

Direction : NEURO (Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions)

Pôle : STUP (Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants)

Personnes en charge : Nathalie RICHARD

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°1

Judi 19 septembre 2019 – Salle n° 1

13h30 à 17h30

Membres présents

Professionnels de santé :

Mme ALARCON Frédérique
M AUTHIER Nicolas
M BERTHELOT Jean-Marie
Mme COPEL Laure
Mme DEBRUS Marie
Mr DELILE Jean-Michel
Mme MAUGEZ Marianne
M MICHEL Laurent
M MOREAU Cédric

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie

Associations :

Mme GILANTON Marie Madeleine
M OLIVET Fabrice

CEIP-A Titulaires :

Mme DAVELUY Amélie
Mme GIBAJA Valérie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse
Mme MICALLEF-ROLL Joëlle
Mme PEYRIERE Hélène
Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline

Membres excusés

M DE HARO Luc
Mme DEHEUL Sylvie

Associations Suppléantes :

Mme BORREL Béatrice
M BENSO Vincent

CEIP-A Suppléants :

/
Mme DJEZZAR Samira
M LE BOISSELIER Reynald
M MALLARET Michel
Mme PAIN Stéphanie
Mme BOUCHER Alexandra

Adopté

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Nathalie RICHARD

Participants de l'ANSM

M AMATO Luciano

M COULIBALY Lhanzeny Wilfried

M DOYEN Emmanuel

Mme FABREGUETTES Aldine

M GUEHO Sylvain

Mme GODEFROY Marie-Laure – Service de Déontologie

Mme GUERIN Pauline, stagiaire

Mme LE-SAULNIER Carole – Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)

Mme MONZON Emilie

Mme PION Charlotte

Autres intervenants

/

Secrétariat du Comité

Equipe STUP, Direction NEURO

EDRAGAS Nadège

Adopté

Page 2 sur 16



Suivez notre actualité sur :
ansm.sante.fr |   @ansm

La séance est ouverte à 13 heures 37.

I. Annonce des conflits d'intérêts

Mme Nathalie RICHARD indique qu'aucun conflit d'intérêts n'est à déclarer. Pour rappel, les membres doivent avoir tous validé leur déclaration en ligne pour que celles-ci soient visibles et consultables.

II. Présentation des missions du Comité scientifique Permanent des Stupéfiants, des Psychotropes et des Addictions

Mme Nathalie RICHARD rappelle que le présent comité succède à l'ancienne commission des stupéfiants et psychotropes dont le dernier mandat s'est terminé en juin dernier. En effet, l'ANSM a souhaité modifier l'ensemble de ses instances consultatives. Elle comptait auparavant 31 instances : 3 commissions, 4 comités techniques, 24 groupes de travail spécifiques, et des CSST¹ dédiés à des problématiques particulières. L'ANSM compte désormais 16 instances, dont 15 comités permanents et un comité d'information des produits de santé. Ces comités sont nommés pour quatre ans, et composés de 10 à 20 membres. Ils sont consultés avant l'instruction d'un dossier ou d'une question nécessitant un avis collégial qui est complémentaire à l'évaluation interne de l'ANSM. Ces comités sont consultatifs : ils rendent des avis au Directeur Général de l'ANSM qui les suit ou non. Dans le cadre de la réforme de ses instances, l'ANSM poursuit son ouverture vers la société civile et a intégré à ce titre dans tous ses comités des représentants des associations de patients. Pour mémoire, l'ancienne commission des stupéfiants et psychotropes comptait déjà un représentant de patients.

Le Comité Psychotropes, Stupéfiants et Addictions est constitué de 19 membres titulaires et de 9 suppléants. Certains ont été membres du CSST cannabis thérapeutique. Tous sont des professionnels de santé du champ des addictions ou intervenant dans le traitement de la douleur et des soins palliatifs. Une sociologue spécialisée dans les addictions et les membres du réseau d'addictovigilance (CEIP-A) sont également nommés. Par ailleurs, en fait nouveau, il n'y a plus de président, ni de vice-président nommés. Le Directeur en charge de la direction pilote et assure la modération des débats et la coordination des travaux.

Après discussion interne, il a été décidé que, pour certains sujets nécessitant plus de réflexions et d'avis collégiaux, un ou plusieurs référents seraient nommés parmi les membres du comité.

Le comité scientifique permanent des psychotropes, stupéfiants et addictions rend des avis sur les risques de pharmacodépendance, d'abus, d'usage détourné des substances psychoactives, issues de médicaments ou non. Le comité va également rendre des avis sur les médicaments des addictions aux drogues, à l'alcool et au tabac.

Il intervient sur l'inscription des substances sur la liste des stupéfiants et des psychotropes et peut également proposer d'ouvrir ou mettre à jour des enquêtes d'addictovigilance.

Les comités ne sont plus filmés.

¹ comité scientifique spécialisé temporaire

Adopté

Présentation du règlement intérieur

Mme Carole LE-SAULNIER indique que le règlement intérieur est fixé par le Directeur Général de l'ANSM et sera adressé aux membres à l'issue de la séance. S'agissant du vote, chaque membre a une voix délibérative au sein du comité. Les associations agréées d'usagers ont le même droit de vote que les experts.

Pour cette première réunion, titulaires et suppléants ont été conviés, mais il est rappelé que seuls les titulaires votent (ou les suppléants en l'absence des titulaires). S'agissant des associations de patients, titulaires et suppléants pourront assister aux autres séances, en revanche, seuls les frais de déplacement des titulaires seront pris en charge.

Il n'y a plus de Président, mais un modérateur appartenant à l'ANSM qui est chargé de l'animation de la réunion et du bon déroulement des débats.

En outre, un secrétariat du comité est chargé du secrétariat opérationnel.

S'agissant du quorum, il est fixé à un tiers des membres présents. Les séances peuvent se faire de manière physique, mais aussi *via* des moyens digitalisés. Les votes sont également possibles dans ces conditions.

Il n'y a pas d'enregistrement vidéo mais un enregistrement sonore. L'enregistrement est un document administratif qui peut être transmis à tout tiers qui en fait la demande, dans les conditions régies par les dispositions du code des relations entre le public et l'administration (Articles L.300-2 et suivants).

Concernant le déroulement des séances, il sera vérifié au moment de l'ouverture si le quorum est atteint et quelles sont les situations de conflits d'intérêts. Les dossiers sont présentés et les avis sont émis. Pour rappel, tout est consigné dans le compte rendu et les avis minoritaires, pour ceux qui souhaitent les signaler, seront également consignés.

Point sur les déclarations d'intérêts

Un membre de l'ANSM indique que la déclaration d'intérêt doit être exhaustive. Les représentants des associations de patients doivent déclarer leurs liens personnels et ceux de l'association qu'ils représentent. Le financement par des opérateurs économiques et le pourcentage de ces financements par rapport au budget de la structure sont également à déclarer. La mise à jour de la déclaration d'intérêt est réalisée à chaque nouveau lien contracté et au moins une fois par an même sans modification. Une relance automatique est adressée un mois avant la date d'échéance des déclarations.

Les membres s'engagent également à respecter une obligation d'indépendance. Ils ne pourront plus exercer certaines activités durant leur mandat. La liste des incompatibilités est disponible sur Internet.

Lorsque les membres reçoivent l'ordre du jour, il leur est demandé de signaler leurs liens d'intérêts. Il est nécessaire d'avoir un échange en amont des réunions entre les membres et le secrétariat de l'ANSM. En cas de situation de conflit d'intérêts, il sera demandé aux membres de quitter la séance au moment de l'examen du dossier concerné. Par exception, une dérogation est prévue par les textes et permet d'entendre un expert qui aurait un lien d'intérêt, mais dont l'expertise serait considérée comme indispensable. Le secrétariat devra motiver cette dérogation.

Concernant les associations de patients, lorsqu'elles ont des liens institutionnels importants, financiers par exemple et supérieurs à 10 000 euros avec un opérateur concerné par le dossier, le représentant pourra être auditionné et mais devra quitter la séance durant la suite des débats et les délibérations sur ce dossier.

L'ANSM en miroir est obligée de vérifier la teneur des déclarations d'intérêts. Il convient d'être vigilant quant à la base de données Transparence Santé, dans laquelle les industriels déclarent les liens, les conventions qu'ils peuvent avoir avec les professionnels de santé et les associations de patients notamment. Le secrétariat de l'instance doit aussi contrôler la date de la déclaration d'intérêts. Les membres ne pourront en effet pas siéger si leur déclaration est supérieure à un an. Avant la séance, le secrétariat doit procéder à l'analyse des liens d'intérêts des membres au regard des dossiers à l'ordre du jour et signaler les conflits d'intérêts en début de séance et la conduite à tenir. Il assure la traçabilité des conflits d'intérêts et la conduite qui a été tenue durant la séance par une mention dans le compte-rendu.

ANSM et experts sont co-responsables de la bonne application de ces règles.

M. Fabrice OLIVET indique avoir appris qu'une subvention d'un laboratoire pharmaceutique n'a toujours pas été versée, alors qu'elle a été déclarée. Quid des déclarations dans ce cadre ?

Un membre de l'ANSM indique que si la convention a été signée, la subvention devrait être perçue. Il s'agit de maintenir une cohérence permettant de rester dans les règles tout en étant dans un contexte qui ne les facilite pas.

Mme Carole LE-SAULNIER indique que les membres peuvent être amenés à s'exprimer en public sur ce qui se passe au sein du comité. Dans ce cas, il convient pour les membres en premier lieu d'indiquer s'il s'agit d'une de leur position personnelle ou s'il exprime au nom du comité. Dans ce cas, si le membre s'exprime au nom du comité, un accord préalable de l'ANSM est requis. L'attention des membres est attirée sur la confidentialité des débats et sur la nature des informations pouvant être rendues publiques, notamment si le compte-rendu de la séance n'a pas été publié.

L'ordre du jour doit obligatoirement être mis en ligne avant la séance et un compte rendu des séances doit être établi. L'ensemble des données peuvent être rendues publiques dès lors que l'ANSM aura pris une décision suite à l'avis rendu. Les séances ne sont pas filmées, néanmoins pour certains sujets incluant des auditions publiques, les séances seront filmées et retransmises en direct.

Les membres sont soumis à une obligation de réserve et de confidentialité. Les débats sont confidentiels au sein du comité.

Tour de table - *Les membres du comité se présentent, précisant leur(s) spécialité(s) et activité(s).*

III. Bilan des trois ans de la Commission des stupéfiants et psychotropes – mandat de 2016 à 2019

Mme Aldine FABREGUETTES rappelle que le mandat de la Commission des stupéfiants et psychotropes était de trois ans. 14 séances ont eu lieu et 22 avis ont été rendus durant ce mandat. Deux journées d'échange partenarial ont par ailleurs eu lieu. Trois grands thèmes ont été débattus lors de ces commissions : inscriptions sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes de substances psychoactives dont certaines sont en cours de procédure,

Adopté

Page 5 sur 16

l'évaluation des risques de dépendance, d'abus et d'usage détourné et des mesures à prendre pour préserver la santé publique, et les opioïdes et la prévention des surdoses.

Inscription sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes

La commission des stupéfiants s'est prononcée favorablement au classement sur la liste des stupéfiants de dérivés du fentanyl, de cannabinoïdes de synthèse, de l'éphédrine, de la diphédrine et de la méthoxyphédrine et des « benzofuranes et dihydrobenzofuranes ».

Elle s'est basée sur les enquêtes menées par les différents CEIP-A (centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance). Elle s'est également prononcée favorablement au classement sur la liste des psychotropes de différents *designer benzodiazépines*.

Deux substances sont en attente d'une décision : le kratom et la GBL. Le CEIP-A de Caen a présenté son enquête sur le Kratom lors de la commission des stupéfiants et des psychotropes du 18 avril 2019. Si la Commission s'est montrée favorable à la mise en place de mesures de contrôle, aucune majorité ne s'y est en revanche dégagée quant à l'opportunité de classer cette substance sur la liste des stupéfiants ni sur celle des psychotropes.

Concernant la GBL, la commission s'est prononcée favorablement à une inscription sur la liste des stupéfiants, en excluant l'usage industriel. Le classement stupéfiant ne concernerait ainsi que l'usage privé.

Il est précisé que le classement est établi à partir de critères définis par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) basés sur les risques pour la santé.

Evaluation des risques dépendance, d'abus et d'usage détourné d'abus et des mesures à prendre pour préserver la santé publique

Le Cannabidiol (CBD) a été considéré comme une molécule psychoactive qui peut présenter des risques. Un point d'information a été publié en janvier 2019 par l'ANSM alertant les patients, les parents d'enfants souffrant d'épilepsie, et les professionnels de santé, sur les dangers liés à l'utilisation de produits contenant du CBD vendus notamment sur Internet. L'évaluation du dossier de demande d'AMM est en cours au niveau européen et devrait être notifiée dans les semaines à venir.

Concernant les Poppers, le CEIP-A de Lille responsable de l'enquête, conclut que les Poppers présentent un risque pour la santé publique. Il a été proposé de mettre en place des mesures de réduction des risques comme l'interdiction de la vente aux mineurs et de communiquer sur les risques inhérents à l'usage de ce produit. Une note est en cours de rédaction afin d'informer l'ensemble des autorités sanitaires concernées.

Concernant l'oxybate de sodium, une demande du laboratoire commercialisant le produit avait été adressée à l'ANSM pour modifier le circuit de distribution hospitalier avec un élargissement de la dispensation aux officines de ville afin de faciliter leur accès aux patients. La commission s'est positionnée favorablement à cette demande. Toutefois, le laboratoire a par la suite retiré sa demande. Le circuit reste donc hospitalier.

Concernant le méthylphénidate, la commission s'est positionnée pour un rappel des conditions de prescription et de délivrance (CPD) du produit en précisant les risques, notamment d'abus et de détournement chez l'adulte. L'ANSM a dans ce cadre publié un rapport sur les données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France de ce médicament le 11 mai 2017.

Concernant les médicaments détournés par les adolescents et jeunes adultes pour un usage récréatif (« Purple drank ») qui avaient donné lieu à des intoxications graves et des décès, la commission des stupéfiants et psychotropes du 29 juin 2017 a proposé que les spécialités contenant de la codéine, du dextrométhorphan de l'éthylmorphine et de la noscapine soient soumises à prescription obligatoire. Sur proposition du directeur général de l'ANSM, un arrêté a été publié dans ce sens le 12 juillet 2017. Par ailleurs, dans le cadre du plan gouvernemental de mobilisation contre les addictions, un courrier a été adressé à la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives) le 7 décembre 2017 proposant d'interdire la publicité grand public et la délivrance aux mineurs de certains médicaments définis par leur inscription sur une liste qui reste à définir.

Concernant les Nouvelles Substances Psychoactives (NPS), l'ANSM a proposé une mesure visant à renforcer les mécanismes de détection et d'alerte sur les NPS, notamment les opioïdes de synthèse dans le plan addiction de la MILDECA. L'ANSM organise une réunion tous les ans avec les experts toxicologues analystes et les médecins légistes pour leur faire un retour sur certaines enquêtes du réseau de CEIP-A.

Concernant les médicaments à base de prégabaline, la dernière enquête d'addictovigilance a montré une augmentation des cas d'abus, de dépendance, d'ordonnances falsifiées et de trafic de ces spécialités. La Commission a dans ce cadre rendu un avis favorable à l'unanimité à la modification de leur durée maximale de prescription en la limitant à 12 semaines (3 mois) sur une même ordonnance, alors qu'actuellement cette spécialité peut-être prescrite sur une même ordonnance pour une durée allant jusqu'à un an.

Les opioïdes et la prévention des surdoses

Deux journées d'échange partenarial ont été organisées en 2017 et 2018 avec les principales instances de santé concernées (DGS, MILDECA, ANSES², INCA³, CNAM⁴, HAS, OFDT), des associations de patients/usagers et des sociétés savantes. Elles portaient sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France (2017) et sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France (2018). Ces échanges ont abouti à des propositions de mesures pour réduire les surdosages aux opioïdes et améliorer l'usage des médicaments à base d'opioïde. Celles-ci ont été soumises par courrier à la MILDECA et lors d'un groupe de travail piloté par la DGS ayant pour objectif l'élaboration d'une feuille de route pour « prévenir les surdoses d'opioïdes et agir face aux surdoses » auquel l'ANSM a participé fin 2018. Par ailleurs, un rapport sur l'« Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques » a été publié en février 2019.

La DGS a publié le 6 septembre 2019 la feuille de route reprenant les grandes mesures proposées lors de deux journées d'échange.

Concernant spécifiquement le tramadol, compte tenu d'une augmentation du nombre d'usages problématiques liés au tramadol, la commission du 21 février 2019 s'est montrée favorable à une modification de la durée maximale de prescription des spécialités à 12 semaines, ainsi qu'à la mise en place de mesures informatives auprès des professionnels de santé, patients et grand public et à l'émission de recommandations auprès des titulaires d'AMM de mettre à disposition des conditionnements contenant moins d'unités par boîte.

² Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

³ Institut national du cancer

⁴ Caisse nationale d'assurance maladie

Concernant les médicaments à base de naloxone, la commission s'est montrée favorable à sa diffusion large vers les patients et les usagers de drogue à plusieurs reprises. Elle s'est par ailleurs prononcée favorablement à l'exonération de la liste I des substances vénéneuses de la naloxone par voie intramusculaire⁵ afin que sa prescription soit facultative.

Concernant la buprénorphine haut dosage, la commission s'est montrée favorable à la diffusion d'un livret de réduction des risques pour les spécialités SUBUTEX, génériques et OROBUPRE, ainsi qu'à la mise à disposition d'une spécialité à base de BHD (buprénorphine haut dosage) sous forme injectable à action rapide dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes. Aucun vote majoritaire n'est ressorti sur la définition des CPD pour la spécialité BUVIDAL.

M. Reynald LE BOISSELIER indique avoir assisté il y a quelques semaines à une présentation relative à l'OROBUPRE. Le livret de réduction des risques a été mis en place et les acteurs de santé sont sollicités pour faire remonter les cas. Or, en région, ces informations ne sont pas transmises. Il conviendrait que les cas soient systématiquement transmis en région.

Mme Nathalie RICHARD indique que les cas déclarés sont normalement transmis et enregistrés dans la base de pharmacovigilance.

Un membre de l'ANSM précise que les laboratoires n'ont aucune obligation réglementaire à transmettre les cas à chacune des régions concernées. Le message peut être passé, mais l'ANSM ne pourra pas obliger les laboratoires à le faire.

M. Fabrice OLIVET demande si les remontées sur le mésusage relatif à l'OROBUPRE sont couvertes par le secret médical.

Mme Aldine FABREGUETTES indique que les données sont anonymisées.

Mme Nathalie RICHARD suggère d'aborder ce point spécifiquement lors d'un prochain comité portant sur le système de pharmacovigilance et de déclaration des cas.

IV. Protoxyde d'azote, cas du réseau français d'addictovigilance

Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU, responsable du centre d'addictovigilance de Nantes et rapporteur de l'enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote, rappelle qu'il est commercialisé à visée médicale et comme gaz propulseur en France :

1/A visée médicale :

- le MEOPA, mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, médicament inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et suivant une partie de la réglementation des stupéfiants,
- le protoxyde d'azote pur médicinal, uniquement utilisé en anesthésie générale, classé sur liste I et réservé à l'usage hospitalier ;

2/ le protoxyde d'azote non médicinal, utilisé notamment dans le secteur alimentaire. Ce gaz est en vente libre dans les supermarchés et sur disponible également sur Internet.

Au moment de la sortie de la réserve hospitalière du MEOPA, il avait été prévu un plan de gestion des risques (PGR) qui impliquait une surveillance en addictovigilance, le risque de mésusage ayant été identifié au moment de l'élaboration du PGR. Dans le rapport 2013 du

⁵ à la dose maximale remise au public de 3,64 mg de naloxone anhydre

MEOPA évaluant la période novembre 2011-septembre 2013, cinq notifications concernaient le protoxyde d'azote pur, et dans celui de 2016 évaluant la période octobre 2013-août 2016, neuf notifications concernant le protoxyde d'azote pur ont été rapportées au réseau d'addictovigilance. Ces notifications mentionnaient une consommation chez des sujets jeunes, avec une utilisation récréative en particulier dans les soirées étudiantes, de cartouches pour siphon à chantilly inhalées à l'aide de ballons. Un cas de décès dû au protoxyde d'azote est rapporté lors d'une consommation au cours d'une soirée étudiante (inhalation de gaz trop froid, décès par asphyxie), un autre cas de décès dans un contexte de polyconsommation incluant du protoxyde d'azote est rapporté.

Début 2018, un cas marquant de myélite cervicale a été rapporté et considéré par le CASAR (Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques de l'ANSM) comme un signal prioritaire. Il a ainsi été demandé un bilan officiel d'addictovigilance avec un rapport dédié au protoxyde d'azote pur présenté en mai 2018. Dans ce premier bilan, 11 notifications ont été signalées, majoritairement dans le cadre d'une utilisation festive. Des conséquences graves sur la santé ont été rapportées, dont deux cas ayant évolué vers une consommation quotidienne ou une dépendance ainsi qu'un décès dans un contexte de polyconsommation incluant du protoxyde d'azote.

Le bilan a été présenté au comité technique des centres d'addictovigilance et plusieurs recommandations ont été proposées : l'ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance afin d'obtenir les données des laboratoires nécessaires ; l'évaluation de la consommation de protoxyde d'azote auprès de la jeune population, notamment à travers une enquête auprès des étudiants en santé ; l'information des professionnels et futurs professionnels de santé des risques liés à l'abus ou à la dépendance au protoxyde d'azote ; la prise de contact avec l'ANSES pour évaluer la possibilité de l'utilisation d'un autre gaz dénué d'effet psychoactif à des fins culinaires.

Le prochain bilan est prévu en 2020. Néanmoins, devant un certain nombre de signaux jugés préoccupants, il était nécessaire de faire un point. Les données ont été classées en deux parties : d'une part les signaux (émanant de deux sources : le réseau des CEIP-A et la veille Internet), et d'autre part les actions identifiées mises en œuvre devant l'ampleur du phénomène.

Dès juillet 2018, des centaines de cartouches vides avaient été retrouvées à Lille et l'ARS (agence régionale de santé) des Hauts de France avait émis un signal. Depuis 2018, le nombre de cas rapportés au réseau n'a fait que croître et plusieurs déclarations rapportent des conséquences sanitaires graves.

Sur Internet, il est très facile de se procurer du protoxyde d'azote, qui ne fait l'objet d'aucune réglementation avec une accessibilité illimitée. La publicité est incitative et des packs sont disponibles notamment sur certains sites dédiés.

Google trend, en utilisant le mot clé « gaz hilarant » permet d'objectiver l'intérêt croissant des internautes pour ce gaz. L'identification des articles sur le gaz hilarant dans « Google actualités » montre aussi une augmentation d'articles publiés en 2019 par rapport à 2018. Ces articles sont publiés dans une grande diversité de journaux, et dans la très grande majorité ils soulignent la dangerosité du produit.

Deux types d'actions ont été menés : des actions de communication et des propositions réglementaires. La communication a été réalisée par différentes structures : en juillet 2018, suite à la transmission des informations par le CEIP-A de Lille, un signalement a été réalisé

Adopté

Page 9 sur 16

par l'ARS Hauts de France ; en janvier 2019, l'association des CEIP-A publie son bulletin national sur le thème du protoxyde d'azote puis, en novembre 2019, la MILDECA diffuse un communiqué de presse. Au niveau réglementaire, deux propositions de loi ont été portées pour limiter l'accès des mineurs au protoxyde d'azote. Des mesures sporadiques ont été prises par certains maires (arrêtés interdisant la vente du gaz aux mineurs).

Cette évaluation, dépasse le cadre classique de l'addictovigilance, dans la mesure où la substance concernée est commercialisée pour une utilisation culinaire. Le problème identifié, plus que le nombre de cas rapportés au réseau des CEIP-A, est le nombre très important de consommateurs, jeunes, qui échappent au système de notification car ils ne fréquentent pas les systèmes de soins, la consommation étant dans la très grande majorité des cas non suivie d'une nécessité de prise en charge immédiate ; ce qui explique le nombre faible de cas notifiés par rapport à la diffusion massive du produit. Néanmoins, le nombre de cas notifiés est en nette augmentation et le réseau des CEIP-A a identifié des conséquences graves et situations de pharmacodépendance qui, ajoutées au fait que cette substance contribue à la banalisation de la consommation de psychoactifs, justifient une vigilance renforcée.

Un membre de l'ANSM indique que le bilan des cas déclarés au CEIP-A a été présenté en mai 2018 au comité technique des CEIP-A. Un courrier a été adressé à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), copie DGS, ANSES et MILDECA. Des échanges ont eu lieu, notamment avec la DGCCRF qui précise que dans la mesure où le produit lui-même n'est pas dangereux dans son utilisation culinaire normale, il leur est difficile de s'emparer seuls de ce sujet. En revanche, l'ANSM leur a demandé d'inciter les industriels à remplacer ce gaz par un autre gaz dénué de risque. Ainsi la DGCCRF a proposé de chercher qui sont les producteurs et les distributeurs de protoxyde d'azote, quels seraient les substituts envisageables et dans quels délais. En parallèle, la DGS a rappelé que des actions de prévention ont déjà été mises en place, ainsi qu'une action de sensibilisation. Ce sujet sensible reste sous surveillance.

M. Vincent BENSO indique que Techno+ n'a pas communiqué sur le protoxyde d'azote car il estime que le produit est au final très peu toxique et que communiquer pourrait être jugé comme étant incitatif. M. Vincent BENSO demande en outre si d'autres cas de myélite ont été identifiés.

M. Reynald LE BOISSELIER précise que la personne souffrant de myélite est restée 21 jours en réanimation. Le jeune consommait 200 capsules par jour. Le risque de dépendance est méconnu. En outre, il rappelle qu'il est possible de faire de la chantilly en utilisant de l'air plutôt que du protoxyde d'azote.

Mme Nathalie RICHARD indique qu'il convient bien sûr de proportionner les mesures au nombre de cas, mais surtout d'informer en priorité sur les risques.

Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU fait observer que tous les médias alertent sur ce risque. Il n'est pas possible de laisser dire que cette consommation est normale.

M. Vincent BENSO indique que le nombre de cas graves reste pourtant faible.

Mme Samira DJEZZAR précise qu'une étude nationale a été réalisée et a montré que 4,6 % des étudiants consomment du protoxyde d'azote, sur 70 000 questionnaires, 1 % des répondants se définissent comme étant dépendants au produit et 4,3 % d'entre eux ont par ailleurs rapporté une envie irrésistible de consommer.

Mme Hélène PEYRIERE fait par ailleurs observer qu'il existe toujours un décalage entre le moment où une augmentation est constatée et le moment où les professionnels de santé voient les cas. À Montpellier, certains commerçants ont interdit la vente de protoxyde d'azote aux mineurs. Les élus commencent à mettre en place des moyens pour limiter l'usage du protoxyde par les jeunes.

M. Reynald LE BOISSELIER le confirme : le nombre de cas graves augmente. Le phénomène s'étend dans la population étudiante.

M. Fabrice OLIVET craint que l'information sur les risques se traduise automatiquement par une restriction d'accès qui pourrait aggraver les risques.

Mme Nathalie RICHARD indique que la restriction d'accès par rapport à ce type de produit utilisé dans un but festif est différente.

M. Vincent BENSO signale qu'une restriction reviendrait à infantiliser les gens.

Mme Nathalie RICHARD ne pense pas que changer le protoxyde d'azote par un autre gaz dans les siphons de chantilly représente un problème de santé publique. Par ailleurs, la population concernée ici est souvent une population de mineurs qui n'a pas forcément notion des risques et qu'il faut protéger.

M. Fabrice OLIVET fait observer que la consommation ne s'arrêtera pas pour autant. Toute mesure de restriction conduit à une augmentation des risques.

Mme Nathalie RICHARD rappelle qu'il s'agit aujourd'hui uniquement de faire le point sur l'augmentation de la consommation et de l'usage récréatif du protoxyde d'azote en particulier chez les jeunes, de faire remonter cette problématique aux autorités concernées, autres que l'ANSM et de communiquer sur les risques.

V. Questions diverses

Discussions sur le programme de travail du Comité scientifique permanent :

Harmonisation des CPD des antalgiques opioïdes

Mme Nathalie RICHARD explique que des propositions de modifications des CPD des médicaments interviennent suite à des problématiques particulières sur tel ou tel produit : les conditions d'accès, en particulier aux antalgiques sont hétérogènes et cela est parfois difficilement lisible pour les professionnels de santé. L'idée serait d'harmoniser les conditions de prescription et de délivrance des antalgiques.

M. Nicolas AUTHIER souhaite que le terme harmonisation soit explicité.

Mme Aldine FABREGUETTES indique qu'il s'agit de mener une réflexion sur une possible harmonisation des conditions de prescription et de délivrance.

M. Jean-Marie BERTHELOT fait observer que l'uniformisation pourrait être dangereuse si elle met sur le même pied d'égalité des molécules n'ayant pas le même niveau de toxicité, avec des médicaments potentiellement mortels.

M. Sylvain GUEHO précise qu'il s'agit de s'interroger sur la lisibilité et l'application de la chose. Il est de plus en plus complexe de comprendre que les conditions de restriction vont varier d'une molécule à l'autre.

Mme Nathalie RICHARD signale toutefois que la priorité est de sécuriser les patients. Ce critère est supérieur à la facilité d'appliquer les conditions de délivrance des produits.

M. Fabrice OLIVET demande ce qu'il en est des MSO (médicaments de substitution aux opioïdes).

Mme Nathalie RICHARD indique que des réflexions sont en cours sur les conditions de prescription de la méthadone en particulier, qui pourront faire l'objet d'une discussion au sein de ce comité, mais c'est aujourd'hui un autre sujet.

M. Fabrice OLIVET serait favorable à ce qu'une réflexion soit menée sur toute la classe générale des opioïdes à condition encore une fois que cela ne se traduise pas par une restriction d'accès.

Mme Laure COPEL indique ne pas avoir l'impression qu'il existe un problème d'harmonisation pour les paliers 3 et 2.

M. Nicolas AUTHIER demande si la question se pose parce qu'une exception peut exister.

Mme Aldine FABREGUETTES répond par l'affirmative. La question s'est posée avec la proposition de modifier la durée maximale de prescription du tramadol.

M. Cédric MOREAU pense que les prescripteurs ignorent le fait que le tramadol est un opioïde. Concernant le paracétamol, un article alertant sur son usage est récemment paru dans la presse.

Mme Béatrice BORREL ajoute que des overdoses peuvent par ailleurs intervenir par méconnaissance des produits.

Mme Nathalie RICHARD indique que de plus en plus d'actions d'information sont réalisées à l'attention des médecins. Il convient que l'ensemble des prescripteurs et des patients soient avertis des risques. Mais ces risques ne sont pas encore forcément tous bien connus. Il faut donc, il est vrai, renforcer l'information sur les opioïdes.

M. Jean-Marie BERTHELOT considère que toutes les molécules morphiniques ne peuvent être mises sur le même pied d'égalité. Il suffit de regarder ce qu'il se passe aux États-Unis avec l'oxycodone.

Mme Nathalie RICHARD signale que la crise américaine est la raison pour laquelle l'ANSM a souhaité que des professionnels de santé intervenant dans la prise en charge de la douleur soient présents au sein du présent comité.

Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE rappelle que la crise des opioïdes aux États-Unis date des années 2000. Le système de santé est différent et la publicité est faite directement auprès des consommateurs. L'usage de l'oxycodone a mis beaucoup de temps à émerger et certains médecins ne savent pas qu'il s'agit d'un opioïde, plus puissant que la morphine. Concernant l'harmonisation envisagée, il faut s'attendre à avoir des modifications de prescription et de délivrance des autres opioïdes et il convient donc obligatoirement d'anticiper.

Mme Nathalie RICHARD rappelle qu'il ne s'agit aujourd'hui que d'une discussion ouverte. Elle rappelle par ailleurs qu'en Europe la communication vers les médecins est contrôlée et la publicité vers les patients interdite. Un groupe de travail européen a été mis en place sur la prévention d'une potentielle crise des opioïdes.

M. Sylvain GUEHO considère qu'il existe un problème de pédagogie. Ce chantier est immense, il doit se faire auprès des prescripteurs, des pharmaciens et des patients. Il est très difficile de communiquer dans le contexte actuel, car les réseaux sociaux diffusent des *fake news*. L'anticipation est le meilleur moyen d'agir.

Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU indique que la stratégie thérapeutique fait aussi partie du chantier. La communication doit se faire et pour comprendre les conditions de prescription, il convient d'intégrer une stratégie thérapeutique globale.

Mme Nathalie RICHARD précise que l'ANSM travaille également en lien avec la Haute Autorité de Santé.

Mme Amélie DAVELUY rappelle que le tramadol et l'oxycodone posent problème. L'oxycodone est un stupéfiant et cela n'empêche pas les prescripteurs de le prescrire. Le gros du travail est donc d'informer et de revoir les stratégies thérapeutiques.

Mme Aldine FABREGUETTES indique que des recommandations sont en cours d'élaboration à la HAS concernant les opioïdes.

M. Laurent MICHEL demande si une crise des opioïdes est présente ailleurs dans le monde qu'aux États-Unis.

Mme Nathalie RICHARD indique qu'une crise est observée en Australie.

M. Nicolas AUTHIER ajoute qu'une crise a également été observée au Royaume-Uni.

Mme Nathalie RICHARD indique qu'il sera possible de rapporter plus d'éléments à la suite du groupe de travail mis en place au niveau européen.

M. Nicolas AUTHIER demande dans quelle mesure les laboratoires pourraient être incités à participer sur ce sujet.

Mme Nathalie RICHARD rappelle que les documents donnés par les laboratoires pharmaceutiques aux professionnels de santé sont contrôlés par les autorités sanitaires. L'industrie pharmaceutique est la cause principale de la crise américaine aux États-Unis. Les laboratoires doivent prendre leurs responsabilités et communiquer de façon équilibrée. Un des leviers pour les obliger à intervenir dans ce sens est de contrôler les publicités. Des sanctions financières peuvent par ailleurs être appliquées et les sanctions prises sont publiées sur le site de l'ANSM durant un certain temps.

M. Sylvain GUEHO ajoute qu'il existe un plan de gestion des risques, incluant des mesures de minimisation des risques. Les laboratoires doivent par ailleurs surveiller le mésusage, le déclarer par la procédure d'usage non conforme le cas échéant et proposer des actions de réductions des risques.

Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE pense qu'il apparaît compliqué d'impliquer les laboratoires dans l'application de mesures. Il faudrait surtout les cantonner à respecter une information correcte dans leur communication.

M. Nicolas AUTHIER suggère d'inciter fortement les laboratoires à publier des livrets d'information pour que les médecins puissent savoir ce qu'ils prescrivent. Certains médecins ne savent pas que le tramadol est un opioïde.

M. Michel MALLARET suggère d'envisager une communication sur le risque des opiacés *via* des affiches, comme cela avait été fait pour la méthadone.

M. Fabrice OLIVET pense que la France a un problème de communication sur les opioïdes depuis toujours. Il faudrait communiquer sur les opioïdes sans faire la séparation entre la substitution et les antidouleurs.

Mme Nathalie RICHARD comprend que l'harmonisation des CDP n'est pas prioritaire pour les membres du comité et qu'il convient de discuter sur la communication relative aux opioïdes.

Sulfate de morphine chez les usagers d'opioïdes

Mme Nathalie RICHARD rappelle que ce sujet avait d'ores et déjà été abordé lors de la dernière commission des stupéfiants et avait fait l'objet d'une réflexion auprès du Ministère de la Santé.

M. Jean-Michel DELILE indique que la demande est liée à des retours de médecins généralistes ayant constaté que des protocoles d'examens spéciaux pour la prescription du sulfate de morphine dans des indications hors AMM, suivis depuis longtemps pour certains, étaient interrompus avec des arrêts de prise en charge brutaux. Le groupe MG Addiction a fait un courrier au Directeur Général de la santé et à l'ANSM dans le cadre de la commission T2RA. L'idée est de refaire le point sur le sulfate de morphine et d'avoir une réflexion plus globale sur l'usage des médicaments injectables.

Mme Nathalie RICHARD indique que l'ANSM a été saisie par la Direction Générale de la Santé sur la primo prescription de méthadone en ville, pour laquelle la commission des stupéfiants s'était déjà prononcée favorablement. La commission des stupéfiants a très récemment indiqué que cette primo prescription ne serait pas une mesure de réduction des overdoses aux opioïdes. Ce sujet sera inscrit à l'ordre du jour du comité scientifique permanent (CSP) du 12 décembre 2019.

Note post-réunion : le CSP du 12 décembre 2019 a été annulé et reporté au 6 février 2020.

M. Nicolas AUTHIER suggère, concernant le sulfate de morphine, de proposer un encadrement complet, précisant que cela suppose la mise à disposition de substances opioïdes injectables.

M. Michel MALLARET pense qu'il conviendrait auparavant de connaître le nombre de consommateurs en France avec le pourcentage d'injecteurs. Il faudrait pouvoir mener une enquête auprès des consommateurs.

Mme Nathalie RICHARD propose que ce point soit discuté en décembre. Mme Hélène PEYRIERE apportera l'ensemble des données du réseau d'addictovigilance. Des travaux ont par ailleurs déjà été réalisés sur le profil des patients utilisant le sulfate de morphine.

Mme Marie JAUFFRET-ROUSTIDE précise en effet que le premier produit injecté par les personnes qui fréquentent les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des

risques pour Usagers de Drogues) est le sulfate de morphine. L'enquête Coquelicot redémarrera en 2020 et celle-ci permettra d'avoir d'autres données sur les utilisateurs.

M. Laurent MICHEL pense que les patients vont faire les frais d'un cadre encore flou et risquent de se tourner vers d'autres substances encore plus à risque. Les autorités auront une responsabilité dans cela.

M. Reynald LE BOISSELIER pense qu'il faudrait mener une réflexion dans le cadre des CPD avec les caisses d'assurance maladie sur la possibilité ou non d'obtenir des opiacés en France en payant son traitement au comptoir. Par ailleurs, si la possibilité de payer un traitement stupéfiant prescrit devait être limitée, il faudrait mettre des mesures de CMU (couverture maladie universelle) transitoires d'urgence, car obtenir une CMU en urgence pour certains patients n'est pas facile.

M. Jean-Michel DELILE indique qu'il apparaît important de réfléchir à un système qui permettrait de structurer un cadre et d'avoir des données plus fiables, car la situation est aberrante.

Mme Nathalie RICHARD rappelle que la DGS avait consacré il y a deux ans une journée à l'audition de deux CSAPA qui avaient mis en place un encadrement spécifique pour l'utilisation du sulfate de morphine dans la substitution aux opioïdes. Il serait donc peut-être intéressant de les auditionner dans le cadre des futurs échanges sur le sujet.

Tour de table, autres sujets proposés

Mme Laure COPEL signale que certains patients sont mal soulagés par la morphine, et mieux par la méthadone. Or, certains ne peuvent pas en bénéficier pour des raisons médicales. Il serait intéressant d'avoir à disposition de la méthadone IV pour pouvoir les soulager.

Mme Nathalie RICHARD rappelle que le pouvoir de l'ANSM pour développer un nouveau médicament est limité et que c'est aux industriels de proposer de nouveaux médicaments.

M. Sylvain GUEHO rappelle que le dispositif ATU⁶ est transitoire, et moins cadré que l'AMM. Il faudrait voir si les laboratoires belges seraient d'accord pour développer une méthadone injectable en France, mais il ne semble pas que le nombre de demandes soit suffisamment élevé.

Mme Nathalie RICHARD indique qu'inciter la mise en place d'un tel médicament pourrait toutefois être un levier.

En outre, Mme Nathalie RICHARD déclare que la question de l'utilisation du méthylphénidate et de l'extension possible des indications sera abordée lors d'un prochain comité.

M. Nicolas AUTHIER pense qu'il conviendrait d'intégrer dans la problématique la question des demandes de substitution pour la cocaïne.

Mme Aldine FABREGUETTES invite les membres à proposer les sujets qu'ils souhaiteraient voir traités en comité.

⁶ Autorisation temporaire d'utilisation

Adopté

Mme Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaite ouvrir un débat sur le sulfate de morphine et sur les traitements de substitution à proposer aux consommateurs de crack.

Mme Marie Madeleine GILANTON signale pour sa part que trois personnes ont tenté de se suicider cette année dans l'association APAISER S&C suite à l'utilisation de prégabaline associée à de l'alcool. Deux ont réussi. Par ailleurs, la mise en place d'un sevrage par le médecin généraliste sans respecter les paliers a induit des crises d'épilepsie chez certains patients.

Un membre de l'ANSM indique que ce sujet (prégabaline) est suivi depuis plusieurs années par le réseau d'addictovigilance, le CEIP-A de Toulouse et l'ANSM. En 2016, un point d'information sur les risques avait été réalisé auprès des professionnels de santé. Les cas de mésusage remontés auprès du réseau sont en très forte augmentation. L'information figure par ailleurs dans le résumé des caractéristiques du produit et est disponible pour tous les prescripteurs. La commission des stupéfiants et psychotropes du 27 juin 2019 s'est, en outre, montrée favorable à la restriction de la durée maximale de prescription à 12 semaines. Il pourra être rappelé aux professionnels de santé que le médicament doit être arrêté progressivement.

M. Cédric MOREAU propose de réfléchir en comité aux problématiques liées à la cigarette électronique.

M. Laurent MICHEL évoque quant à lui le sujet de la vigilance pour les nouvelles drogues de synthèse.

Mme Marianne MAUGEZ indique qu'elle souhaiterait pour sa part revenir en comité sur la question du tramadol et sur l'harmonisation des conditions de prescription et délivrance.

Mme Nathalie RICHARD précise que certains sujets seront alimentés par les travaux des CEIP-A.

Mme Marie DEBRUS indique qu'elle serait intéressée par le sujet du sulfate de morphine et des injecteurs, et sur les questions d'élargissement de la palette des traitements de substitution.

M. Jean-Marie BERTHELOT évoque pour sa part la douleur induite par le tramadol.

Mme Hélène PEYRIÈRE souhaiterait également que le comité travaille sur les antalgiques.

M. Michel MALLARET trouverait important de ne pas uniquement envisager les médicaments dans les prises en charge de substitution : il convient d'aborder ce sujet-là.

Mme Joëlle MICALLEF-ROLL suggère de voir comment faire pour travailler avec les associations de patients pour améliorer leur déclaration d'addictovigilance avec les médicaments.

En outre, elle indique que l'horizon est très précaire pour le réseau national d'addictovigilance, leur mission locale ou régionale n'est pas aisée, alors même que cette organisation est indissociable de l'aspect national.

Mme Nathalie RICHARD indique que ce sujet de la réforme des vigilances est pris en charge par la DGS, en lien avec l'ANSM et les représentants des réseaux de vigilance.

Mme Valérie GIBAJA indique avoir pour sa part des attentes concernant la poudre d'opium si des modifications se mettent en place pour le tramadol. Elle souligne également la

problématique du mésusage du fentanyl transmuqueux. Elle suggère par ailleurs de travailler sur la question du sevrage et de la prise en charge associée.

M. Nicolas AUTHIER demande si des points pourraient être réalisés sur les cas marquants du réseau d'addictovigilance

Mme Nathalie RICHARD approuve cette proposition.

M. Vincent BENSO évoque pour sa part l'utilisation de la kétamine pour la dépression, qui a été acceptée aux États-Unis.

Mme Nathalie RICHARD fait le point sur le cannabis médical : un CSST (comité scientifique spécialisé temporaire) s'est réuni durant un an et a rendu un avis favorable sur le principe d'utilité du cannabis dans certaines indications. À la suite de la première partie des travaux, il a été souhaité qu'une expérimentation soit mise en place début 2020 concernant le cannabis médical. L'ANSM sera chargée de la mise en place de cette expérimentation. Un autre groupe est en train d'être constitué pour travailler sur le suivi des patients et sur la formation des médecins et pharmaciens. Les produits utilisés dans le cadre de l'administration seront importés d'autres pays ayant déjà mis en place le cannabis médical.

Les professionnels de santé et des patients sont associés dans la réflexion relative au cannabis médical.

Note post-réunion : le CSST cannabis a été créé par décision du DG de l'ANSM le 10 septembre 2018.

La séance est levée à 17 heures 15.