Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Compte-rendu

Direction de la Surveillance
Personne en charge : Charlotte PION

# Comité Scientifique Permanent
# PSYCHOTROPES, STUPEFIANTS ET ADDICTIONS (PSA)

## Formation restreinte EXPERTISE

## Séance du 01/10/2024

## Ordre du jour

| Points | Sujets abordés | pour audition, information, adoption ou discussion |
|---|---|---|
| **1** | **Introduction** | |
| 1.1 | Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts | Pour information |
| 1.2 | Ordre du jour | Pour information |
| **2** | **Dossiers thématiques** | |
| 2.1 | Présentation des données nationales d'addictovigilance concernant l'oxycodone (seule ou en association)<br>Période analysée allant du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2022 | Pour discussion |
| 2.2 | Présentation des données nationales d'addictovigilance concernant les *designer* benzodiazépines<br>Période analysée allant du 1er janvier 2017 au 31 aout 2024 | Pour avis |
| 2.3 | Présentation des données nationales d'addictovigilance concernant le muscimole<br>Période analysée allant jusqu'au 20 aout 2024 | Pour avis |

## Participants

| Nom des participants | Statut *(modérateur, membre, évaluateur, etc.)* | Présent sur site | Visioconférence | Absent / Excusé |
|---|---|---|---|---|
| **MEMBRES** | | | | |
| ALIX Marie-Alix | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| BALANA Marie-Laurence | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| BATISSE Anne | Représentante CEIP-A (titulaire) | ☐ | ☒ | ☐ |
| BERTIN Célian | Représentant CEIP-A (suppléant) | ☐ | ☐ | ☒ |
| BOUCHER Alexandra | Représentante CEIP-A (suppléant) | ☐ | ☐ | ☒ |
| DAVELUY Amélie | Représentante CEIP-A (titulaire) | ☐ | ☒ | ☐ |
| DE HARO Luc | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| DEBRUS Marie | Expert | ☐ | ☐ | ☒ |
| GAULIER Jean-Michel | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| GHEHIOUECHE Farid | Représentant d'association des usagers du système de santé | ☐ | ☒ | ☐ |
| GILANTON Marie-Madeleine | Représentant d'association des usagers du système de santé | ☐ | ☒ | ☐ |
| JAUFFRET-ROUSTIDE Marie | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| LAUREAU Pascal | Expert | ☐ | ☐ | ☒ |
| MICALLEF-ROLL Joëlle | Représentante CEIP-A (titulaire) | ☐ | ☒ | ☐ |
| MICHEL Laurent | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| PAILLOU Virginie | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| PEYRIERE Hélène | Représentante CEIP-A (titulaire) | ☐ | ☒ | ☐ |
| PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle | Expert | ☐ | ☒ | ☐ |
| VICTORRI-VIGNEAU Caroline | Représentante CEIP-A (titulaire) | ☐ | ☒ | ☐ |
| **EXPERTS INVITES** | | | | |
| BOUCHER Alexandra | Expert CEIP-A | ☐ | ☐ | ☒ |
| DJEZZAR Samira | Expert CEIP-A | ☐ | ☒ | ☐ |
| LAPEYRE-MESTRE Maryse | Expert CEIP-A | ☐ | ☒ | ☐ |
| PAIN Stéphanie | Expert CEIP-A | ☐ | ☒ | ☐ |
| **ANSM** | | | | |
| **DIRECTION DE LA SURVEILLANCE** | | | | |
| LAFOREST-BRUNEAUX Agnès | Directrice adjointe | ☒ | ☐ | ☐ |
| RICHARD Nathalie | Modératrice de la formation restreinte Expertise<br>Directrice du projet cannabis médical | ☒ | ☐ | ☐ |
| **Pôle sécurisation – PS** | | | | |
| CHOULIKA Sophie | Evaluatrice référente | ☒ | ☐ | ☐ |
| **Pôle pilotage – PP** | | | | |
| PION Charlotte | Evaluatrice | ☒ | ☐ | ☐ |
| **Pôle Gestion du Signal - PGS** | | | | |



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

| Nom des participants | Statut *(modérateur, membre, évaluateur, etc.)* | Présent sur site | Visioconférence | Absent / Excusé |
|---|---|---|---|---|
| BIDAULT Irène | Evaluatrice | ☐ | ☒ | ☐ |
| EMERY-MOREL Frédérique | Evaluatrice | ☐ | ☒ | ☐ |
| **DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2** | | | | |
| **Pôle 2 : Antalgie, Anesthésie, Rhumatologie, Médicaments des addictions** | | | | |
| Dina HABIB-HANAWI | Evaluatrice | ☐ | ☒ | ☐ |
| DARAN Louise | Interne | ☐ | ☒ | ☐ |
| **DIRECTION REGLEMENTAIRE ET DEONTOLOGIE** | | | | |
| **Pôle réglementaire** | | | | |
| Delphine ROUSSEAU | Evaluatrice | ☐ | ☒ | ☐ |

# 1. Introduction

## 1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

La modératrice a vérifié que les DPI sont à jour. Aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

## 1.2. Ordre du jour

L'ordre du jour est annoncé.

# 2. Dossiers thématiques

## 2.1. Présentation des données nationales d'addictovigilance concernant l'oxycodone (seule ou en association) - Période du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2022

| | |
|---|---|
| Laboratoire(s) | ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, AS KALCEKS, LABORATOIRE RENAUDIN, LABORATOIRES DELBERT, MOLTENI & ALITTI, MUNDIPHARMA, SANDOZ, VIATRIS SANTE |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2 / Pôle 2 : Antalgie, Anesthésie, Rhumatologie, Médicaments des addictions |
| Direction de la surveillance | Pôle Sécurisation |
| Expert | CEIP-A de Toulouse |

**Présentation du dossier**

Les données nationales d'addictovigilance concernant l'oxycodone sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse.

**Introduction**

L'oxycodone fait l'objet d'une surveillance d'addictovigilance depuis 2002. Le dernier rapport couvrant la période 2019-2020 confirmait des signaux d'abus d'oxycodone en population générale avec



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

majoritairement des cas de dépendances dans les suites d'un traitement pour douleurs non cancéreuses, et des cas d'abus survenant dans une population polyconsommatrice de substances psychoactives. La progression de l'utilisation de l'oxycodone en France, notamment dans quelques régions françaises, a conduit à actualiser ces données, avec une attention particulière portée sur le risque de décès.

**Méthode**

Les données analysées ont inclus les cas transmis par les laboratoires commercialisant les médicaments et les cas (NotS) enregistrés par le réseau d'addictovigilance pour les années 2021-2022, les résultats des outils d'addictovigilance (ASOS[1], DRAMES[2], DTA[3], OPPIDUM[4], OSIAP[5], Soumission Chimique) (2020-2022). L'exposition en population générale a été estimée par les données de vente (exprimées en DDJ (dose définie journalière) et les données de remboursement accessibles sur OPENMEDIC (données de l'Assurance Maladie). Les rapports TREND[6] locaux de l'OFDT[7] (2021 et 2022) ont été explorés pour estimer qualitativement la diffusion des troubles de l'usage d'oxycodone. La recherche bibliographique a été réalisée sur PubMed (articles publiés entre le 1er janvier 2021 et le 31 mars 2024).

**Résultats et discussion du rapporteur**

L'analyse évolutive des cas d'addictovigilance montre un nombre globalement stable de cas rapportés de dépendance et d'abus au cours de la période 2021-2022 par rapport à 2020 (0,74% des NotS (n=48) en 2021 ; 0,79% (n=42) en 2022 vs 0,76% en 2020), de même que les « citations » dans OPPIDUM (0,36% en 2020 et 0,41% en 2022). Le nombre de décès inclus dans DRAMES diminue légèrement par rapport au pic observé en 2020 (1,23% en 2020 ; 0,32% en 2021 ; 0,55% en 2022), et reste très inférieur à ce qui est observé avec la morphine (4,7% en 2022). Le nombre de décès inclus dans DTA augmente en 2022 (19,42% versus 15% les années précédentes, la morphine représentant autour de 25% des DTA). Aucun cas de soumission chimique n'a été rapporté pour la période 2018-2021. La part de l'oxycodone reste très élevée dans ASOS (41,7%) et le nombre d'OSIAP tend à augmenter en 2022 (2,27% versus 1,23% en 2020).

L'analyse de l'ensemble des données d'addictovigilance ne permet pas de repérer des disparités géographiques. Pour l'exposition, si l'utilisation de l'oxycodone en France entière se stabilise depuis 2018 (après une hausse continue), il existe des variations régionales majeures (avec un taux de prévalence d'usage variant d'un facteur 1 à 4).

Les données « qualitatives » extraites des rapports TREND locaux de l'OFDT suggèrent une problématique d'usage dans 2 des 9 sites en 2021, sans que cela concerne nécessairement des régions à taux de prévalence d'usage élevées.

Enfin les données de la littérature indiquent une problématique croissante pour les troubles de l'usage d'oxycodone en France depuis une quinzaine d'années[9]. Des revues[10] qui ont exploré les effets ressentis et le potentiel d'abus / détournement de plusieurs opioïdes incluant l'oxycodone, la morphine et l'héroïne indiquent que les 3 substances ont la même cible (récepteurs µ-opioïdes ou MOR), mais qu'elles donnent lieu à des régulations moléculaires et cellulaires différentes et présentent des propriétés pharmacocinétiques différentes. Les résultats précliniques d'auto-administration suggéreraient que l'oxycodone partagerait avec l'héroïne un potentiel d'abus équivalent et supérieur à

[1] Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
[2] Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
[3] Décès Toxiques par Antalgiques
[4] Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
[5] Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
[6] Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues - Dispositif recueillant des données qualitatives auprès d'usagers, et d'autres acteurs sur les produits psychoactifs consommés
[7] Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
[9] Soeiro T 2023 Addiction
[10] Kibaly C 2021 Cell Mol Neurobiol, Barrett JE 2023 Pharmacol Rev, Marie N 2023 Front Psychiatry


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

la morphine. En comparaison avec la morphine, l'oxycodone aurait un effet d'appétence plus important (en raison de sa cinétique plus favorable), permettant d'expérimenter des effets ressentis comme positifs même par voie orale, tout en étant analgésique. Cet effet ne serait pas à l'origine du développement d'une addiction, à l'inverse de l'effet de compulsion de prise qui serait plus important pour l'oxycodone en raison d'une réponse dopaminergique plus intense et soutenue dans la durée. Ces revues suggèrent que le profil pharmacologique (pharmacodynamie, pharmacocinétique) de l'oxycodone pourrait expliquer que ce médicament ait possiblement un potentiel d'abus supérieur à d'autres opioïdes et présente au niveau populationnel un risque plus élevée de mésusage.

**Conclusions du rapporteur**

Les résultats de ce rapport indiquent que les problématiques d'addictovigilance de l'oxycodone restent présentes et globalement stables, avec des profils de dépendance et d'abus, décrits précédemment, persistants.

Des recommandations sur le bon usage des opioïdes (HAS) ont été publiées en mars 2022. Il est nécessaire de vérifier dans un prochain rapport, si ces recommandations ont eu un impact sur les profils d'addictovigilance identifiés, notamment chez les patients douloureux chroniques.

La diffusion de la naloxone pour la population polyconsommatrice de substances plus particulièrement concernée par le risque de surdosages, reste insuffisante actuellement et doit également être évaluée à l'occasion de la prochaine mise à jour des données d'addictovigilance.

Un point scientifique sur les caractéristiques de l'oxycodone par rapport à la morphine et la nécessité de réévaluer son intérêt clinique lors de chaque prescription via une communication auprès des prescripteurs serait pertinent.

**Discussion en CSP**

Les discussions ont portées sur :

- un recours aux opioïdes qui semblerait globalement plus élevé en Bretagne ; l'enquête DRAMES n'identifie pas d'augmentation des décès avec oxycodone et pas de zone géographique identifiée avec plus de décès non plus ;
- l'intérêt d'une communication spécifique sur l'oxycodone comprenant un rappel des indications, et des risques (abus/dépendance/en cas de surdose) ; l'oxycodone présente des risques similaires aux autres opioïdes de type morphinique ;
- une meilleure diffusion de la naloxone à mettre en place auprès des patients ;
- le rappel d'une mise à jour récente des rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) au niveau européen pour les spécialités à base d'oxycodone, notamment en 4.2 (Posologie et mode d'administration), 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables), à l'instar d'autres opioïdes (renforcement de l'information sur les risques d'abus et de dépendance et mesures de prévention) avec un alignement des libellés.

**Conclusions du CSP**

**Conclusions**

**Les membres du CSP PSAEX sont favorables à :**

- **la mise à jour en 2025 de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant l'oxycodone sur les données 2023 et 2024 ; elle permettra notamment d'évaluer l'impact des recommandations de la HAS de mars 2022 ;**
- **la mise à jour en parallèle de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant les médicaments à base de sulfate de morphine.**



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

| Références documentaires |
|---|
| Rapport du CEIP-A de Toulouse |

## 2.2. Présentation des données nationales d'addictovigilance concernant les *designer* benzodiazépines - Période du 1er janvier 2017 au 31 aout 2024

| | |
|---|---|
| Laboratoire(s) | Non applicable |
| Direction médicale médicament concernée | Non applicable |
| Direction de la surveillance | Pôle Sécurisation |
| Expert | CEIP-A de Montpellier |

**Présentation du dossier**

Les données nationales d'addictovigilance concernant les *designer* benzodiazépines (D-BZD) sont présentées par le rapporteur du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A) de Montpellier.

**Introduction**

Même si les « *designer* benzodiazépines » (D-BZD) ne représentent que 10% des nouvelles substances psychoactives (NPS) rapportées à l'ONUDC[8] entre 2021 et 2022, leur usage et le nombre de molécules de cette classe ne cessent d'augmenter en France. Ces molécules sont maintenant surveillées au niveau européen par l'EMCDDA[9], qui leur a consacré un rapport de synthèse en 2021.

En France, une première évaluation des risques liés à la circulation des D-BZD avait été réalisée pour la période 2011-2017. Suite à cette évaluation, 20 nouvelles D-BZD avaient été inscrites sur la liste des substances psychotropes (arrêté du 03/05/2018).

Suite à plusieurs signalements marquants rapportés par le réseau d'addictovigilance, il a été décidé de mettre à jour l'enquête d'addictovigilance concernant les D-BZD pour la période allant du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2022, avec une mise à jour récente incluant les notifications spontanées (NotS) rapportées jusqu'au 31 aout 2024.

**Méthode**

Les données issues des centres d'addictovigilance (NotS[10], DivAS[11], OPPIDUM[12], Soumission chimique, DRAMES[13]), de l'OFDT[14] (SINTES[15]) ont été analysées. Une analyse de la littérature a également été effectuée.

**Résultats et discussion du rapporteur**

Sur la période allant du 1er janvier 2018 au 31 août 2024, 47 NotS ont été rapportées, principalement chez des hommes (89,4%) ; l'âge moyen des sujets inclus est de 30 ans. Une augmentation du nombre de NotS est observée au cours des dernières années (4 en 2020, 9 en 2021 et 12 en 2022 et 2023).

[8] Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
[9] The European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction, devenue depuis le 2 juillet 2024 the European Union Drugs Agency (EUDA) ou Agence de l'Union Européenne sur les drogues
[10] NoTifications Spontanées
[11] DIVers Autres Signaux
[12] Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
[13] Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
[14] Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
[15] Système d'Identification National des Toxiques Et Substances


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

Dix-sept D-BZD différentes ont été identifiées mais les plus fréquemment citées sont l'étizolam (20,6%), le clonazolam (19,1%) et le bromazolam (13,2%). L'obtention s'est fait via Internet pour 91,4% des D-BZD.
Les effets recherchés cités sont un effet anxiolytique / sédatif / gestion du stress ou gestion de la descente des stimulants parfois en contexte de *chemsex*.
Les principales complications en lien avec l'usage de D-BZD sont les troubles de l'usage, des complications neurologiques et/ou psychiatriques.

Concernant les outils épidémiologiques du réseau d'addictovigilance, dans le programme OPPIDUM, trois cas de consommation de D-BZD ont été rapportés, en 2019 et 2021 : étizolam (n=2), norflurazépam (n=1). Des D-BZD ont été identifiés dans deux cas de décès rapportés dans l'enquête DRAMES (2017-2022) : diclazépam (n=1) et diclazépam associé à deschloroétizolam (n=1). Aucune D-BZD n'a été identifiée dans les cas l'enquête Soumission Chimique (2017-2022).

La littérature scientifique relative aux D-BZD est riche avec plusieurs revues publiées sur leurs effets.
Plusieurs problématiques sont discutées: le potentiel de dépendance des D-BZD, les risques liés à leur usage en cas de conduite automobile, plus récemment le risque d'utilisation de ces molécules dans la soumission chimique et le risque de décès.
Des cas de décès sont notamment décrits après consommation associée de D-BZD avec des opioïdes NPS dont le fentanyl et l'isotonitazène.
De nombreuses publications concernent l'aspect analytique et les différentes méthodes d'identification de ces nouvelles molécules et leurs métabolites.

**Conclusions du rapporteur**
Cette nouvelle évaluation des risques a mis en évidence une augmentation du nombre de notifications spontanées avec les *D-BZD*, même s'il reste faible, une diversification des molécules impliquées (étizolam, clonazolam, bromazolam, etc.) et l'apparition de nouvelles molécules ayant une affinité plus forte pour les récepteurs.
En revanche, l'analyse de la littérature montre une augmentation importante du nombre de publications, de cas de décès (impliquant entre-autres le bromazolam et le clonazolam) et plus récemment de cas de soumission chimique impliquant les D-BZD (cas médico-légaux).
La poursuite de la surveillance de ces molécules est donc recommandée avec une attention particulière dans la soumission chimique.
L'ajout de nouvelles molécules de la classe des D-BZD sur la liste des substances psychotropes est proposé, selon les critères de l'OMS (données pharmacologiques, potentiel d'abus / dépendance, analogie avec des substances déjà classées sur la liste des psychotropes). Parmi les nouvelles D-BZD identifiées dans cette enquête, il est proposé aux membres de classer les substances avec lesquelles des cas ont été rapportés en France, en Europe, ou pour lesquelles il existe des données dans la littérature scientifique, ou bien uniquement les substances avec des signalements en France.
La nécessité d'optimiser l'identification de ces substances par les laboratoires de toxicologie est préconisée.

**Discussion en CSP**
Les discussions ont porté sur :

- les *designer* benzodiazépines qui sont déjà incluses dans le screening analytique des toxicologues, dans un contexte de soumission chimique, au même titre que les médicaments benzodiazépines ;
- le relai vers le réseau des experts de la CNBAE[16] de toutes ces informations (cas rapportés, intoxications, potentiel classement, etc.) ;

[16] Compagnie Nationale des Biologistes et Analyste Experts


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

- les principaux critères nécessaires pour inscrire de nouvelles substances sur la liste des stupéfiants ou psychotropes ont été indiqués par l'ANSM (gravité des effets, analogie des substances avec des substances déjà classées) ainsi que les conséquences, mesures de contrôle et sanctions pénales en cas de détention, vente et fabrication. Les sanctions pénales en cas de non-respect de la réglementation relative aux opérations concernant des psychotropes et des stupéfiants sont similaires (L. 5432-1 à L. 5432-5 du code de la santé publique). Toutefois, le trafic de stupéfiants fait l'objet de sanctions pénales spécifiques plus sévères selon le code pénal (articles 222-34 à 222-43-41) ;
- l'importance de pouvoir disposer des données des douanes (saisies), notamment dans les départements et régions d'outre-mer, afin de savoir ce qui circule.

Il est rappelé que le classement stupéfiants et psychotropes ne représente pas un élément bloquant pour une éventuelle utilisation médicale de ces substances, ni la recherche clinique. Une autorisation doit au préalable être délivrée par l'ANSM.

**Conclusions et avis du CSP**

Après discussion collégiale, l'avis du CSP PSAEX a été sollicité sur les questions suivantes et a fait l'objet de plusieurs votes :

1. Etes-vous favorable au principe du classement sur la liste des substances psychotropes de nouvelles *designer* benzodiazépines (D-BZD) présentées dans le rapport exposé ?

Les membres du CSP PSAEX sont favorables à l'unanimité au classement sur la liste des substances psychotropes de nouvelles *designer* benzodiazépines identifiées dans ce rapport.

| **Votes** | |
|---|---|
| Nombre de votants | 15 |
| Nombre d'avis favorables | 15 |
| Nombre d'avis défavorables | 0 |
| Nombre d'abstention | 0 |

2. Etes-vous favorable à une inscription limitée aux 4 substances suivantes sur la liste des substances psychotropes : bromonordiazepam, flubrotizolam, gidazepam, norflurazepam (ou ses synonymes norfludiazepam ou desalkylflurazepam) ?

Les membres du CSP PSAEX sont défavorables à l'unanimité à l'inscription limitée aux 4 substances suivantes sur la liste des substances psychotropes : bromonordiazepam, flubrotizolam, gidazepam, norflurazepam (ou ses synonymes norfludiazepam ou desalkylflurazepam).

| **Votes** | |
|---|---|
| Nombre de votants | 15 |
| Nombre d'avis favorables | 0 |
| Nombre d'avis défavorables | 15 |
| Nombre d'abstention | 0 |

3. Etes-vous favorable à l'inscription élargie et comprenant les 10 substances suivantes sur la liste des substances psychotropes : bentazépam, bromonordiazepam, flubrotizolam, fluclotizolam,


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

gidazepam, methylclonazepam, nifoxipam, norflurazepam (ou ses synonymes norfludiazepam ou desalkylflurazepam), thionordazepam, tofisopam ?

Les membres du CSP PSAEX sont favorables à l'unanimité à l'inscription des 10 substances suivantes sur la liste des substances psychotropes : bentazépam, bromonordiazepam, flubrotizolam, fluclotizolam, gidazepam, methylclonazepam, nifoxipam, norflurazepam (ou ses synonymes norfludiazepam ou desalkylflurazepam), thionordazepam, tofisopam.

| **Votes** | |
|---|---|
| Nombre de votants | 15 |
| Nombre d'avis favorables | 15 |
| Nombre d'avis défavorables | 0 |
| Nombre d'abstention | 0 |

**Conclusions**

**Les membres du CSP PSAEX sont favorables à l'unanimité au classement sur la liste des substances psychotropes de nouvelles *designer* benzodiazépines identifiées dans le dernier rapport d'addictovigilance présenté ce jour.**

**Les membres du CSP PSAEX sont favorables à l'unanimité à l'inscription des 10 substances suivantes sur la liste des substances psychotropes : bentazépam, bromonordiazepam, flubrotizolam, fluclotizolam, gidazepam, methylclonazepam, nifoxipam, norflurazepam (ou ses synonymes norfludiazepam ou desalkylflurazepam), thionordazepam, tofisopam.**

**Les membres du CSP PSAEX sont également favorables à la poursuite de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant les *designer* benzodiazépines.**

**Références documentaires**

Rapport du CEIP-A de Montpellier

## 2.3. Présentation des données nationales d'addictovigilance concernant le muscimole (période jusqu'au 20 août 2024)

| | |
|---|---|
| Laboratoire(s) | Non applicable |
| Direction médicale médicament concernée | Non applicable |
| Direction de la surveillance | Pôle Sécurisation |
| Expert | CEIP-A de Lyon et Poitiers |

**Présentation du dossier**

Les données nationales d'addictovigilance concernant le muscimole sont présentées par l'un des 2 co-rapporteurs de l'enquête, le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A) de Poitiers.



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

**Introduction**

L'ouverture d'une enquête d'addictovigilance concernant le muscimole fait suite à un signalement marquant relatif à une intoxication sévère après consommation de bonbons gélifiés (« *gummies* » au muscimole en vente libre, ayant amené l'ANSM à s'interroger sur un possible classement du muscimole sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes. Le périmètre des produits couverts par cette enquête est le muscimole et, par extension, les amanites hallucinogènes en contenant. Les objectifs de ce rapport sont :

- de faire un état des lieux des données scientifiques et médicales sur ces produits/champignons,
- de faire un état des lieux des données d'addictovigilance concernant le muscimole et les amanites hallucinogènes sur le territoire français jusqu'au 20/08/2024,
- de mettre en évidence des signaux sanitaires d'intérêt.

**Méthode**

Les données nationales du réseau d'addictovigilance ((NotS[17], DivAS[18] et outils spécifiques) impliquant des amanites hallucinogènes et des produits à base de muscimole ont été analysées.

Une revue de la littérature scientifique et réglementaire sur le sujet incluant également l'acide iboténique, précurseur du muscimole, a été effectuée ainsi qu'une recherche large sur Internet (forums et blogs d'usagers de substances psychoactives, sites de vente en ligne, données réglementaires…).

Ces données ont été complétées par une revue du nombre de cas collectés par les centres antipoison (CAP) et celles transmises par l'Observatoire Français des Drogues et Tendances addictives (OFDT).

**Résultats et discussion des rapporteurs**

Seules 10 NotS impliquant des amanites hallucinogènes (n=8/10) ou du muscimole (n=2/10) ont été colligées, principalement après 2019.

Les symptômes décrits sont essentiellement psychiatriques et neurologiques, conformes à ce qui est rapporté dans la littérature avec le muscimole et l'acide iboténique. Six cas étaient graves puisque nécessitant une hospitalisation dont un cas en réanimation (après ingestion de « *gummies* » de muscimole).

Ces cas concernent plutôt des hommes (8/10). L'âge médian des patients, quel que soit le sexe, est de 35 ans.

Les effets recherchés mentionnés sont surtout stimulants/hallucinogènes ou parfois apaisants.

Notons qu'un seul dossier de l'enquête OPPIDUM décrit la consommation d'Amanita muscaria chez un homme polyconsommateur.

La revue des données CAP ramènent 103 cas aux circonstances d'exposition susceptibles de rentrer dans le périmètre de l'enquête, dont 1/3 avec la circonstance d'exposition « Toxicomanie/Addiction » clairement annoncée. La quasi-totalité des dossiers sont relatifs à des champignons. Seuls 2 concernent des « *gummies* » au muscimole (dont 1 doublon avec une NotS).

L'OFDT, quant à lui, fait état de consommations isolées d'amanites dans quelques anciens rapports TREND[19] locaux.

De nombreux sites de vente en ligne existent, proposant des champignons séchés et/ou des produits à base de muscimole sous différentes formes (« *gummies* », e-cigarette, herbe ou résine de CBD au muscimole, …), parfois comme une alternative « légale » à d'autres substances hallucinogènes réglementées. Enfin, des sites font la promotion de l'usage « à petite dose » du muscimole et/ou des amanites en soulignant l'intérêt de ces produits comme thérapeutique pour de multiples maux (dépression, anxiété..), alors même que ces allégations sont non prouvées scientifiquement.

[17] NoTifications Spontanées
[18] DIVers Autres Signaux
[19] Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues


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

**Conclusions des rapporteurs**

La facilité d'accès à ces produits/champignons, en particulier via Internet, fait craindre une augmentation du nombre de cas d'intoxications et troubles de l'usage avec le muscimole / acide iboténique dans les prochaines années.

Il apparaît donc nécessaire d'informer les professionnels de santé et les usagers des risques sanitaires graves encourus et de poursuivre le suivi, avec la mise à jour de cette enquête proposée dans un an.

Enfin, l'encadrement de la vente de produits contenant du muscimole, de son précurseur et des amanites en contenant semble nécessaire, avec la mise en place d'une réglementation adaptée (inscription sur la liste des psychotropes a minima) pour des substances sans intérêt médical reconnu ou validé à ce jour et pourvoyeurs d'effets potentiellement graves en cas d'intoxication.

**Discussion en CSP**

Les discussions ont porté sur :

- le potentiel commerce de ces champignons à visée décorative ou esthétique, et par conséquent leur accessibilité ;
- le potentiel classement du muscimole et de son précurseur, l'acide iboténique sur la liste des psychotropes ou sur la liste des stupéfiants selon les critères de l'OMS (données pharmacologiques, potentiel d'abus / dépendance, analogie avec des substances déjà classées sur la liste des stupéfiants), comme mesure de contrôle, au vu des données disponibles dans ce rapport, limitées à ce stade ;
- le risque d'intoxications chez les enfants par les « *gummies* » (confiseries) en contenant ;
- les allégations thérapeutiques ou mécanismes d'actions erronées mentionnées pour ce type de produits.

*16h45 – Marie-Alix Alix quitte la séance.*

**Conclusions et avis du CSP**

Après discussion collégiale, l'avis du CSP PSAEX a été sollicité sur les questions suivantes et a fait l'objet de plusieurs votes :

1. Est-ce que les données disponibles à ce jour sont suffisantes pour une mise sous contrôle du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE c'est-à-dire une inscription sur la liste des psychotropes ou sur celle des stupéfiants ?

Les membres du CSP PSAEX considèrent à l'unanimité que les données disponibles à ce jour sont suffisantes pour une inscription du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE sur la liste des psychotropes ou sur celle des stupéfiants.

| **Votes** | |
|---|---|
| Nombre de votants | 14 |
| Nombre d'avis favorables | 14 |
| Nombre d'avis défavorables | 0 |
| Nombre d'abstention | 0 |

2. Etes-vous favorable à l'inscription du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE sur la liste des psychotropes ?

Les membres du CSP PSAEX s'abstiennent majoritairement pour l'inscription du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE sur la liste des psychotropes.

| **Votes** |
|---|



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

| | |
|---|---|
| Nombre de votants | 14 |
| Nombre d'avis favorables | 6 |
| Nombre d'avis défavorables | 0 |
| Nombre d'abstention | 8 |

3. Etes-vous favorable à l'inscription du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE sur la liste des stupéfiants ?

Les membres du CSP PSAEX sont majoritairement favorables à l'inscription du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE sur la liste des stupéfiants.

| **Votes** | |
|---|---|
| Nombre de votants | 14 |
| Nombre d'avis favorables | 8 |
| Nombre d'avis défavorables | 6 |
| Nombre d'abstention | 0 |

## Conclusions

**Au final, les membres du CSP PSAEX considèrent à l'unanimité que les données disponibles à ce jour sont suffisantes pour une mise sous contrôle du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE et sont majoritairement favorables à l'inscription du MUSCIMOLE et de l'ACIDE IBOTENIQUE sur la liste des stupéfiants.**

**Les membres du CSP PSAEX sont également favorables à la poursuite de l'enquête nationale d'addictovigilance concernant le muscimole.**

**Il est précisé que les données du rapport présentées seront complétées par une saisine des CAP-TV pour une expertise complémentaire des déclarations reçues à leur niveau et ainsi mieux documenter les risques liés à ces substances et aux champignons en contenant.**

## Références documentaires

Rapport des CEIP-A de Lyon et de Poitiers



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