux. Les études chez la souris et le rat évoquaient un effet de toxicité aiguë égal ou supérieur à la morphine.

Mireille BECCHIO estime qu'il s'agit d'un opioïde, qui doit donc être classé à l'instar des autres opioïdes.

Michel MALLARET partage ce point de vue et 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 la décision d'exécution du Conseil de l'Union européenne n°2015/1873 du 8 octobre 2015 (avec prise d'effet au plus tard le 21 octobre 2016 au niveau national),
Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,
Considérant le risque grave pour la santé publique que présente le MT-45 en raison de ses effets opiacés et de sa toxicité supposée plus élevée que celle de la morphine,
Considérant les décès survenus dans l'Union européenne,
Considérant l'absence d'usage médical identifié,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 8 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions⁴, un avis favorable à l'inscription du MT-45 sur la liste des substances classées comme stupéfiant en France.*

Claude MAGNIN indique avoir voté contre cette proposition, car il estimait ce dossier trop faible.

Nicolas AUTHIER observe que le classement est opéré par rapport à un risque, et dans ce cas en l'absence d'indication thérapeutique.

Michel MALLARET observe que la toxicité doit être analysée en rapport avec le bénéfice thérapeutique et antalgique.

Fabrice OLIVET s'est abstenu pour manifester son désaccord. Il rappelle que le contexte suédois est particulier et que le MT-45 est un des rares opiacés accessibles très discrètement. Le lien avec le contexte répressif suédois doit être établi. La répression augmente le danger.

Michel MALLARET considère que l'Europe doit faire réfléchir les pays dans lesquels la substitution n'est pas facilement accessible et démontrer que des substances non classées peuvent induire des complications graves. Il estime toutefois que l'évaluation des substances pour leur classement doit être déconnectée du contexte.

Fabrice OLIVET remarque que la France s'est félicitée de la baisse de ses overdoses en la mettant en parallèle avec la prescription plus libérale des produits de substitution.

Nathalie RICHARD répond que le vrai problème tient au fait que les produits de substitution ne sont pas accessibles en Suède. Le classement du produit en Suède n'a certainement pas changé la situation.

⁴ 8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Michel MALLARET, Laurent MICHEL, Vivien VEYRAT et Caroline VICTORRI-VIGNEAU

1 voix contre : Claude MAGNIN,

2 abstentions : Bruno MEGARBANE et Fabrice OLIVET

Luc de HARO ne considère pas que l'accessibilité des TSO en France la protège. Il estime important de légiférer pour que ce produit ne puisse pas passer en France.

Jean-Michel DELILE indique avoir voté pour le classement comme stupéfiant du MT-45 du fait de sa toxicité.

Bruno MEGARBANE indique s'être abstenu par méconnaissance du sujet, estimant que la proposition de classement reposait sur trop peu d'arguments, hormis une série suédoise de décès, avec souvent une consommation d'opioïdes. Il demande pourquoi le MT-45 n'a jamais abouti à un médicament analgésique.

Michel MALLARET indique que les raisons pour lesquelles les Japonais n'ont pas développé cette substance ou ses équivalents ne sont pas connues.

5.2.2 Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du 4,4'-DMAR en vue de son classement comme stupéfiant (Avis)

Une EVALUATRICE indique que le 4,4'-DMAR (4,4'-diméthylaminorex) est un stimulant considéré comme dérivé de l'aminorex ou du 4-MAR (4-méthylaminorex), respectivement inscrits aux tableaux IV et I de la Convention des psychotropes de 1971. Le 4-méthylaminorex est classé comme stupéfiant en France.

Cette substance se présente sous forme de poudre ou de comprimés blancs ou colorés. Les précurseurs chimiques et les voies de synthèse utilisés sont inconnus.

Il est difficile de prédire de potentielles interactions ou contre-indications avec d'autres substances. Il n'existe pas d'étude chez l'Animal ou l'Homme ni de connaissances sur son utilisation médicale à usage humain ou vétérinaire. Le 4,4'-DMAR n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union européenne. Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de cette substance et ses métabolites. Des travaux de recherche supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer les risques sanitaires et sociaux de cette substance.

Sur les forums, les voies d'administration les plus utilisées sont les voies orales et nasales. Les doses varient selon les voies d'administration.

Le 4,4'-DMAR a été saisi pour la première fois aux Pays-Bas en décembre 2012. Depuis, des signalements ont été rapportés par le Danemark, la France (en 2014, par le CEIP de Montpellier), la Finlande, la Hongrie, la Pologne, la Roumanie et le Royaume-Uni.

Cette substance est vendue sur Internet comme « *research clinical* » (ou « *RC* »). Elle est revendue également comme étant de l'ecstasy ou de la poudre renfermant de la cocaïne ou de la méphédronne.

Trente et un (31) décès (22 hommes, 8 femmes, un de sexe inconnu) impliquaient cette substance dans trois Etats (Royaume-Uni, Hongrie et Pologne) entre juin 2013 et juin 2014. Dans la plupart de ces cas, la substance responsable du décès avait été consommée avec d'autres substances. Un cas d'intoxication non fatale a été recensé en Pologne. Les effets toxiques sont l'agitation, l'hyperthermie, les convulsions, les problèmes respiratoires et l'arrêt cardiaque.

Le 4,4'-DMAR n'est pas classé au niveau international. Trois Etats-membres ont mis en place un contrôle national et cinq des mesures législatives.

Michel MALLARET observe que cette substance est assez proche de l'aminorex et du benfluorex. Il insiste sur son effet sérotoninergique très particulier. Les psychostimulants n'entraînent habituellement pas autant de décès. L'association avec d'autres substances peut représenter un danger supplémentaire si une autre substance est sérotoninergique.

Jean-Michel DELILE observe que le syndrome sérotoninergique est particulièrement préoccupant. Ce produit concerne des profils de RC classique, notamment d'usagers de MDMA, ce qui peut représenter un risque de cumul. Il lui semble logique et cohérent de classer cette molécule.

Mireille BECCHIO estime ce classement d'autant plus nécessaire que la molécule est parfois vendue à l'insu des consommateurs, qui peuvent consommer plusieurs toxiques en même temps.

Le président 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 la décision d'exécution du Conseil de l'Union européenne n°2015/1873 du 8 octobre 2015 (avec prise d'effet au plus tard le 21 octobre 2016 au niveau national),
Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,*

*Considérant le risque grave pour la santé publique que présente le 4,4'-DMAR et notamment les décès impliquant le 4,4'-DMAR rapportés dans certains États membres,
Considérant l'absence d'usage médical identifié,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 9 voix pour et 2 abstentions⁵, un avis favorable à l'inscription du 4,4'-DMAR sur la liste des substances classées comme stupéfiant en France.*

6 Questions diverses

Claude MAGNIN demande si la configuration des nouvelles régions aura une incidence sur les CEIP.

Nathalie RICHARD indique que la question du réseau des CEIP et de celui des CRPV sera prise en compte dans cette réflexion.

Claude MAGNIN en déduit qu'une évolution est probable.

Michel MALLARET précise que l'ANSM a communiqué sur son souhait de maintenir le même niveau d'activité des deux réseaux. Les addictovigilants et pharmacovigilants estiment être en nombre suffisant pour lancer des alertes le cas échéant.

Claude MAGNIN insiste sur la nécessité de rendre les CEIP plus efficaces et de renforcer leurs compétences et leur capacité d'information de tous les acteurs impliqués dans la vigilance.

Le Président clôt la séance à 16 heures 45.

⁵ 9 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Laurent MICHEL, Vivien VEYRAT et Caroline VICTORRI-VIGNEAU
2 abstentions : Bruno MEGARBANE et Fabrice OLIVET