

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

Jeudi 1^{er} octobre 2020

13h30 à 18h

Membres présents

Professionnels de santé :

M AUTHIER Nicolas (*en téléconférence*)

Mme COPEL Laure (*en téléconférence*)

Mme DEBRUS Marie

M DE HARO Luc

M DELILE Jean-Michel (*en téléconférence*)

Mme MAUGEZ Marianne

M MICHEL Laurent

M MOREAU Cédric

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie (*en téléconférence*)

Associations :

Mme GILANTON Marie Madeleine (*en téléconférence*)

M OLIVET Fabrice

CEIP-A Titulaires :

Mme DAVELUY Amélie (*en téléconférence*)

Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse (*en téléconférence*)

Mme MICALLEF-ROLL Joëlle (*en téléconférence*)

Mme PEYRIERE Hélène (*en téléconférence*)

Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline (*en téléconférence*)

CEIP-A Suppléants :

Mme DJEZZAR Samira (*en téléconférence*)

Membres excusés

Mme GIBAJA Valérie

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Mme Nathalie RICHARD

Participants de l'ANSM

Mme FABREGUETTES Aldine
Mme MONZON Emilie
Mme PION Charlotte
Mme ESTRELLA Patricia
Mme DEGUINES Catherine
Mme DE KERVASDOUE Camille

Autres intervenants

M CHRETIEN Basile (CEIP-A de Caen pour les dérivés de l'acide lysergique)

Secrétariat du Comité

Equipe STUP, Direction NEURO

Codexa

Mme CORRAL Anne-Claire

Adopté le 14/12/2020 à 12h par vote électronique

Page 2 sur 16



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

La séance est ouverte à 13 heures 40.

I. Introduction

Nathalie RICHARD annonce en préambule la démission de Monsieur BERTHELOT et le départ en retraite de Monsieur Michel MALLARET, qui sera prochainement remplacé dans ses fonctions par Madame Nathalie FOUILHE SAM-LAI.

Adoption du CR du Comité scientifique permanent PSA du 25 juin 2020, N°3

Le CR du Comité scientifique permanent PSA du 25 juin 2020, n°3, est adopté.

Conflits d'intérêts

Aucun lien d'intérêt n'est à déclarer.

II. Retour d'informations

Cannabis thérapeutique

Nathalie RICHARD indique qu'une tribune a été publiée récemment par les membres du CST cannabis pour indiquer la nécessité de mettre en place rapidement l'expérimentation sur le cannabis médical. Son lancement était prévu en septembre 2020 et a été retardé en raison du COVID, notamment la publication du décret. Le texte devrait être publié incessamment sous peu, puis les arrêtés définissant le cahier des charges pour les produits, la formation des professionnels de santé et le suivi des patients *via* un registre.

Note post-CSP : le décret relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis a été publié au JO le 9 octobre 2020.

Phénibut

Une enquête d'addictovigilance a été confiée au CEIP-A de Lyon après le signalement de plusieurs cas rapportés par le réseau d'addictovigilance. De fausses allégations thérapeutiques sont attribuées à cette substance. Au vu des données d'addictovigilance, l'Agence a proposé de classer le phénibut sur la liste des psychotropes. La DGS a validé cet arrêté qui a été publié au JO le 11 septembre 2020. Le phénibut est donc désormais inscrit sur la liste des psychotropes. Un point d'information est disponible sur le site de l'ANSM. L'ANSES et la DGCCRF ont été informées de ce classement.

Fabrice OLIVET demande si la proposition de classement n'aurait pas dû passer par le Comité scientifique permanent.

Nathalie RICHARD rappelle que l'avis du comité est consultatif et n'est pas une obligation réglementaire pour un classement, qu'au vu des données disponibles et compte-tenu de l'enjeu assez modeste en termes de santé publique, l'ANSM a considéré qu'il n'était pas nécessaire de solliciter l'avis du Comité.

Primoprescription de la méthadone en ville (PPMV)

Le 6 février 2020, le Comité a rendu un avis défavorable à la mise en place de la PPMV et un avis favorable à la proposition d'assouplissement du cadre de prescription des gélules en réduisant la période obligatoire sous la forme sirop actuellement d'un an. Suite à ces avis, une note a été rédigée et envoyée au DGS ainsi que le compte rendu du Comité permanent et le

Adopté le 14/12/2020 à 12h par vote électronique

Page 3 sur 16

rapport d'addictovigilance sur la méthadone. Par ailleurs, il a été décidé d'accompagner la publication du compte rendu de la séance du 6 février, d'un point d'information sur l'utilisation de la méthadone. La DGS devrait revenir vers l'Agence qui tiendra les membres du Comité informés.

Morphine

Une note a également été envoyée à la DGS pour les informer des avis du Comité du 6 février 2020 et l'avertir que l'ANSM va créer un Comité scientifique temporaire sur la mise à disposition de la morphine pour la prise en charge des usagers d'opioïdes afin de définir le cadre réglementaire qui permettra son utilisation sécurisée par voie orale et injectable. Ce Comité est en cours de création et les membres seront sollicités.

Naloxone

Nathalie RICHARD indique que le circuit d'approvisionnement de Prenoxad, forme injectable vers les pharmaciens de ville devrait être simplifié pour faciliter l'accès au produit.

À ce titre, il a été rapporté du webinar organisé lors de la journée internationale sur les overdoses que « l'ANSM ne s'opposait pas à l'utilisation du dispositif intra-nasale MAD sur la seringue pré-remplie ». Or, l'ANSM avait indiqué qu'elle ne s'y opposait pas, mais qu'elle ne recommanderait pas cette utilisation dans la mesure où il n'est pas possible d'assurer l'efficacité de la naloxone avec ce mode d'administration. L'Agence s'est rapprochée de la DGS pour préciser sa position et la DGS a confirmé qu'elle n'avait pas recommandé non plus cette utilisation.

III. Dossiers thématiques

Potentiel d'abus et de dépendance des dérivés de l'acide lysergique et proposition de classement

Basile CHRÉTIEN rejoint la séance à 14 heures 10 et présente le point.

Depuis la fin des années 2000, de nouveaux dérivés synthétiques de l'acide lysergique ont fait leur apparition sur le marché. Pour rappel, les dérivés de l'acide lysergique (lysergoïdes) sont des substances naturelles issues de plantes ou des drogues de synthèse, dont la plus connue est le LSD. Leur mécanisme d'action n'est pas encore complètement établi.

Une enquête d'addictovigilance sur ces dérivés a été ouverte et réalisée sur la base de données collectées auprès des centres d'addictovigilance, sur une revue de la littérature classique et de la littérature « grise » (sites de vente et forums d'usagers). Il en ressort que :

- Les dérivés sont généralement utilisés pour leurs effets psychédéliques et/ou hallucinatoires ;
- Les utilisateurs sont majoritairement des trentenaires masculins poly-consommateurs ;
- Il existe une grande hétérogénéité interindividuelle concernant les effets doses-dépendants ;
- Les effets sont relativement similaires entre les différents dérivés ;
- Le LSA se prend sous forme de graines de convolvulacées mâchées ou préparées en gélules ;
- Le LSD et autres dérivés synthétiques sont majoritairement consommés sous forme de buvard ou de liquide ;

Adopté le 14/12/2020 à 12h par vote électronique

Page 4 sur 16

- La voie orale est majoritaire et les nouveaux dérivés de synthèse sont généralement achetés sur Internet par un public d'initiés.

Une légère augmentation des cas impliquant les lysergoïdes a été enregistrée entre 2010 et 2018. Les notifications concernent très majoritairement le LSD, moins le LSA et dans quelques rares cas, les autres dérivés synthétiques.

Dans l'enquête OPPIDUM, 0,8 % des utilisateurs rapportent une utilisation du LSD. Les utilisateurs sont plutôt jeunes, avec une moyenne d'âge de 31,3 ans. 81,6 % sont de sexe masculin, et ils sont plutôt poly-consommateurs, avec une utilisation moyenne de 4 produits différents.

Les résultats de l'enquête OPEMA coïncident avec ceux d'OPPIDUM, avec des poly-consommateurs plutôt jeunes et de sexe masculin.

L'enquête DRAMES rapporte 7 cas de décès, dont 5 cas de décès indirects où le LSD est considéré comme responsable du décès. Ces décès sont généralement liés à des hallucinations, à une sensation de pouvoir tout faire, entraînant des prises de risque inconsidérées. Dans d'autres cas, le patient semble ne pas supporter les effets des produits et cherche à y échapper en se suicidant.

En outre, le dispositif TREND montre que la prévalence de consommation de LSD et de champignons hallucinogènes reste faible en Europe. En France, la consommation semble en augmentation entre 2010 et 2014, et semble plutôt toucher une population jeune.

S'agissant des cas d'intoxications, ils concernent très majoritairement le LSD, de façon bien moindre le LSA. Aucun cas d'utilisation de dérivés synthétiques du LSD n'est rapporté. L'utilisation du LSD et du LSA semble relativement stable au cours du temps.

Les effets indésirables recensés sont notamment des hallucinations, une tachycardie, de l'agitation, de l'angoisse, un délire aigu, des troubles du comportement. Ces effets régressent généralement en quelques heures, en lien avec la durée de vie du LSD qui est de l'ordre de 4 heures. Il a par ailleurs été fait mention de cas de crises convulsives, de *flashback*, de psychoses prolongées avec impact négatif sur le consommateur.

Les effets indésirables rapportés dans la littérature sont cohérents avec ceux rapportés dans les centres d'addictovigilance. Les effets indésirables les plus graves semblent être les manifestations psychiatriques : psychose prolongée, *bad trip* très désagréable, hallucinations et altération du jugement pouvant être à l'origine d'une prise de risque inconsidérée ou d'un suicide.

Concernant le potentiel d'induction de dépendance, la fréquence de consommation est disponible dans 151 notifications faites au CEIP-A. Elle est majoritairement inférieure à une fois par mois. Ces données sont cohérentes avec les données de la littérature. Les utilisateurs n'ont pas le besoin compulsif de consommer la substance.

En matière de législation, le LSD est classé dans tous les pays et le LSA et certains dérivés dans plusieurs pays.

Le LSD a été étudié dans le traitement à long terme de la dépression, de l'addiction et des troubles obsessionnels compulsifs. Toutefois, de nombreux biais dans les études réalisées ne permettent pas d'amener des certitudes sur l'efficacité de cette substance dans ces indications.

Laurent MICHEL demande ce qu'il en est de la concentration des produits.

Basile CHRÉTIEN précise que les doses utilisées sont du même ordre de grandeur entre les différents dérivés. Le LSD semble être l'un des dérivés synthétiques les plus efficaces et les utilisateurs sont généralement obligés d'augmenter les doses pour retrouver des effets similaires.

Nathalie RICHARD indique que de nouvelles molécules arrivent avec la même structure chimique que le LSD, mais qu'elles ne figurent pas sur la liste des stupéfiants. Il va être proposé aux membres de se prononcer sur le classement de ces dérivés sur la liste des stupéfiants. Toutes les molécules concernées ont été identifiées au niveau international. L'ANSM ne propose pas volontairement de classement générique. En effet cette façon de réglementer a été appliquée à d'autres substances mais a généré trop d'incompréhensions et de difficultés sur leur identification, notamment par les autorités de contrôle.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE s'interroge sur l'augmentation du nombre de notifications entre 2010 et 2018. Est-elle liée à un changement de pratiques ou à une amélioration du dispositif de surveillance ?

Basile CHRÉTIEN précise que le réseau d'addictovigilance reçoit en effet beaucoup plus de notifications.

Jean-Michel DELILE observe que les données quantitatives n'ont peut-être pas la même temporalité. Les données Trend et les données d'expérimentation n'ont pas été établies à la même période. Il faut suivre avec intérêt celles qui sortiront prochainement. Il précise que les utilisateurs de LSD ne développent pas nécessairement des troubles psychotiques. Ceux-ci vivent normalement, travaillent, mais peuvent lors de certains moments de tensions ou d'angoisse avoir un retour avec des hallucinations, des difficultés de perception, etc. En outre, d'autres hallucinogènes sont expérimentés actuellement dans le traitement de certains troubles, il ne faut pas perdre de vue que cette classe de médicaments peut potentiellement avoir des usages thérapeutiques.

Nathalie RICHARD le confirme, des équipes souhaitent mettre en place des études sur ces molécules ou leurs dérivés. Les essais seront réalisables même si les substances sont classées sur la liste des stupéfiants.

Maryse LAPEYRE-MESTRE demande s'il est possible de considérer que les médecins passent à côté de cas qui pourraient être liés à l'usage des dérivés synthétiques.

Jean-Michel DELILE répond par l'affirmative. Les patients découverts en différé ont pris du LSD plusieurs années auparavant et leur prise en charge est plutôt classique. Il y a une sous-déclaration majeure et donc pas d'identification directement rattachable à une prise remontant à plusieurs années.

Samira DJEZZAR demande si les *flashbacks* reproduisent les mêmes effets que ceux rapportés lors de leur consommation.

Jean-Michel DELILE répond par l'affirmative.

Nicolas AUTHIER demande si dans les cas remontés, il ressort la notion de « micro-dosage » du LSD ou de ses dérivés dans un contexte d'usage chronique, quotidien.

Basile CHRÉTIEN répond que le « micro-dosage » lui fait penser à une utilisation du LSD dans le traitement douloureux de l'algie vasculaire de la face, les effets hallucinogènes n'étant pas ressentis.

Nicolas AUTHIER demande si des cas de consommation dont les effets recherchés seraient de maintenir une « humeur plus acceptable ou légèrement exaltée » ont été rapportés.

Basile CHRÉTIEN répond par la négative.

Fabrice OLIVET observe que certains se sont ré-intéressés au LSD justement parce qu'il existe des possibilités de prendre des « micro-doses », à ma connaissance très exceptionnellement quotidienne, ce qui permet de diminuer les risques de « *bad trip* ». Il y a un effet « positif » de la culture de la communauté pour atténuer les effets négatifs.

Marie DEBRUS s'interroge sur l'impact recherché par le fait de classer les substances sur la liste des stupéfiants et sur ce que cela va changer pour les personnes en termes de comportement. Le plus important est l'accompagnement des personnes dans leur usage. Le classement n'arrêtera pas la production d'autres molécules. Cela ne résout pas le problème, mais incite au contraire à produire d'autres molécules.

Nathalie RICHARD indique que des données de santé publique font remonter un risque avéré, associé à la consommation de ces substances. Il est bien sûr nécessaire, en parallèle du classement, d'informer de façon importante les usagers et leur entourage sur les risques associés à l'utilisation de ces substances. L'objectif est de limiter la disponibilité des substances dangereuses et d'informer des dangers les utilisateurs qui les consomment.

Fabrice OLIVET demande à Monsieur DELILE s'il pourrait avancer l'idée, en tant que psychiatre, que le *bad trip* révèle quelque chose de préexistant et que ce qui revient chez les personnes est un événement traumatique plutôt qu'un élément lié à la prise de psychotrope.

Jean-Michel DELILE précise que certains peuvent rester « perchés » et développer un trouble psychotique chronique. Les usagers présentent souvent des fragilités psychotiques à la base. Un tiers des personnes développe des symptômes traumatiques. L'évènement causal identifié, par exemple un attentat ou une prise de produit, a un impact différent selon la vulnérabilité des personnes. Pour autant, les personnes n'auraient pas forcément déclaré le trouble sans l'évènement traumatique. Le produit a d'autant plus d'impact qu'il sera consommé par des gens vulnérables. Mais tout ne se déclenche pas selon la vulnérabilité. Il faut bien informer les usagers, les professionnels et le public.

Laurent MICHEL rappelle qu'il avait été émis l'hypothèse, compte tenu de la faiblesse des doses nécessaires pour développer des effets hallucinatoires, d'un micro-stockage des produits dans les produits gras.

Jean-Michel DELILE indique que des effets bénéfiques durables sont possibles avec seulement deux ou trois prises. Il est possible d'imaginer que le mécanisme inverse peut se produire. La question du stockage reste toujours en question.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande s'il est possible de préciser dans l'avis que le CSP souhaite que le classement des molécules ne soit pas un obstacle à une utilisation à but thérapeutique.

Nathalie RICHARD répond par l'affirmative. Il sera important de rappeler dans le message associé au classement que des recherches sont actuellement en cours sur ces molécules et que ces recherches pourront se poursuivre.

Basile CHRÉTIEN quitte la séance à 15 heures.

Nathalie RICHARD propose de voter l'avis suivant :

« Considérant l'augmentation depuis quelques années en France, du nombre de notifications de consommation de ces substances ;

Considérant les effets somatiques et psychiatriques pouvant être parfois graves et entraîner le décès ;

Considérant leur accessibilité sur Internet ;

Considérant les effets pharmacologiques similaires, la structure chimique similaire, de ces molécules avec le LSD déjà classé sur la liste des stupéfiants en France ;

Il est demandé aux membres du CSP : « Êtes-vous favorables au classement sur la liste des substances classées comme stupéfiants des 20 dérivés amides de l'acide lysergique suivants :

- *1B-LSD ; 1P-ETH-LAD ; 1P-LSD ; ALD-52 ; AL-LAD ; ALLY-LAD ; ECPLA ; EIPLA ; ETH-LAD ; LAH ; LAMPA ; LSA ; LSB ; LSH ; LSM-775 ; LSZ ; MIPLA ; OML-632 ; PARGY-LAD et PRO-LAD*

Note post-CSP : Il n'y a que 18 substances car AL-LAD = ALLY-LAD et LAH = LSH.

Fabrice OLIVET souhaiterait un débat avant le vote et justifie son choix. Il rappelle que la molécule LSD est classée depuis longtemps. Elle n'a pas perdu l'intérêt de la communauté des usagers depuis les années 70. L'intérêt se conjugue maintenant avec de nouvelles molécules. Il est aujourd'hui difficile de comprendre l'intérêt d'un classement. Sur ce type de molécules, l'ennemi est l'angoisse. Les usagers de LSD focalisent sur quelque chose qui est de l'ordre du stress. Le classement, avec consonance de répression, de chose qui empêche de s'exprimer sur une pratique considérée comme une déviance, nourrit terriblement cette angoisse. Tout ce qui va du côté de la répression et de l'enfermement des usagers dans cette angoisse est particulièrement dommageable.

Nathalie RICHARD signale que les substances produisent les mêmes effets que le LSD. Si elles ne sont pas classées sur la liste des stupéfiants alors que des cas sont signalés, un faux message de sécurité sera envoyé. Les substances présentent un danger en termes de santé publique, car elles ne sont pas « encadrées ». L'Agence va communiquer sur les risques liés. Il est en effet important de faire passer ces messages vers les usagers. L'ANSM ne se positionne pas dans un objectif de répression. Elle se place d'un point de vue de la santé publique et des risques liés à la consommation des substances.

Jean-Michel DELILE observe par ailleurs que les classements opérés d'habitude sont plutôt fondés sur des risques d'addiction et de dépendance. Or, les hallucinogènes sont un cas à part. Le risque addictif et de dépendance est faible. La toxicité directe est également faible. La toxicité essentielle est psychiatrique et cette dangerosité ne doit pas être minimisée.

Nathalie RICHARD propose de passer au vote.

Adopté le 14/12/2020 à 12h par vote électronique

Page 8 sur 16

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables¹ : 15
- Vote défavorable² : 1
- Abstention³ : 1

Prégabaline (Lyrica et génériques) :

- **Mise à jour des données d'addictovigilance et proposition de mesures**

Maryse LAPEYRE-MESTRE présente le point.

Depuis la commercialisation de la prégabaline et de la gabapentine dans le monde, il a été mis en évidence les effets euphorisants des gabapentinoïdes et plus particulièrement de la prégabaline, en parallèle avec une utilisation croissante de ce médicament en France et en Europe. Cette utilisation croissante s'est accompagnée de l'émergence de mésusages, d'abus et de complications liées à cette situation, avec très rapidement une augmentation des décès en Europe du Nord et au Royaume-Uni. Cette utilisation croissante s'est aussi assortie dans plusieurs pays d'utilisation hors AMM, pour réduire par exemple le recours aux benzodiazépines.

En France, une enquête d'addictovigilance a été ouverte en 2012. En 2015, la mise à jour des données d'addictovigilance a montré deux signaux : une augmentation très importante des falsifications d'ordonnance et nomadismes médicaux et pharmaceutiques pour l'obtention de grandes quantités de prégabaline, et l'utilisation par des sujets sous médicament de substitution aux opioïdes ou avec des antécédents d'abus.

En 2016, l'ANSM a alors publié un point d'information rappelant aux prescripteurs les précautions nécessaires pour l'utilisation de ce médicament, notamment pour les sujets ayant des antécédents d'abus.

L'actualisation des données au 31 décembre 2018, présentée au CSP de juin 2019, a mis en évidence une augmentation très significative des cas d'abus et de mésusage dans des populations plus jeunes. Le CSP avait alors rendu un avis favorable à une durée maximale de prescription limitée à 3 mois ; à noter que la proposition sur la prescription sur ordonnance sécurisée n'avait pas obtenu de vote majoritaire.

La présentation faite à cette séance porte sur les données de l'année 2019, avec 234 cas analysés. Les notifications et DiVAS (divers autres signaux) font remonter des comportements suspects de mésusage, des usages détournés dans des populations spécifiques (mineurs ou jeunes adultes (moins de 30 ans, vus en garde à vue ou en détention provisoire), des comportements agressifs pour obtenir de la prégabaline, ainsi que des prescriptions inappropriées.

Les notifications (NotS) montrent que les utilisateurs sont majoritairement des hommes (82 %), d'âge moyen 27 ans et ayant obtenu la prégabaline illégalement (47 %). La finalité d'usage est la « défonce », l'euphorie et l'antalgie. 69 % des utilisateurs ont des antécédents d'abus

¹ Votes favorables (voix pour) : Nicolas AUTHIER, Laure COPEL, Amélie DAVELUY, Samira DJEZZAR, Marie-Madeleine GILANTON, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie JAUFFRET-ROUSTIDE, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Marianne MAUGEZ, Joëlle MICALLEF-ROLL, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

² Vote défavorable (voix contre) : Fabrice OLIVET

³ Abstention : Marie DEBRUS

ou sont des poly-consommateurs (cependant, un cas confirme l'absence d'antécédents d'abus), 24,8 % ont des antécédents psychiatriques, 7,4 % des douleurs chroniques et 2,5 % des antécédents d'épilepsie.

Les complications cliniques aiguës identifiées sont en augmentation : on observe des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion, un coma, un tableau de surdose avec opioïdes ; 4 décès sont rapportés. Pour 39 % des cas, une prise en charge hospitalière a été nécessaire et 21,5 % des cas sont entrés dans une prise en charge addictologique pour la prégabaline.

Les complications chroniques sont une dépendance (27 %), avec des syndromes de sevrage observés avec la prégabaline consommée seule, des troubles du comportement-agressivité, des troubles cognitifs, un ralentissement psychomoteur, une dépression, une dysthymie, et une cardiomyopathie hypertrophique.

Dans l'enquête OSIAP (ordonnances suspectes – indicateur d'abus possible), la prégabaline est en 2019 le premier médicament cité alors qu'il était le 4^{ème} en 2018.

Dans les données OPPIDUM (Observation des Pharmacodépendances aux Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), la prégabaline apparaît pour la première fois en 2019 comme « premier produit ayant entraîné une dépendance » chez deux sujets. Les utilisateurs sont majoritairement des hommes poly-consommateurs. 60 % sont sous protocole de substitution de la dépendance aux opiacés (essentiellement méthadone) et 55 % sont des consommateurs de benzodiazépines. Les sujets consomment la prégabaline surtout par voie orale et la plupart d'entre eux ont obtenu le médicament illégalement.

Dans l'enquête annuelle DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), la prégabaline est citée pour la première fois en 2014⁴. Elle est impliquée dans 6 décès en 2018 et au moins quatre en 2019 (les données DRAMES 2019 ne sont pas encore disponibles). Les décès concernent majoritairement des hommes dont la moyenne d'âge est située entre 25 et 45 ans et dans la majorité des cas, la prégabaline a été associée à d'autres produits comme la méthadone. Depuis le début de l'année 2020, il a été décidé après discussion avec les analystes toxicologues que la prégabaline devait être un produit systématiquement recherché dans les analyses toxicologiques⁵.

Les données DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) font remonter huit décès impliquant la prégabaline depuis 2014 dont un décès pour lequel elle est la seule substance impliquée.

Dans la littérature internationale, certaines études chez l'Animal montrent que l'association opioïde/prégabaline diminue les symptômes de sevrage des opioïdes, ce qui sous-entend que certains sujets vont rechercher ce produit pour moduler ou limiter les effets des opioïdes. D'autres études montrent que cette co-exposition sensibilise les sujets aux effets plaisants des opioïdes et augmentent donc le potentiel attractif des opioïdes.

Toutefois, des études chez l'Animal ont démontré que l'association de la prégabaline à un opioïde lève la tolérance à l'effet dépresseur respiratoire des opioïdes et, par conséquent, augmente le risque de décès par overdose, comme cela est observé dans des études observationnelles en population chez des patients co-exposés aux opioïdes (médicaments de substitution notamment).

⁴ Correction post-réunion : le premier cas de décès dans DRAMES avec la prégabaline apparaît en 2013

⁵ <https://www.sfta.org/articles/view/recommandations-de-la-sfta-pour-la-realisation-des-analyses-toxicologiques-impliquant-des-nps-version-2020>

Au niveau international, l'usage problématique de la prégabaline chez les usagers de substances est observé depuis 2014. En Australie, le nombre d'hospitalisations pour mésusage a augmenté, avec des surdosages toujours dans un contexte de poly-consommation.

Les données toxicologiques des pays du nord de l'Europe, notamment des pays scandinaves et de la Grande-Bretagne, montrent une augmentation importante de la prégabaline dans les décès, notamment les décès liés au surdosage en opioïdes, la plaçant parmi les 3 substances les plus impliquées dans les décès en 2017. Par conséquent, des mesures de contrôle ont été prises dans de nombreux pays.

En France, une étude pharmaco-épidémiologique sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie a montré que le dépassement de la dose maximale de 600 mg/jour concernait près de 13 % des nouveaux utilisateurs en 2015. 10 % des mésuseurs de prégabaline et 11 % des mésuseurs de gabapentine avaient développé une dépendance primaire (c'est-à-dire pour des patients sans antécédent de trouble de l'usage de substances avant l'apparition du mésusage).

En conclusion, les données 2019 du réseau d'addictovigilance confirment l'accentuation du phénomène. Durant le confinement, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée d'addictovigilance et il a été constaté que le phénomène s'était poursuivi. Le mésusage peut être observé chez des sujets sans antécédents. Il s'accompagne désormais de complications cliniques graves, objectivables dans des décès. La vérification expérimentale de la levée de la tolérance aux effets dépressifs respiratoires des opioïdes est inquiétante. Cela concerne des patients sous médicaments de substitution aux opiacés, et des sujets traités pour douleur chronique. 2019 a vu apparaître une typologie particulière d'abuseurs de prégabaline avec des sujets en centre de détention, en garde à vue. Ces sujets sont souvent des mineurs.

Maryse LAPEYRE-MESTRE considère qu'il semble important de limiter la durée de prescription de la prégabaline et de réduire les conditionnements de ce médicament, notamment pour les forts dosages, dans le but de limiter les risques d'abus. Le risque de dépendance primaire existe. Il est peu connu des professionnels de santé. La prescription de prégabaline doit être non anodine même chez les sujets sans antécédents d'abus. La recherche de prégabaline doit être systématisée dans les décès d'origine toxique. Il faut également poursuivre la surveillance, mesurer l'impact des mesures qui pourraient être prises et anticiper un report vers la gabapentine.

Gabapentine (Neurontin et génériques)

- **Données d'addictovigilance préliminaires**

Les données de l'assurance maladie montrent que 1,5 % de la population française a eu au moins un remboursement de prégabaline en 2014, contre 1,7 % en 2019. Ce taux est 4 à 5 fois inférieur pour la gabapentine (0,38 % versus 0,45 % respectivement).

La gabapentine est structurellement proche de la prégabaline. C'est un médicament commercialisé depuis les années 90, initialement dans l'épilepsie. Les données scientifiques actuelles rapportent des effets thérapeutiques similaires des gabapentinoïdes, notamment comme analgésiques dans les neuropathies, mais également un effet de classe pour le risque d'abus, avec l'effet plaisant observé avec les deux médicaments. Sur le plan des caractéristiques spécifiques, la gabapentine présente une biodisponibilité moins importante que la prégabaline, ce qui suggère un risque d'abus plus important avec la prégabaline, en raison d'un « effet pic » recherché plus précoce.

Pourquoi anticiper un report :

Les nouvelles recommandations de la société française d'étude et des traitements de la douleur (SFETD) de 2020 pour la prise en charge de la douleur neuropathique ont déclassé la prégabaline et positionnent la gabapentine en première ligne, tout en rappelant son potentiel d'abus.

En France, des cas d'abus et de mésusages avec la gabapentine ont été décrits dans la littérature dès 2007. Les données d'addictovigilance préliminaires sur la gabapentine au 20/09/2020 rapportent 39 cas possibles dont 18 cas avérés d'abus, de mésusage et de dépendance dont 11 cas survenus depuis 2017. Les notifications et DiVAS font état de quelques transferts de demandes/prescriptions. Les risques en cas d'abus sont identiques à ceux de la prégabaline : le produit est déprimeur respiratoire par lui-même, la potentialisation avec les opioïdes est démontrée dans les mêmes études expérimentales et le risque de dépendance primaire est similaire.

Laure COPEL signale que le point d'information publié en 2016 lui a échappé et semble avoir échappé à d'autres. Il va être important de communiquer à nouveau vis-à-vis des prescripteurs. Au niveau de la société du traitement de la douleur, la prégabaline a fait l'objet d'un effet de mode. Beaucoup de patients sont intolérants et les médecins se tournent plus vers la gabapentine.

Mado GILANTON demande ce qu'il en est de l'usage de la prégabaline dans les tentatives de suicide. Par ailleurs, il faudrait faire une information sur le protocole de diminution progressif de la prégabaline. Les patients se rendent compte qu'ils sont dépendants de ce produit lorsqu'ils veulent l'arrêter. Certains sont soulagés avec des doses qui ne sont pas très fortes mais il est toujours important de bien faire attention à ne pas leur arrêter brutalement et de diminuer les doses progressivement.

Luc DE HARO indique ne pas avoir l'impression dans son activité de toxicovigilance que les tentatives de suicide soient en augmentation avec la prégabaline. Aucune étude n'a été faite au niveau national, il serait peut-être intéressant que l'ANSM en lance une. En outre, une pression qui n'existait pas auparavant, s'exerce de plus en plus sur les médecins. Les personnes viennent dans un contexte d'addiction demander des prescriptions, notamment de Lyrica®. En pratique, il s'agit souvent de binationaux très jeunes, de moins de 20 ans, restés en Afrique du Nord plusieurs mois et ayant déclaré une dépendance. Le problème ne se limite pas à la France. Il est européen et va même au-delà. Il a des répercussions sur l'activité des médecins qui subissent des pressions très nettes.

Samira DJEZZAR aimerait connaître la répartition géographique des cas, car le sujet est un vrai problème en Île-de-France. Les médecins qui assurent des gardes dans le cadre médico-judiciaire signalent une grande recrudescence de mineurs usagers de prégabaline et clonazépam lors d'interpellation et de garde à vue.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que la répartition géographique des cas est homogène.

Il est précisé qu'une enquête de pharmacovigilance menée en 2018 en France a fait remonter un risque de suicide avec la prégabaline. Par conséquent, une revue a été demandée au laboratoire par l'agence européenne du médicament (EMA) et les conclusions seront rendues en 2021.

Jean-Michel DELILE souscrit à ce qui a été dit précédemment : les problèmes de Lyrica explosent chez les mineurs, notamment d'origine magrèbine, qui consommaient au départ à des fins de désinhibition et sont ensuite devenus dépendants. Des jeunes viennent exiger des prescriptions de Lyrica. Les médecins arrivent à décourager ce type de demandes, mais en centre cela doit être plus compliqué. Il faudrait donc réfléchir à une formation.

Cédric MOREAU rappelle que les prescriptions de prégabaline ont été de plus en plus importantes à l'époque où les benzodiazépines étaient diabolisées. Un durcissement de la législation risque d'entraîner des cas de sevrage particulièrement difficiles à gérer. D'autant que s'exerce un marché noir où se mélange clonazépame (Rivotril) et prégabaline. Une autre molécule commence en outre à refaire parler d'elle : l'alprazolam (Xanax).

Emilie MONZON indique que le réseau remonte aussi beaucoup de cas impliquant des benzodiazépines et il a été décidé de remettre à jour les données d'addictovigilance de certaines d'entre elles dont l'alprazolam.

Fabrice OLIVET observe que ces molécules sont stigmatisées et déplacées vers d'autres qui sont à leur tour stigmatisées, etc. Il n'y a pas d'effet de prévention et pas de résolution des problèmes.

Nathalie RICHARD estime qu'il n'est pas possible de dire que toutes les mesures prises précédemment sur les molécules n'ont pas eu d'effets et rappelle que le Comité n'est pas là pour faire de la répression mais de préserver la santé publique. Il doit identifier des problèmes de santé publique et essayer d'agir pour limiter les risques. Les mesures sont là pour prévenir.

Amélie DAVELUY constate une explosion des ordonnances falsifiées et signale que les pharmaciens d'officines sont en grande difficulté face à ce phénomène. Beaucoup commencent à refuser les ordonnances.

Maryse LAPEYRE-MESTRE signale qu'il ne faudrait pas résumer le phénomène à un phénomène importé. Celui-ci existait avant et s'est amplifié partout. Certains pourraient en profiter pour stigmatiser une catégorie de population, mais le problème va au-delà. Si les prescripteurs avaient été sensibilisés avant, la situation ne serait peut-être pas celle-là aujourd'hui. Si des mesures trop restrictives sont prises sur la prégabaline, le risque est réellement de provoquer un report sur la gabapentine, car le produit est le même.

Marie DEBRUS indique pour sa part avoir remarqué la présence de boîte de prégabaline dans la rue. Dans les centres d'accueil et d'orientation, les acteurs des programmes de Médecins du monde font par ailleurs remonter des difficultés qu'il n'est pas possible de quantifier, en lien avec la demande pressante de personnes souhaitant obtenir de la prégabaline.

Cédric MOREAU s'inquiète de la manière dont vont être pris en charge les patients.

Nathalie RICHARD précise que l'ANSM souhaite bien sûr accompagner les mesures qui seront proposées. L'idée n'est bien sûr pas de provoquer une catastrophe sanitaire. Le sujet est d'adapter les mesures proposées à la problématique. Il ne va pas être demandé aux laboratoires d'arrêter la production de prégabaline. Les mesures seront proportionnées.

Jean-Michel DELILE pense qu'il convient de stigmatiser le produit qui met encore plus en difficulté ses consommateurs. Il faut attirer l'attention du public et des prescripteurs. Il faut agir sur la disponibilité des produits qui enferment les personnes dans une dynamique négative et proposer des dispositifs.

Marianne MAUGEZ signale que le domaine d'action des pharmaciens est réduit, et les pharmaciens se sentent démunis face à la recrudescence des ordonnances falsifiées. Le dialogue est impossible avec les personnes et les pharmaciens ne peuvent rien faire d'autre que de faire remonter les informations.

Nathalie RICHARD propose aux membres de se positionner sur les éléments suivants :

Considérant l'augmentation des cas d'abus, de dépendance, d'ordonnances falsifiées et de trafic pour les médicaments à base de prégabaline,

Il est demandé aux membres du CSP s'ils sont favorables aux conditions de prescription suivantes :

- *Liste I*
- *Prescription sur ordonnance sécurisée avec chevauchement d'ordonnance interdit*
- *Prescription par tout prescripteur*
- *Prescription maximale de 6 mois (délivrance mensuelle possible pendant 6 mois maximum avec une seule ordonnance sécurisée, soit 5 renouvellements possibles si mention expresse du prescripteur sur l'ordonnance / nécessite une consultation/prescription au moins tous les 6 mois)*

Marianne MAUGEZ demande pourquoi la durée maximale proposée est de six mois plutôt que de trois mois.

Emilie MONZON rappelle que ce dossier est déjà passé en commission des stupéfiants et psychotropes l'an dernier et l'avis rendu était favorable à une durée maximale de trois mois. Les Ordres des pharmaciens et des médecins, ainsi que les sociétés savantes ont été consultés et se sont montrés favorables à cette mesure. Les réticences sont venues des prescripteurs prenant en charge les patients épileptiques qui ont jugé contraignant de devoir revenir tous les trois mois chez le médecin. Ceux-ci ont demandé à avoir des conditions de prescription différentes dans l'indication épilepsie et la direction des affaires réglementaires a indiqué que le code de la santé public ne le permet pas pour un même médicament. Puis, l'enquête a été mise à jour et la prégabaline est devenue en 2019 la première substance rapportée dans les ordonnances falsifiées. L'ANSM pose donc à nouveau la question d'une ordonnance sécurisée et propose une durée maximale de six mois, moins contraignante que trois mois. Les mêmes sociétés savantes que la dernière fois ont été sollicitées sur cette nouvelle proposition et leur retour a été unanimement favorable.

Une intervenante demande pourquoi la question du conditionnement n'est pas abordée.

Nathalie RICHARD précise que l'Agence n'a aucun levier réglementaire pour obliger les laboratoires à modifier la taille de leur conditionnement. La seule solution est d'échanger avec la HAS pour diminuer le service médical rendu des conditionnements inadaptés.

Luc DE HARO observe que les ordonnances sécurisées ont un impact sur les patients qui n'envisagent plus le produit de la même façon. L'indication de l'anxiété existe dans le Lyrica et banalise la prescription. La mesure ferait prendre conscience aux patients que le produit n'est pas un produit sans risque.

Nathalie RICHARD précise que la mesure sera bien sûr accompagnée d'une communication qui devra être relayée par les médecins, les associations de patients, etc.

Joëlle MICALLEF-ROLL demande s'il est prévu de réaliser une information aux professionnels de santé et aux patients et s'il est d'ores et déjà prévu de les sensibiliser sur le risque concernant la gabapentine.

Nathalie RICHARD indique que cela devra faire partie des éléments de communication qui seront associés à ce qui va être proposé sur la prégabaline.

Cédric MOREAU demande pourquoi ne pas anticiper.

Nathalie RICHARD répond que l'Agence n'a pas de données actuellement. Il semble donc un peu compliqué de définir des mesures. Il est toutefois proposé de lancer l'enquête rapidement sur la gabapentine et de présenter les résultats lors d'un prochain Comité, afin que des mesures puissent être discutées et décidées le cas échéant. Il semble pour le moment prématuré de voter sur ces éléments, sans par ailleurs que les ordres professionnels et associations n'aient été consultés.

Nathalie RICHARD soumet au vote l'ordonnance sécurisée pour la prégabaline.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables⁶ : 16
- Vote défavorable : 0
- Abstention : 0

Nathalie RICHARD soumet au vote le principe d'une prescription maximale de 6 mois.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables⁷ : 11
- Vote défavorable : 0
- Abstentions⁸ : 5

Certains membres du Comité ayant émis des réserves sur la proposition de durée maximale de prescription de 6 mois, Nathalie RICHARD soumet au vote le principe d'une prescription maximale de 3 mois.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables⁹ : 15
- Vote défavorable¹⁰ : 1
- Abstention : 0

⁶ Votes favorables (votes pour) : Laure COPEL, Marie DEBRUS, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Marie-Madeleine GILANTON, Fabrice OLIVET, Amélie DAVELUY, Samira DJEZZAR, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Joëlle MICALLEF-ROLL, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

⁷ Votes favorables (votes pour) : Laure COPEL, Marie DEBRUS, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Fabrice OLIVET, Amélie DAVELUY, Samira DJEZZAR, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Joëlle MICALLEF-ROLL, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

⁸ Abstentions : Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Marie-Madeleine GILANTON,

⁹ Votes favorables (votes pour) : Laure COPEL, Marie DEBRUS, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Marie-Madeleine GILANTON, Amélie DAVELUY, Samira DJEZZAR, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Joëlle MICALLEF-ROLL, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

¹⁰ Vote défavorable (vote contre) : Fabrice OLIVET

Nathalie RICHARD soumet au vote le principe d'application d'emblée des conditions de prescription et de délivrance retenues pour la prégabaline à la gabapentine.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables¹¹ : 4
- Votes défavorables¹² : 4
- Abstentions¹³ : 8

Cédric MOREAU suggère de bien communiquer lors de l'application de ces mesures.

Nathalie RICHARD tiendra les membres informés de la décision de l'ANSM sur la durée maximale de prescription.

Maryse LAPEYRE-MESTRE rappelle que la prise en charge des patients qui souhaitent arrêter la prégabaline n'est pas évidente et il faudra essayer d'avoir des éléments pour proposer une décroissance progressive sur ce médicament.

Laurent MICHEL pense par ailleurs qu'il serait bien qu'un message soit diffusé spécifiquement dans les CSAPA et les différentes structures, en particulier sur le risque de levée de la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires des opioïdes lors de l'association prégabaline et TSO.

Nathalie RICHARD en convient.

La séance est levée à 17 heures 25.

¹¹ Votes favorables (votes pour) : Amélie DAVELUY, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Joëlle MICALLEF-ROLL, Hélène PEYRIERE

¹² Votes défavorables (votes contre) : Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

¹³ Abstentions : Laure COPEL, Marie DEBRUS, Marianne MAUGEZ, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Marie-Madeleine GILANTON, Fabrice OLIVET, Samira DJEZZAR