

Séance n°1
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte rendu de la séance du 14 avril 2016

Approuvé le 30 juin 2016

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Luc DE HARO
Muriel GREGOIRE
Maryse LAPEYRE-MESTRE
Marie-Anne LASSALLE
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Cédric MOREAU
André NGUYEN
Fabrice OLIVET
Dominique PEYRAT

Membres de la Commission absents ou excusés :

Jean-Michel DELILE

Directeur général ou son représentant

Dominique MARTIN, Directeur général
Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURHO)

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)) :

Jean-Claude GHISLAIN, directeur adjoint
Marie-Lise MIGUERES, responsable du pôle
Emilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants, psychotropes et des addictions aux stupéfiants (STUP)

Autres participants :

Emilie MONZON, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur clinique/addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance
Maud DRAPPIER, société Ubiquis, rédactrice
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Autre participant invité (en visioconférence) :

Nathalie FOUILHÉ, représentante du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Grenoble, pour le dossier relatif aux résultats de l'enquête DRAMES 2014 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances).

Ordre du jour réalisé

1.	PRESENTATION DES MEMBRES (TOUR DE TABLE)	3
2.	INTRODUCTION DU DIRECTEUR GENERAL	3
3.	PRESENTATION DES MISSIONS ET DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION (INFORMATION)	7
4.	POINT SUR LA DEONTOLOGIE DE L'EXPERTISE (INFORMATION)	8
5.	ELECTION DU PRESIDENT (AVIS)	10
6.	ELECTION DU VICE-PRESIDENT (AVIS)	11
7.	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	12
8.	PRESENTATION DU RESEAU DES CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE (CEIP) ET DES ENQUETES MENEES (INFORMATION)	12
9.	DOSSIERS THEMATIQUES	14
9.1	Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs et des mesures à prendre pour préserver la santé publique	14
9.1.1	Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2014 (décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances) (Information)	14
10.	QUESTIONS DIVERSES	16

Le Directeur général ouvre la séance à 9 heures 50.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents puis 13 (Arrivée de Joëlle Micallef et Fabrice Olivet au cours du point 2 puis Luc de Haro pendant le point 3 et Bruno Megarbane pendant le point 4)

Dominique MARTIN fait part de son plaisir d'ouvrir cette première séance de la Commission des stupéfiants et psychotropes et d'accueillir ses membres.

1. Présentation des membres (tour de table)

Nicolas AUTHIER, Médecin psychiatre et pharmacologue, ancien membre de la Commission,

Marie BONNET, Expert ès Sciences de l'Homme, psychanalyste, psychothérapeute, Docteur en anthropologie, Commissaire des armées de réserve, exerce en libéral et auprès de l'Armée, ancien membre de la Commission,

Muriel GREGOIRE, Psychiatre addictologue, ancienne bénévole à Médecin du monde, nouveau membre de la Commission,

Maryse LAPEYRE-MESTRE, Médecin hospitalo-universitaire, directrice d'un Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), nouveau membre de la Commission,

Marie-Anne LASSALLE, Docteur en pharmacie et psychologue clinicien, intervenante auprès de l'association Aurore et de plusieurs centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) et d'Unités de soins de suite et de réadaptation en addictologie, nouveau membre de la Commission,

Michel MALLARET, Médecin en pharmacologie médicale, praticien hospitalier à Grenoble, responsable du Centre d'addictovigilance de Grenoble et ancien membre de la Commission,

Cédrick MOREAU, Médecin généraliste libéral, enseignant au département de médecine générale à Paris VI, membre de « Médecine générale et addictions », nouveau membre de la Commission,

André NGYEN, Pharmacien, coordonnateur de santé du réseau régional d'addictologie du limousin, nouveau membre de la Commission,

Dominique PEYRAT, Médecin généraliste, attaché à un service d'addictologie, responsable de l'association généralistes et toxicomanies.

2. Introduction du directeur général

Dominique MARTIN présente l'ANSM.

L'Etablissement a été créé en 1993, suite à la fusion d'une direction de l'administration centrale et d'un laboratoire national. Cette opération juridique dite de « démembrement », de création d'une agence avec une autonomie de gestion hors des administrations centrales, était inédite dans le domaine de la santé. La loi de 1998 a changé le nom de l'Etablissement et étendu son champ d'action à l'ensemble des produits de santé et notamment aux dispositifs médicaux. Très importante dans le domaine de la sécurité sanitaire, cette loi a également créé l'InVS. La proposition de loi sénatoriale afférente avait suscité un consensus de la part des parlementaires.

A la suite des Etats généraux du médicament convoqués en réponse à la crise du Médiateur®, une loi de fin 2011 a étendu les missions de l'Agence et souligne la préoccupation en matière de surveillance. Le changement de nom, de l'Afssaps à l'ANSM, incarne le passage à une nécessaire nouvelle période.

L'ANSM est un établissement public administratif placé sous tutelle du ministère chargé de la santé et, implicitement, du ministère chargé du budget.

Sa gouvernance a été profondément modifiée. En particulier, le Conseil d'administration ne compte plus d'industriels, compte toujours des associations et, de manière inédite, trois députés et trois sénateurs.

Des comités d'interface ont en outre été créés, pour gérer les relations avec les parties prenantes : associations de patients et d'usagers, professionnels de santé et industriels du médicament, des dispositifs médicaux et des cosmétiques. L'industriel étant un usager, il faut poursuivre le dialogue avec lui, mais dans un cadre rénové.

Dominique MARTIN poursuit. Par ailleurs, contrairement à d'autres établissements sanitaires, l'ANSM n'utilise pas d'un pouvoir délégué, mais décide au nom de l'Etat. A ce titre, les décisions prises par le directeur général peuvent avoir des conséquences très importantes. Par exemple, la mesure de police sanitaire appliquée à la société Stallergenes a eu des conséquences majeures sur l'outil industriel, le service rendu aux patients... De surcroît, l'Etablissement a depuis la loi de 2011, un pouvoir de sanctions financières qu'il commence à mettre en œuvre.

L'ANSM compte un peu moins de 1 000 collaborateurs, effectif en baisse et réparti entre les sites de Saint-Denis, Lyon et Montpellier.

Son champ de compétences comprend les médicaments, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, les produits biocides, les tatouages, les cosmétiques... Au terme d'un débat public, il a été décidé que les cosmétiques continueraient de relever de la compétence de l'ANSM et non de celle de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Le directeur général souligne ensuite les quatre ambitions de l'ANSM. En premier lieu, l'Agence vise à garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur vie (ex. : Valproate). Cet enjeu est majeur. Ensuite, l'Agence doit favoriser un accès rapide et équitable à l'innovation pour les patients, via des autorisations d'essai clinique, des autorisations de mise sur le marché (AMM), mais aussi des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) qui permettent d'encadrer l'utilisation hors AMM de certains produits (ex. : Avastin®, Baclofène®, Truvada®...). Par ailleurs, l'Agence doit également consolider ses liens avec ses parties prenantes. La relation avec les représentants des usagers du système de santé est bonne même si des progrès restent à faire. En revanche, le fonctionnement du comité d'interface avec les professionnels de santé est peu satisfaisant. En effet, si la relation avec les pharmaciens est plutôt aisée, elle est compliquée avec les médecins et plus encore avec les médecins généralistes. Or, mieux travailler avec les professionnels de santé est un axe majeur, notamment en vue de l'efficacité des modalités d'action de l'Agence. Enfin, le quatrième enjeu est de moderniser l'Agence, pour développer les systèmes d'information, les processus....

Les métiers de l'Agence ont trait à :

- l'évaluation et la réévaluation constante du rapport bénéfice/risque ;
- l'inspection dans le processus général de surveillance ;
- l'expertise juridique et réglementaire, notamment pour nourrir les décisions de l'Etablissement qui doit aussi gérer de nombreux contentieux ;
- l'information et la communication auprès du grand public et des professionnels de santé, sachant que seuls 49 % des médecins généralistes connaissent l'ANSM et ses missions.

L'Etablissement est une agence de sécurité et d'innovation, de promotion et de recherche sur la sécurité des produits. L'ANSM finance des appels à projets et d'autres études (hors appels à projets académiques et associatifs), leviers importants qu'il faut préserver autant que possible alors que la contrainte budgétaire est croissante. Agence de partage de l'information, elle est par ailleurs partie prenante des décisions européennes en matière de régulation des produits de santé. car l'essentiel des AMM se décide aujourd'hui au niveau européen, notamment pour les médicaments innovants. Il est important de préciser que les décisions prises au niveau européen le sont par l'ensemble des agences nationales des pays membres. Ce système nécessite de trouver des compromis. Il est ainsi possible de voir émerger des AMM pour certains produits que l'ANSM n'a pas souhaité voir commercialiser sur le territoire national. Elle peut alors essayer d'agir en renforçant les conditions de prescription et de délivrance (CPD).

Fabrice OLIVET rejoint la séance.

Il rappelle ensuite le caractère essentiel du respect de la déontologie, qui suscite des débats plus ou moins raisonnables. Il invite d'ailleurs les membres de la Commission à lire le rapport de la Cour des comptes sur les conflits d'intérêts. Contrairement à ce que la presse souligne et à ce que certains intitulés du rapport laissent penser, l'évolution générale des établissements y est jugée globalement satisfaisante, l'ANSM étant objectivement la mieux placée.

Par ailleurs, l'Agence développe autant que possible l'expertise interne. Son organisation matricielle comprend des directions par classe thérapeutique et des directions fonctionnelles, leurs interactions devant permettre la circulation et le traitement de l'information pour aboutir aux décisions nécessaires. L'Agence travaille par projets prioritaires.

S'agissant du Conseil d'administration, la présidente actuelle, Agnès Jeannet sera prochainement remplacée après validation par la Commission des affaires sociales du Sénat, puis par l'Assemblée nationale.

Le Conseil scientifique intervient notamment lors des appels à projets, mais aussi concernant toutes les orientations scientifiques de l'établissement.

Dominique MARTIN poursuit. L'Agence recourt également à une expertise externe indépendante. Les commissions consultatives sont des instances de gouvernance très importantes et novatrices créées par la loi de 2011. Leur nombre est passé de quatre à trois, par la fusion de deux anciennes commissions :

- Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé ;
- Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé ;
- Commission des stupéfiants et psychotropes.

Ces commissions constituent des interfaces indispensables vis-à-vis des parties prenantes.

Des comités techniques garantissent le lien avec les réseaux de vigilance. Des comités de la pharmacopée et des recours à l'expertise individuelle sont également autant de sources d'expertises importantes.

Le Directeur général rappelle que depuis 2011, la gouvernance a été transformée et améliorée. Elle s'inscrit dans des principes déontologiques fondamentaux, en particulier de transparence. Cette dernière permet de prévenir au mieux les conflits d'intérêts. A ce titre, les Commissions dont les séances sont filmées, sont des espaces majeurs de transparence.

Par ailleurs, l'expertise technique, scientifique est complétée par l'expertise spécifique des associations d'usagers et celle des professionnels de santé. En matière de sécurité en effet, le dialogue entre le soignant et le patient est crucial. Pour sa part, l'Agence progresse en matière de communication, d'anticipation et de co-construction.

Joëlle MICALEFF rejoint la séance.

Nicolas AUTHIER estime que la Commission des stupéfiants et psychotropes peut jouer un rôle d'interface avec une partie des professionnels de santé concernés et des usagers, par exemple dans le cadre d'une communication ciblée dans le domaine de l'addictologie et des drogues. L'addictologie concerne tous les professionnels de santé.

Dominique MARTIN répond que hormis les industriels, avec qui le comité d'interface est le seul organe institutionnel permettant les échanges, il existe d'autres instances pour discuter avec les professionnels de santé et les usagers. Les mesures de prescription réservée prises par l'ANSM pour certains médicaments (ex. : isotrétinoïne, valproate) ont fait l'objet de discussions au sein de la commission compétente, mais la communication n'a pas été suffisamment préparée vers les professionnels de santé, qui s'en sont émus. La prescription réservée aux dermatologues a été mise en place pour faire évoluer l'utilisation de cette spécialité tératogène. Une enquête de notoriété a montré que 51 % des médecins généralistes ne connaissent pas l'ANSM ou ses missions. Ce pourcentage s'améliore chez les spécialistes et est très élevé (98 %) chez les pharmaciens.

Maryse LAPEYRE-MESTRE s'enquiert de la latitude potentielle de l'ANSM sur les conditions de prescription vis-à-vis de la Commission européenne et demande si la Commission des stupéfiants et psychotropes a la capacité de s'autosaisir d'un sujet.

Dominique MARTIN confirme que les membres de la Commission peuvent proposer des sujets.

Concernant la Commission européenne, l'ANSM possède au niveau national une latitude concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD), comme ceci a été le cas pour l'isotrétinoïne, mais pas pour le valproate, pour qui un arbitrage a été déclenché par un pays membre (Grande-Bretagne). Le déclenchement d'un arbitrage au niveau européen bloque toute latitude d'agir. Les AMM sont prises au niveau européen en se basant sur des références de prescription basées sur une moyenne européenne, très anglo-saxonne. Or la pratique du hors AMM est développée en France et décalée de la moyenne européenne. Les mésusages sont également plus fréquents, comme le démontre l'exemple de la prescription des benzodiazépines.

Il s'agit d'un réel sujet de sécurité, car la pratique du hors AMM n'augmente pas le bénéfice, mais augmente le risque. Certaines études révèlent une augmentation de 50 % des effets secondaires en usage hors AMM. En France, certains médicaments sont prescrits majoritairement hors AMM, tels que le Cytotec® ou le Rivotril®. Il est nécessaire de mieux encadrer cette pratique en France. Les enseignements de médecine générale ont un rôle majeur à jouer dans cette problématique, à laquelle les jeunes générations de médecin sont plus attentives.

Nathalie RICHARD ajoute que les CPD sont un levier important de la présente Commission afin d'éviter les abus et mésusages.

Joëlle MICALLEF rappelle l'importance pour cette Commission de disposer de données pharmaco-épidémiologiques nationales, afin de traiter certains sujets sensibles et d'obtenir une vision intégrée de la problématique. Elle s'enquiert de la position de l'Agence sur l'optimisation de l'utilisation des données nationales.

Dominique MARTIN confirme que l'optimisation de l'intégration de l'approche pharmaco-épidémiologique est un enjeu majeur de la surveillance. En 2011, un département de pharmaco-épidémiologie a été créé à l'ANSM, et plus récemment le développement de deux plateformes de pharmaco-épidémiologie, dont une est très axée sur les psychotropes. La question des modalités de traitement de ces données (approche *big data* ou traitement des alertes remontées par les réseaux de vigilance) se pose encore, afin de pouvoir déclencher des enquêtes. L'intégration entre la vigilance et la pharmaco-épidémiologie est un enjeu majeur.

Il souhaiterait voir doubler les capacités pharmaco-épidémiologiques de l'Agence dans le cadre de sa collaboration avec la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), déjà bien établie. La problématique est notamment financière. La CNAM mène déjà un certain nombre d'enquêtes épidémiologiques, parfois communes avec l'ANSM. Certains sujets proposés par la Commission pourront faire l'objet d'une enquête de pharmaco-épidémiologie.

Fabrice OLIVET estime que la notion de réduction des risques pourrait sembler être en contradiction avec les missions de l'ANSM et de la Commission, qui s'attachent à faire respecter la réglementation. Or, il existe dans cette Commission un espace qui s'attache à l'expérience de la réduction des risques et qui consiste à être au plus près de la réalité et des pratiques des usagers, afin de réduire les dommages lors d'une consommation hors AMM voire hors législation. Il demande pour quelle raison la Commission n'a pas eu à se prononcer sur la désinscription de certains médicaments ou substances de la liste des stupéfiants, telles que le cannabis. La seule expérience de désinscription qu'il peut citer est celle du Sativex®.

Dominique MARTIN répond que les éléments de législation et de réglementation, scientifiquement fondés, protègent les usagers. L'expérience montre que les prescriptions non contrôlées et intuitives sont problématiques. Les médicaments et les produits de santé sont potentiellement dangereux et doivent être encadrés. La iatrogénie serait responsable de 19 000 morts prématurées par an et de millions d'hospitalisations. Les sujets traités dans cette Commission sont complexes, car elle traite de produits psychotropes et stupéfiants. L'existence de cette Commission montre bien qu'il existe des ouvertures et des lieux de débats.

Fabrice OLIVET cite le contre-exemple du décret de 1972 visant à empêcher les usagers d'acheter des seringues stériles en pharmacie et qui s'est révélé être une catastrophe sanitaire. La logique protectrice de la réglementation ne se vérifie pas toujours. Son rôle est d'amener la réalité des pratiques dans la Commission : l'aggravation des risques provient souvent de la réglementation.

Nathalie RICHARD indique que l'inscription d'un produit sur la liste des stupéfiants est une des missions de cette Commission. Ce classement est basé sur la seule évaluation de la dangerosité des produits (toxicité, potentiel d'abus et de dépendance). La sortie de liste implique la nécessité de démontrer que le produit n'est plus dangereux ou toxique pour la santé. Par ailleurs, l'inscription d'un produit sur la liste des stupéfiants permet de communiquer sur sa dangerosité.

Michel MALLARET estime qu'au plan national, une proposition de la Commission pourrait aboutir à une modification de la réglementation d'un produit. Ceci a déjà été le cas pour le Sativex®.

Fabrice OLIVET regrette que le débat relatif à la désinscription du Sativex® n'ait pas été tenu au sein de la Commission.

Nathalie RICHARD rappelle que lorsque l'ANSM a accordé une AMM en 2014 au Sativex®, la problématique n'était pas celle de son classement dans la liste des stupéfiants. La Commission s'était prononcée sur l'intérêt du Sativex® et a souhaité appliquer des CPD liées aux stupéfiants, mais ce ne sont pas ces mesures qui empêchent actuellement l'accès au Sativex®.

Fabrice OLIVET estime qu'une décision de désinscription a néanmoins été nécessaire.

Muriel GREGOIRE demande si l'alcool et le tabac entrent dans le champ de compétence de cette Commission.

Dominique MARTIN confirme que ce n'est pas le cas. Le sujet de la cigarette électronique pourrait toutefois entrer dans le champ de la Commission.

Nicolas AUTHIER indique que la Commission peut proposer le classement d'un produit sur la liste des stupéfiants, mais n'a pas toujours connaissance de l'impact de cette décision à court et moyen termes, tel que la diminution de l'exposition ou des conséquences sanitaires. Il serait en effet opportun de montrer l'efficacité des mesures prises.

Dominique MARTIN partage entièrement cette position. L'ANSM essaie de réaliser des mesures d'impact sur certaines décisions, comme cela a été fait pour l'isotrétinoïne. Idéalement, ce principe devrait être systématique.

Nicolas AUTHIER considère que ces analyses se font pour certains médicaments comme les benzodiazépines, mais plus difficilement pour les substances illicites.

Dominique MARTIN estime que la Commission peut souhaiter prioriser certaines actions dans l'affectation des moyens.

Dominique MARTIN quitte la séance.

3. Présentation des missions et du règlement intérieur de la Commission (information)

Jean-Claude GHISLAIN présente les missions de la Commission des stupéfiants et psychotropes. Le recours à l'expertise externe peut se faire à différents niveaux, de la consultation ponctuelle d'experts dans l'instruction d'un dossier aux commissions consultatives, dont les avis aident la décision du Directeur général. Tous les dossiers traités par l'Agence ne suivent pas la chaîne des différents niveaux de recours à l'expertise externe, mais font appel à l'un ou l'autre voire aux deux selon les questions posées.

Les commissions ont été créées pour 6 ans avec des compositions définies et leurs membres sont nommés pour trois ans renouvelables une fois. Suite au bilan de la première période de fonctionnement, le nombre de commissions a été resserré de quatre à trois. La Commission de Suivi du rapport bénéfice/risque a intégré les sujets de la prévention des risques notamment liés aux dispositifs médicaux. Les missions des commissions consistent à répondre à des questions précises sur certains dossiers, avant que le Directeur général ne prenne une décision dont les enjeux sont importants tant sur la sécurité sanitaire que sur la santé publique.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé compte 13 membres (pouvant aller jusqu'à 16) et traite principalement de recherches biomédicales posant des problèmes particuliers, des ATU (autorisations temporaires d'utilisation), des RTU (recommandations temporaires d'utilisation pour certains usages hors AMM) et des AMM nationales.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé compte 18 membres et traite des plans de gestion des risques, des modifications d'AMM au cours de la vie des produits, des conditions de prescription et de délivrance (CPD), des modifications des résumés des caractéristiques des produits (RCP), de l'éventuelle réévaluation du rapport bénéfice/risque de certains produits, de la vigilance et de la surveillance des produits de santé. Elle peut examiner les résultats d'études pharmaco-épidémiologiques pouvant donner lieu à une modification des règles d'utilisation.

Cette Commission traite également de la surveillance et du contrôle des dispositifs médicaux. Règlementairement, l'Agence ne délivre pas d'AMM pour ces dispositifs, mais a pour mission d'assurer leur surveillance. Pour ce faire, elle étend progressivement sa notion de réseau de vigilance au monde des dispositifs médicaux. La Commission traite des arrêts de commercialisation des médicaments considérés comme indispensables, des ruptures de stock, du suivi des RTU après leur mise en place et de la réévaluation du rapport bénéfice/risque.

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes compte 14 membres. Elle est en charge de l'évaluation ou de la mise à jour des plans de gestion des risques des médicaments psychoactifs, de l'évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus, d'usage détourné de produits psychoactifs, de l'évaluation des produits en vue de leur classement, de la réévaluation d'un certain nombre de produits psychoactifs. Elle examine par ailleurs les médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions (hors tabac et alcool), les mesures générales visant à favoriser le bon usage et prévenir le détournement et l'abus de psychoactifs.

Marie-Lise MIGUERES annonce que le règlement intérieur (RI), arrêté par le Directeur général, a été remis sur table. Les membres peuvent faire part de leurs commentaires qui seront transmis à la direction générale. Le RI rappelle notamment les modalités de déroulement des séances. En l'absence du Président de la Commission, le Vice-président dispose des mêmes prérogatives. Le Secrétariat de la Commission, assuré par la DSSE, travaille étroitement avec le Président et le Vice-président afin de valider les ordres du jour et faire respecter le règlement intérieur, particulièrement sur la partie relative aux déclarations d'intérêts.

Un calendrier prévisionnel annuel est remis aux membres de la Commission afin de permettre leur présence. La tenue des séances est conditionnée par l'atteinte du quorum, qui correspond à la moitié des membres en exercice. En l'absence de quorum, la réunion annulée et l'ordre du jour reporté. Si un membre est dans l'impossibilité d'assister à une séance, il est important qu'il prévienne le Secrétariat le plus tôt possible.

Marie-Lise MIGUERES poursuit. Les convocations et l'ordre du jour sont envoyés 10 jours avant la tenue de la séance.

Si un membre souhaite proposer l'inscription d'un point à l'ordre du jour, il est invité à le faire savoir au plus tard 15 jours avant la séance, notamment s'il est nécessaire d'auditionner des experts ou de préparer des documents. L'ordre du jour est rendu public la veille de séance. Tous les documents sont reçus via une plateforme extranet.

Les réunions sont enregistrées et filmées. Les membres ont signé des cessions de droit à l'image et à la voix. Les vidéos des sujets inscrits pour avis sont en principe mises en ligne sur le site internet de l'Agence. Dans un souci de transparence, les comptes rendus des séances sont également mis en ligne sur internet après approbation par la Commission à la séance suivante.

Luc DE HARO rejoint la séance.

Marie-Lise MIGUERES explique que les dossiers sont présentés par les évaluateurs internes en charge des dossiers, qui ne participent pas au vote le cas échéant.

Le Président formule les questions posées à la Commission, afin d'obtenir des avis les plus clairs possibles. Les votes se déroulent à main levée, mais peuvent être à bulletin secret si l'un des membres en fait la demande.

Dans le cadre de la prévention des conflits d'intérêts, les déclarations publiques d'intérêts (DPI) doivent être à jour à chaque séance et datées de moins d'un an. Avant chaque séance, le Secrétariat de la Commission vérifie l'absence de conflit d'intérêts des membres avec les dossiers inscrits à l'ordre du jour. Si un conflit d'intérêts est identifié, le membre concerné est contacté afin de vérifier que le risque identifié est confirmé ou non. Si le conflit est de niveau 2, le membre concerné doit sortir de la salle pour le sujet.

Le Secrétariat vérifie également que les DPI sont en concordance avec la base de données publique « Transparence-Santé » qui est remplie par les industriels. Cette base manque parfois de clarté, ce qui oblige l'Agence à interroger les membres en cas de doute. Une fois les liens d'intérêt confirmés, un tableau de classification de liens d'intérêts de la séance et un rapport de déclarations sont remis sur table et les conflits d'intérêts identifiés sont annoncés. Il est obligatoire pour un membre d'annoncer en séance l'existence de liens d'intérêts qui n'auraient pas été connus de l'Agence.

Enfin, il est rappelé que les membres doivent bien différencier les positions qu'ils sont amenés à prendre à titre personnel et celles prises au regard des informations institutionnelles émanant de la Commission.

4. Point sur la déontologie de l'expertise (information)

Elisabeth HERAIL rappelle que l'ensemble des obligations listées dans le point précédent relève de la loi et du décret. Elle invite fortement les membres de la Commission à consulter la charte de l'expertise sanitaire, qui concerne toutes les agences de santé. Cette charte décrit les règles de recours aux experts et consacre un chapitre à la prévention et la gestion des conflits d'intérêts.

La future charte de déontologie de l'ANSM rappellera les droits et obligations du personnel et des experts travaillant pour l'Agence.

La déontologie est un ensemble de valeurs collectives d'intégrité, d'indépendance et de compétences, qui ne sont pas exclusives les unes des autres. Ces valeurs sont sous-tendues par différents principes. Ainsi, la transparence des liens d'intérêts est majeure et impose l'obligation de les déclarer via une déclaration publique d'intérêts (DPI).

Elle explique par ailleurs qu'un lien d'intérêts n'est pas un conflit d'intérêts : le premier peut exister sans entraîner le second, répréhensible au niveau pénal et qui peut entraîner l'annulation d'une décision de l'Agence.

La DPI doit dater de moins d'un an au maximum et doit être mise régulièrement à jour afin de déclarer les éventuels nouveaux liens d'intérêts et de gérer une éventuelle situation de conflit d'intérêts.

Le « sunshine act » est un des piliers majeurs de la loi de décembre 2011 et oblige les firmes à déclarer les avantages qu'elles ont versés aux professionnels de santé.

Une disposition de la loi de 2011 prévoyait que les Agences vérifient la véracité des DPI. L'Agence interprète cette disposition comme un contrôle de cohérence des DPI au regard des informations contenues dans les curriculum vitae des experts. Si l'ANSM identifie un problème, elle revient vers les experts. Il s'agit fréquemment de données mal saisies dans la Base de données Transparence Santé sur le site du ministère chargé de la santé et qui doivent être rectifiées.

En 2012, l'Agence a décidé d'étendre à l'ensemble des membres des instances consultatives le système d'incompatibilité, selon lequel les présidents des groupes de travail et de commissions ne peuvent pas avoir de lien financier avec les industriels pendant la durée de leur mandat. Ainsi, avant de nommer un membre de

commission, l'Agence lui demande de s'engager à ne pas avoir de liens financiers pendant son mandat. Ce principe permet d'éviter un grand nombre de situations de conflits d'intérêts.

Lorsqu'un conflit d'intérêts de niveau 2 est identifié, l'expert ne participe pas aux débats et au vote du sujet inscrit à l'ordre du jour et l'existence du conflit d'intérêts est annoncé et figure dans le compte rendu.

Michel MALLARET revient sur les missions de la Commission et considère que le traitement des dépendances au tabac et à l'alcool, qui sont bien des substances psychoactives, en fait partie au même titre que le Baclofène®.

Nathalie RICHARD répond que la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a traité le dossier du Baclofène®. A priori, ce médicament ne relève pas des compétences de la Commission des stupéfiants et psychotropes. Certains de ses membres avaient néanmoins participé aux débats de la Commission initiale. Ce point peut être rediscuté. Elle précise que deux commissions ne peuvent pas se prononcer sur le même sujet.

Nicolas AUTHIER estime que les membres des deux Commissions devraient pouvoir participer à une même séance si cela permet d'améliorer l'expertise sur un sujet spécifique.

Jean-Claude GHISLAIN confirme qu'il est possible d'organiser des modalités particulières de participation.

Nicolas AUTHIER appuie les propos de Michel MALLARET. Il serait pertinent qu'une commission portée par une instance nationale telle que l'ANSM rende un avis sur la problématique de la nicotine, qui est une substance psychoactive contenue dans des médicaments et maintenant dans la cigarette électronique qui est différente du tabac. Rien ne contre-indique qu'elle entre dans le champ de la Commission. Il demande s'il existe une liste officielle des molécules entrant dans le champ de la Commission.

Bruno MEGARBANE rejoint la séance.

Nathalie RICHARD confirme que le tabac et l'alcool n'en font pas partie. En revanche, la Commission des stupéfiants et psychotropes a abordé la problématique des cigarettes électroniques en 2015.

Jean-Claude GHISLAIN rappelle que l'Agence a la capacité de recourir à un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur un sujet précis.

Nicolas AUTHIER note que le règlement intérieur permet à la Commission de faire intervenir des personnes extérieures afin qu'elles amènent des compétences complémentaires à celles des membres de la Commission. Le sujet de la nicotine donnerait certainement lieu à un intéressant débat sur le bénéfice/risque de cette molécule.

Joëlle MICALLEF ajoute que certains médicaments sont indiqués dans certains champs des maladies neuropsychiatriques et des travaux laissent envisager leur potentielle indication dans les dépendances qui viennent d'être mentionnées. Dans une optique d'efficience, il serait pertinent d'en tenir compte. De plus en plus de médicaments seront repositionnés dans le champ de la dépendance alcoolique et tabagique. Le système ne doit pas être cloisonné.

Jean-Claude GHISLAIN assure avoir bien entendu l'ensemble des arguments. L'option initiale est d'avoir des instances dotées de niveaux d'expertise appropriés. Les Commissions initiale et de suivi du bénéfice/risque ont vocation à avoir des approches plus horizontales. La spécificité de la Commission des stupéfiants et psychotropes la situe sur une frontière plus floue.

Nathalie RICHARD invite la Commission à faire remonter ces problématiques à la Direction générale.

Maryse LAPEYRE-MESTRE note que la Commission a la possibilité de proposer des modifications du règlement intérieur. La formulation « *excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool* » n'interdit pas de les aborder si le potentiel d'abus et de détournement de ces produits peut être examiné.

Nicolas AUTHIER confirme que cette exception crée un vide d'expertise sur cette famille de médicaments.

Cédric MOREAU rappelle par ailleurs que le champ d'application des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) couvre désormais toutes les addictions. Les demandes des usagers concernent également les fioles vendues avec les cigarettes électroniques. Il ne semble pas pertinent de séparer ces addictions des autres, notamment pour les praticiens de terrain.

Jean-Claude GHISLAIN assure qu'il abordera ce sujet avec la Direction générale et invite les membres à apporter leur contribution pour ouvrir la discussion. L'ANSM n'a pas souhaité multiplier les instances spécialisées. Cela relève des missions des groupes de travail permanents mis en place dans certains domaines, en raison du volume important de dossiers traités. Il serait possible d'envisager de mettre en place un groupe de travail dédié à la problématique soulevée par la Commission, si le volume de dossiers le nécessite. Les Commissions pourraient intervenir à la suite des travaux de ces groupes techniques, sur des questions difficiles. Enfin, un CSST peut permettre, sur une thématique identifiable et sur proposition d'une Commission ou de l'Agence, de réunir un panel approprié d'experts pour traiter d'une question précise.

Marie BONNET regrette que la question de l'apport des psychothérapies ou des techniques psychocorporelles dans la prise en compte de certaines pathologies et en accompagnement de certaines médications ou de sevrage, n'apparaisse pas dans les missions de la Commission, alors qu'elle a été souvent mentionnée dans la précédente mandature.

Nathalie RICHARD estime que ce sujet sort des missions de la Commission. Le sujet a effectivement été abordé lors de la discussion relative aux benzodiazépines. Ces sujets peuvent être portés par la Commission et peuvent faire l'objet de propositions pour agir via d'autres instances.

Jean-Claude GHISLAIN confirme que l'Agence n'est pas compétente sur ces sujets, mais peut relayer les suggestions de la Commission auprès des instances concernées.

Fabrice OLIVET rappelle que la Commission avait évoqué le fait que l'allègement de la prescription des benzodiazépines devait s'accompagner d'autres éléments, notamment des psychothérapies dont l'efficacité est reconnue, mais qui sont malheureusement peu remboursées. L'étape suivante consistait à proposer une action aux instances compétentes (HAS). Il demande si la proposition formulée par la Commission figurera dans le débat qui se tiendra entre la Haute autorité de santé (HAS) et la Direction générale de la santé (DGS).

Nathalie RICHARD précise que la HAS a réévalué les benzodiazépines : des discussions sont en cours entre la HAS, l'Assurance maladie et l'ANSM et pourront être portées auprès de la DGS. Le sujet des benzodiazépines englobe notamment celui des psychothérapies, qui ne sera pas porté par l'ANSM, mais qui sera bien évidemment abordé.

Jean-Claude GHISLAIN rappelle que les débats de la Commission sont publiés au travers des comptes rendus qui sont à la disposition des autres institutions compétentes en ce domaine.

Marie BONNET rappelle que la Commission avait envisagé que le bénéfice apporté par l'accompagnement par une psychothérapie figure dans la notice de certains médicaments.

Nicolas AUTHIER ajoute comme exemple que les notices des médicaments de substitution aux opiacés mentionnent dans ses indications « dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique » sans pour autant la détailler. Cela pourrait se faire aussi pour d'autres médicaments psychotropes pour rappeler que la prescription d'un médicament ne suffit pas toujours pour traiter ces troubles.

Fabrice OLIVET regrette le fait qu'il ne soit pas possible de préciser ce point et que les propositions de la Commission émanant d'une réflexion globale et collective se perdent dans les limbes.

Nathalie RICHARD assure que ces messages importants ne se perdent pas et seront remontés par l'ANSM.

Michel MALLARET précise que l'efficacité des psychothérapies associées aux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) a été prouvée.

Elisabeth HERAIL quitte la séance.

5. Election du Président (avis)

Jean-Claude GHISLAIN précise que Nicolas AUTHIER et Maryse LAPEYRE-MESTRE ont préalablement fait part de leur candidature à la présidence de la Commission.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique avoir été un membre de la Commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps. Elle a souhaité revenir au sein de cette commission dont les débats l'intéressent. Elle précise avoir une formation de médecin de santé publique. Elle est pharmacologue dans un centre hospitalier universitaire en province. Depuis la création du réseau d'addictovigilance, il lui semble important

de veiller au bon équilibre entre la réglementation et la réduction des risques pour les produits psychoactifs, dans un souci de santé publique. Elle n'a pas l'expérience de présidence de commission, mais a dirigé par le passé les débats du premier groupe d'épidémiologie des produits de santé. Il est important de laisser s'exposer tous les points de vue et également de se donner la possibilité de s'autosaisir de certains sujets, au-delà de la remise d'avis auprès du Directeur général. La Commission doit également être en mesure d'obtenir des données de base permettant d'anticiper l'impact d'une décision ou d'une mesure réglementaire. Elle s'engage à ne pas avoir de lien d'intérêt invalidant pour cette activité.

Nicolas AUTHIER annonce avoir été Vice-président de la précédente Commission des stupéfiants et psychotropes, ce qui lui a permis de se familiariser avec les problématiques de cette instance et de mieux connaître les différents acteurs de l'Agence. Il a été pharmacien toxicologue avant de devenir médecin psychiatre. Il a une pratique clinique de prise en charge de patients confrontés à des problèmes liés à l'usage de substances médicamenteuses ou drogues, dont l'alcool et le tabac. Il est responsable du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Clermont-Ferrand et est responsable du service de pharmacologie médicale du centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, où une consultation de pharmacodépendance a été créée voici quelques années.

Il souhaite que cette Commission soit force de proposition. Elle doit non seulement être présente sur les questions qui lui sont posées, mais doit également pouvoir proposer des sujets pertinents à l'Agence, issus des problématiques rencontrées sur le terrain. Le débat doit être élargi, comme ceci a commencé à l'être avec la nicotine, et permettre d'apporter des évolutions au sein de l'Agence. Cette Commission, pluridisciplinaire, peut également accompagner l'Agence dans l'élaboration de certains rapports. Le champ d'intervention de cette Commission sort de la seule problématique de l'addiction et s'étend plus généralement aux risques liés à l'usage de substances. Il est important d'intégrer dans la réflexion le fait que l'addiction ne concerne pas la majorité des gens, qui sont surtout des consommateurs, non dépendants, mais potentiellement confrontés à des risques.

Cette Commission doit pouvoir jouer un rôle d'interface avec l'extérieur voire d'autres groupes de travail dans le champ des addictions. Contrairement aux deux autres Commissions qui sont plus générales et couvrent l'ensemble des médicaments, cette instance est spécialisée et vise un public de professionnels de santé ou d'usagers bien identifiable. Il paraît possible d'améliorer sa communication et la valorisation de ses débats auprès de ce public.

Aucun membre ne sollicitant la parole, les bulletins de vote sont déposés dans l'urne.

Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé et notamment son article 3 ;

Vu les candidatures déposées ;

Il a été procédé par vote à bulletin secret à l'élection du président de la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

- *Nombre d'électeurs : 14 (14 voix)*
- *Nombre d'électeurs présents : 13 (13 voix)*
- *Nombre de votants : 13 (13 voix)*
- *Nombre de bulletins nuls : 0*
- *Nombre de bulletins blancs : 0*
- *Nombre de suffrages exprimés : 13*

Nombre de voix obtenues pour Nicolas AUTHIER : 8

Nombre de voix obtenues pour Maryse LAPEYRE-MESTRE : 5 voix

Nicolas AUTHIER est élu président de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM.

6. Election du Vice-président (avis)

Nicolas AUTHIER annonce la candidature de Michel MALLARET.

Michel MALLARET annonce que les mots clés de sa profession de foi sont la dynamique de groupe, l'innovation et l'enthousiasme. Cette Commission, même si le nombre de ses membres est limité, a la chance d'être éclectique et force d'innovation.

Aucun membre ne sollicitant la parole, les bulletins de vote sont déposés dans l'urne.

*Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé et notamment son article 3 ;
Vu la candidature déposée ;*

Il a été procédé par vote à bulletin secret à l'élection du Vice-président de la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

- *Nombre d'électeurs : 14 (14 voix)*
- *Nombre d'électeurs présents : 13 (13 voix)*
- *Nombre de votants : 13 (13 voix)*
- *Nombre de bulletins nuls : 1*
- *Nombre de bulletins blancs : 0*
- *Nombre de suffrages exprimés : 13*

Nombre de voix obtenues pour Michel MALLARET : 12

Michel MALLARET est élu Vice-Président de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes.

7. Point d'actualité (information)

Nathalie RICHARD annonce que les délais relatifs à la mise à disposition de la naloxone n'ont pas été respectés. Elle sera disponible par voie nasale dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Le laboratoire s'est engagé à la mettre à disposition au début du mois de mai. L'information sera faite par le laboratoire.

Muriel GREGOIRE demande dans quel lieu cette forme de naloxone sera mise à disposition.

Nathalie RICHARD répond que cette question n'est pas encore tranchée. S'agissant d'une ATU de cohorte, il ne s'agira pas d'une diffusion large comme cela était initialement souhaité (structures associatives...). D'autres spécialités annoncent également leur arrivée.

Bruno MEGARBANE rappelle que l'Hôpital Lariboisière, qui héberge une salle de consommation à moindre risque, est fortement intéressé.

Nicolas AUTHIER précise que la mise à disposition de la spécialité est conditionnée par la possibilité ou non des structures de l'acheter.

Nathalie RICHARD rappelle que l'Agence ne dispose d'aucun levier pour agir sur le prix des médicaments.

Une autre actualité importante concerne la boisson Purple Drank, associant un soda et un sirop antitussif à base de codéine et de prométhazine, en vogue chez les adolescents. L'Agence et le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) ont fortement contribué à évaluer et communiquer sur ce problème. Le retour médiatique est important.

Cédric MOREAU s'enquiert des décisions relatives à l'usage détourné du Mercalm® et du Nausicalm®.

Nathalie RICHARD répond que ces produits sont désormais derrière le comptoir. La problématique est identique à celle du Purple Drank.

8. Présentation du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et des enquêtes menées (information)

Marie-Anne COURNÉ présente le réseau d'addictovigilance et les enquêtes menées par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

L'addictovigilance a pour objet la surveillance et l'évaluation des cas d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance liés à la prise de substances psychoactives : médicaments, drogues illicites, plantes et autres substances, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac (selon les conventions internationales). L'addictovigilance est une des missions de sécurité sanitaire de l'ANSM. Ce système piloté par l'ANSM repose sur un réseau de 13 CEIP.

Les CEIP collectent les cas déclarés par les professionnels de santé, évaluent le potentiel d'abus et de dépendance des substances, assurent une mission de formation et d'information des professionnels de santé et du grand public. Ils peuvent déclencher des alertes sur des évaluations à conduire par la suite.

Marie-Anne COURNÉ poursuit. Les centres se réunissent cinq fois par an dans le cadre du Comité technique des CEIP et préparent les travaux de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes. L'ANSM travaille en interface avec la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) au niveau national et émet des avis et des propositions au Ministère de la Santé. L'ANSM a également des interactions au niveau européen avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) et au niveau international avec l'Organisation des Nations Unies (ONU) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Les CEIP sont situés dans les services de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique des centres hospitaliers universitaires. Certains sont accompagnés par des centres correspondants ayant des missions spécifiques (CAP, laboratoire de santé publique...). La déclaration par les professionnels de santé des cas graves d'abus et de dépendance au CEIP de leur territoire est obligatoire et se fait via des notifications spontanées et par la mise en place d'enquêtes annuelles et pérennes.

L'enquête pharmaco-épidémiologique OPPIDUM (observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) est annuelle, menée dans des structures spécialisées de prise en charge des usagers de drogue et en milieu carcéral. Elle repose sur un recueil des produits consommés et des modalités de consommation. Cette enquête existe depuis plus de 20 ans et représente une importante source d'information. En 2014, 10 251 substances y ont été citées.

L'enquête OPEMA (observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) est annuelle et menée auprès d'un réseau de médecins généralistes constitué par les CEIP, dans l'objectif de recueillir des informations sur les substances consommées par les patients ou les usagers suivis par ces médecins. En 2014, 81 médecins ont participé à OPEMA et ont inclus 1 135 sujets, ce qui a permis d'obtenir des informations sur 1 985 produits.

L'enquête OSIAP (ordonnances suspectes indicateurs d'abus possibles) menée auprès des pharmacies d'officine a lieu deux fois par an et a pour objectif d'identifier les médicaments détournés via des ordonnances suspectes. En 2014, 883 ordonnances ont été incluses dans l'enquête et concernaient 1 784 médicaments.

Joëlle MICALLEF quitte la séance.

L'enquête ASOS (antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées) menée également auprès des pharmacies d'officine est une étude transversale annuelle, dont l'objectif est de décrire la population traitée par ces substances et les modalités d'utilisation et d'évaluation des règles de prescription des stupéfiants. Elle a été mise en place en 1999, lors de la suppression des carnets à souches et de l'instauration des ordonnances sécurisées pour la prescription de médicaments stupéfiants.

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), annuelle, s'appuie sur les experts toxicologues analystes mandatés par la justice. Elle recueille les cas de décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances.

L'enquête DTA (Décès toxiques par Antalgiques), récente, recense les décès toxiques par antalgiques auprès des experts toxicologues analystes. La cause des décès survient dans le cadre d'un traitement aigu ou chronique par antalgiques (les cas de suicide par antalgiques sont inclus). Cette étude a été mise en place suite au retrait du dextropropoxyphène par un arbitrage européen et au possible report sur la codéine et le tramadol.

La dernière enquête, nationale, porte sur la Soumission chimique et vise à identifier les substances utilisées dans ce cadre, avec un recueil de cas auprès d'experts toxicologues analystes, des CAP, des urgences médico-judiciaires. Cette enquête date de 10 ans. 454 cas ont été inclus dans l'enquête en 2014, dont 66 cas de soumission chimique vraisemblable.

Ces enquêtes constituent d'importantes bases de données pour l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances.

Luc DE HARO regrette que les centres antipoison ne soient pas associés à l'enquête DTA.

Marie-Anne COURNÉ précise que cette enquête est uniquement menée auprès des experts toxicologues analystes. Son objectif n'est pas d'être exhaustive, mais d'avoir les remontées de ces experts, qui ne sont pas recueillies par ailleurs.

Nicolas AUTHIER estime qu'il est possible d'envisager une présentation spécifique par un représentant des CAP sur cette problématique en Commission si des données sont disponibles.

9. Dossiers thématiques

9.1 Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs et des mesures à prendre pour préserver la santé publique

9.1.1 Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2014 (décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances) (Information)

Nathalie FOUILHÉ, représentante du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP) de Grenoble, intervient en visioconférence pour le dossier relatif aux résultats de l'enquête DRAMES 2014 (décès en Relation avec l'abus de Médicaments et de Substances).

Nathalie FOUILHÉ rappelle les objectifs de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) :

- obtenir une photographie qualitative et quantitative des molécules impliquées dans les décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances ;
- avoir une estimation du nombre de décès imputables à la drogue.

Les informations sont recueillies au moyen d'une fiche spécifique adressée par les toxicologues. Les décès retenus sont ceux répondant à la définition A de l'OEDT, soit les décès liés aux psychoses dues à la drogue, la dépendance, l'abus chez une personne non dépendante, les intoxications accidentelles s'il existe des antécédents d'abus. Ne sont en revanche pas retenus les décès liés aux accidents mortels de la circulation où la victime est conducteur, les suicides (ex: pendaison), les dossiers mal documentés (pas de cause de décès, pas de sang...) et les homicides.

Les décès sont classés en deux groupes : décès directs (cause toxique seule, cause toxique avec pathologie liée à la substance, cause toxique avec pathologie non liée à la substance) et décès indirects. Afin d'établir un lien de causalité entre les substances présentes et le décès, un score d'imputabilité a été mis en place. Il est basé sur la concentration sanguine de chacune des substances mentionnées. La substance présentant la concentration sanguine la plus élevée ou mortelle se voit attribuer le niveau 1 et est considérée comme responsable du décès. Les niveaux suivants concernent les autres substances présentes : toxiques ou supratherapeutiques (niveau 1 ou 2 selon les substances), thérapeutique (1, 2, 3 ou 4 selon les substances) ou infratherapeutique. Le niveau 1 a été décliné selon que la substance est seule, prédominante ou avec 2 ou 3 substances co-dominantes.

Entre 2010 et 2014, le nombre de dossiers reçus est stable (394), mais le nombre de dossiers inclus est moins élevé qu'au cours des années précédentes (283 en 2014), par manque d'information permettant de trancher sur la cause de décès ou parce qu'ils ne faisaient pas partie des critères d'inclusion. 38 experts ont fait remonter les dossiers. 243 décès directement liés aux substances ont été identifiés.

Les décès se produisent majoritairement au domicile (60 %) et concernent essentiellement des hommes (80 %). L'âge moyen des décès augmente et atteint 36 ans. Les antécédents des sujets font état d'une forte prévalence de pharmacodépendance. Plus de 50 % des décès sont liés à un usage intermittent ou permanent d'une substance. 35 % des personnes décédées étaient en cours de traitement de substitution. 8 décès concernent des patients naïfs par rapport à la substance impliquée.

Les 40 décès indirects sont principalement liés à des chutes de lieux élevés. Le cannabis est le chef de file des substances impliquées dans ces décès indirects (25 cas), suivi de la cocaïne (9 cas). 235 des 243 décès directs recensés en 2014 ont eu lieu dans un contexte de toxicomanie. 201 étaient liés à une substance sans autre cause identifiée, les 42 autres étant liés à une pathologie avec ou sans lien avec la substance.

Concernant les médicaments de substitution aux opiacés (MSO), 44 % des décès sont liés à la prise de méthadone (6 chez les sujets naïfs) et 11 % liés à la prise de buprénorphine (2 chez les sujets naïfs). Deux décès sont liés à l'association de ces deux substances. Le taux de décès au regard du nombre de patients traités par de la méthadone est passé de 2/1000 en 2010 à 3/1000 en 2012 et à 2,2/1000 en 2014. Dans les décès où la méthadone est prédominante, il existe une différence significative de concentration de méthadone entre les sujets naïfs (concentrations plus basses) et les sujets non naïfs. Le taux de décès au regard du nombre de patients traités à la buprénorphine est passé de 0,43/1000 en 2010 à 0,25/1000 en 2014.

Concernant les stupéfiants illicites, l'héroïne est responsable de plus de 20 % des décès, suivie de la cocaïne (9 %), l'association des deux (5 %), le cannabis (8 %, les 19 décès retenus avec des critères d'inclusion plus rigoureux, notamment la présence d'une pathologie cardiaque) et les amphétamines (4 %). Certaines substances ou mélanges commencent à être responsables de décès : 4-MEC (produit de synthèse), éthylphénidate, association de 5-APB + MPA.

Nathalie FOUILHÉ poursuit sa présentation. Concernant les opioïdes licites hors MSO, la morphine est responsable de 10 décès dont 3 liés à l'utilisation de Skénan® (en diminution versus 2013), suivie de la codéine (5 décès) et du tramadol (4 décès).

Dans les décès liés à un mélange de substances codominantes, les associations les plus fréquentes sont méthadone + substances psychoactives (14 décès), héroïne + cocaïne (12 décès), buprénorphine + substances psychoactives (7 décès).

Entre 2013 et 2014, la répartition géographique des cas DRAMES notifiés par département a évolué. En 2014, il faut saluer la couverture complète de la Bourgogne et l'apparition de la Lorraine. Aucune déclaration n'a été notifiée dans la région Midi-Pyrénées. Le Territoire de Belfort, la Somme et le Jura présentent les taux de mortalité (nombre de patients décédés versus nombre d'habitants) nettement plus élevés que ceux des départements les plus faibles (91, 92 et 95). Les départements présentant le taux le plus élevé sont également ceux qui enregistrent le plus grand nombre de notifications.

En conclusion, on constate une stabilisation des décès liés aux médicaments de substitution aux opiacés, due à l'augmentation des décès par méthadone et à la baisse des décès par buprénorphine. Le risque relatif de décès est près de 9 fois plus élevé avec la méthadone vs la buprénorphine en 2014. Il serait nécessaire de comparer la mortalité liée à la méthadone à celle de la morphine chez les « usagers » de morphine (notamment le Skénan®) et à celle de l'héroïne. On constate enfin une diminution des décès liés aux opioïdes hors MSO.

Concernant les stupéfiants illicites, on constate une légère augmentation des décès liés à l'héroïne, à la cocaïne et à l'association héroïne + cocaïne. Les décès liés au cannabis ont diminué - mais cela est dû à une application des critères d'inclusion plus rigoureuse - de même que les décès liés aux amphétamines. Enfin, 2014 voit apparaître la notification de décès liés à quatre nouveaux produits de synthèse.

En perspectives pour les futures enquêtes DRAMES, il serait souhaitable d'obtenir le statut des personnes décédées sous méthadone (méthadone prescrite/méthadone de rue), de préciser la prise intermittente de MSO (analyse des cheveux), d'affiner la comparaison morphine/usagers, MSO/usagers et héroïne/usagers. Il conviendrait également de mieux couvrir l'ensemble du territoire français et de poursuivre l'amélioration de la qualité des informations recueillies afin de limiter le nombre de dossiers exclus.

Fabrice OLIVET note que les patients en contact avec les opiacés de manière intermittente semblent être plus à risque que les patients dépendants, sous substitution ou naïfs. Cette information mérite d'être plus amplement renseignée. Quels éléments permettraient d'avoir des précisions sur cette notion d'intermittence ? Cette population est difficile à cerner, s'agissant souvent de personnes qui sortent de cure ou de prison. Il reste par ailleurs dubitatif face aux « overdoses de cannabis » : lorsqu'il est question de cause directe, il serait pertinent de préciser le statut cardiaque du sujet.

Nathalie FOUILHÉ indique que l'information sur l'usage intermittent est difficile à obtenir. L'analyse de cheveux semble la plus faisable. Sur les 19 décès liés au cannabis retenus, la pathologie cardiaque mise en évidence a bien été notifiée. Le nombre de décès retenus est moindre cette année, car des critères plus stricts impliquant un problème cardiovasculaire ont été appliqués.

Fabrice OLIVET demande si l'existence de pathologies cardiaques antérieures à la consommation est connue.

Nathalie FOUILHÉ confirme que cette information intéressante est parfois mentionnée dans les antécédents. Il s'agit souvent des jeunes sujets, qui n'avaient pas forcément connaissance d'une pathologie cardiaque.

Michel MALLARET rappelle que le décès peut être dû à un infarctus myocardique aigu, sans préexistence d'une pathologie cardiaque antérieure. Le décès est alors provoqué par un effet vasculaire et non par une overdose.

Muriel GREGOIRE demande si les décès rapportés sont liés au cannabis ou aux cannabinoïdes de synthèse, les seconds étant plus forts et dangereux que les premiers.

Nathalie FOUILHÉ confirme qu'ils sont liés au cannabis (THC).

Michel MALLARET indique que son intervention concerne à la fois le cannabis et les cannabinoïdes de synthèse.

Maryse LAPEYRE-MESTRE suppose que parmi les exclusions figurent les dossiers de l'année précédente, compte tenu des longs délais de transmission des données. Elle demande s'il est possible d'actualiser les données en intégrant l'ensemble des dossiers rattachés à une année, en réalisant par exemple un bilan global tous les trois ans.

Nathalie RICHARD précise que ce débat s'est également tenu lors de la présentation des résultats au Comité technique des CEIP. Cette étude, qui est rendue publique, doit arrêter le nombre de décès à un instant t. La non-transmission des dossiers est donc problématique. DRAMES n'a pas de visée exhaustive en nombre de cas de décès et il n'est pas possible de compléter ses résultats chiffrés au fil de l'eau. Elle rappelle que tous les cas de décès devront être déclarés au niveau européen.

Marie-Anne COURNÉ ajoute que l'ANSM s'est déjà rapprochée des personnes concernées pour améliorer les délais de transmission des informations.

Dominique PEYRAT demande si les dossiers des décès liés au cannabis renseignent sur le statut tabagique des sujets.

Nathalie FOUILHÉ confirme que les antécédents mentionnent l'éthylisme et le tabagisme. Ce dernier concernerait 10 % des patients, mais en concerne certainement davantage. Elle n'a pas examiné systématiquement cette information, qui est intéressante.

Michel MALLARET rappelle qu'en France, la consommation de cannabis est souvent associée au tabagisme. Les infarctus myocardiques survenant chez des sujets jeunes ne sont pas habituels dans le cadre du seul tabagisme. Il ajoute également qu'outre la sous-notification par les experts, tous les décès suspects ne sont pas expertisés. Le nombre de décès liés aux substances psychoactives en France est estimé à 1 100 par an.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que le réseau d'addictovigilance a évalué les notifications et a estimé que la question de la part du tabagisme dans le décès était impossible à trancher. Sur le plan épidémiologique, le profil des patients correspond mal aux complications cardiovasculaires dues à l'intoxication tabagique.

Nicolas AUTHIER considère qu'il serait intéressant de mieux caractériser la population touchée par les décès indirects au cannabis (âge, conduites à risque, autres abus associés...), désormais plus nombreux que les décès directs. Un message de sensibilisation pourrait découler de cette analyse.

Nathalie FOUILHÉ reconnaît que cette population (25 sur 40 retenus) n'a pas été analysée et mériterait de l'être lors de la prochaine enquête.

Nicolas AUTHIER note une diminution de la mortalité liée à la méthadone depuis quelques années et demande si elle est plus importante que celle constatée avec la buprénorphine.

Nathalie FOUILHÉ ne sait pas si la baisse constatée en 2014 du nombre de décès liés à la buprénorphine se reproduira en 2015. Les chiffres lui semblent plutôt constants. Le décalage entre la méthadone et la buprénorphine est plus important qu'en 2013 (le risque est 9 fois plus important avec la méthadone qu'avec la buprénorphine). Le nombre de décès par méthadone n'est pas en baisse en chiffre global, c'est le taux par rapport au nombre de sujets traités qui baisse depuis 2 ans.

Fabrice OLIVET demande si le nombre de patients exposés à la méthadone a augmenté.

Michel MALLARET répond qu'il est stable, autour de 50 000 personnes depuis deux ou trois ans.

Maryse LAPEYRE-MESTRE demande si les doses mesurées dans les décès impliquant plusieurs substances sont à des concentrations telles que leur synergie est toxique ou si tous les produits sont fortement dosés.

Nathalie FOUILHÉE répond qu'en cas d'association, deux ou trois substances présentent chacune des concentrations mortelles ou toxiques.

Nathalie FOUILHÉ quitte la séance (en visioconférence).

10. Questions diverses

Aucune question diverse n'est soulevée.
La prochaine Commission se réunira le 30 juin 2016.

Le Président clôt la séance à 12 heures 50.

Nicolas AUTHIER

Président de la Commission des stupéfiants et psychotropes