

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 août 2019

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**portant sur une « demande d'avis relatif à une proposition d'arrêté portant inscription sur les listes des substances vénéneuses »**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 18 juillet 2019 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé pour un avis sur une proposition d'arrêté portant inscription de la prométhazine sous toutes ses formes lorsqu'elle est administrée par voie orale sur la liste I des substances vénéneuses.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

A titre préliminaire, il convient de préciser que cet avis est sollicité en application des articles L. 5132-1, L. 5132-6 et R. 5132-1 du code de la santé publique (CSP) qui prévoient :

#### **Article L. 5132-1**

*« Sont comprises comme substances vénéneuses :*

*1° (supprimé)*

*2° Les substances stupéfiantes ;*

*3° Les substances psychotropes ;*

*4° Les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L. 5132-6*

*Au sens de cette présente partie :*

*On entend par " substances " les éléments chimiques et leurs composés comme ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, contenant éventuellement tout additif nécessaire à leur mise sur le marché.*

On entend par " préparations " les mélanges ou solutions composés de deux substances ou plus. »

#### **Article L. 5132-6**

« Les listes I et II mentionnées au 4° de l'article L. 5132-1 comprennent :

- 1° Certaines substances classées dangereuses pour la santé conformément à l'article L. 1342-2 ;
- 2° Les médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé ;
- 3° Les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale ;
- 4° (Abrogé)
- 5° Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects.

La liste I comprend les substances ou préparations, et les médicaments et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé. »

#### **Article R. 5132-1 :**

« Les dispositions de la présente section s'appliquent aux médicaments mentionnés à l'article L. 5111-1, lorsque ces médicaments :

- 1° Sont classés, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé, sur les listes I ou II définies à l'article L. 5132-6, ou comme stupéfiants ;
- 2° Ou renferment une ou plusieurs substances ou préparations classées, sur proposition du directeur général de l'agence par arrêté du ministre chargé de la santé, sur les listes I ou II ou comme stupéfiants.

Lorsque les substances, préparations ou médicaments mentionnés aux 1° et 2° sont utilisés en médecine vétérinaire, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sollicite, préalablement à sa proposition, l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Les médicaments mentionnés aux alinéas précédents peuvent faire l'objet d'un classement autre que celui de la ou des substances ou préparations classées qu'ils comportent. Ils sont alors soumis au régime se rapportant au classement mentionné au 1° ci-dessus.

Lorsqu'un médicament non classé contient plusieurs substances ou préparations relevant d'un classement différent, il est soumis au régime le plus strict se rapportant au classement de ces substances ou préparations selon l'ordre décroissant suivant : stupéfiant, liste I, liste II. »

Ce projet d'arrêté sera proposé à la signature du Ministre chargé de la santé par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé après recueil de l'avis du directeur général de l'Anses pour les médicaments ou substances concernés par un usage vétérinaire.

L'avis de l'Anses est sollicité, pour les substances vénéneuses, sur la base de l'article R. 5132-1 CSP en raison de ses attributions d'autorité compétente dans le domaine des médicaments vétérinaires.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'analyse de ce texte a été effectuée par le département Autorisation de mise sur le marché et la mission des affaires juridiques et contentieux de l'Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV).

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANSES

Cette proposition d'arrêté envisage l'inscription sur la liste I de la substance : prométhazine sous toutes ses formes lorsqu'elle est administrée par voie orale. En effet, les effets indésirables chez l'homme rapportés en lien avec l'utilisation de cette molécule sont graves d'ordre neurologique, phototoxicité et immunoallergique. L'indication du médicament en médecine humaine sera restreinte au seul traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles sous prescription médicale uniquement.

En médecine vétérinaire, cette substance est utilisée en association chez les chiens et les chats pour le traitement d'appoint des dermatoses d'origine allergique, telles que :

- Eczémas chroniques,
- Desquamation et pellicules,
- Alopecies diffuses accompagnées de lésions cutanées, prurits.

L'indication thérapeutique « *Dermatoses d'origine allergique* » nécessite un diagnostic vétérinaire pour la mise en œuvre des traitements, les autres spécialités administrées par voie orale avec cette indication sont soumises à prescription vétérinaire.

A la suite de l'évaluation du dernier rapport périodique actualisé de sécurité, la rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit a été complétée pour refléter les effets indésirables rapportés pour cette association incluant de la prométhazine :

« *De l'agitation, des vomissements et des troubles neurologiques (ataxie, hyperesthésie, somnolence, mydriase) ont été rapportés dans de rares cas sur la base de l'expérience acquise en matière de sécurité après la commercialisation.* »

Des risques d'ordre neurologique ont été mis en évidence dans les déclarations de pharmacovigilance lors de l'administration par voie orale de cette substance en association.

## 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

En raison de l'indication et des effets indésirables rapportés suite à l'usage de cette substance en association en médecine vétérinaire, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis favorable à cette proposition d'inscription de la substance prométhazine sous toutes ses formes lorsqu'elle est administrée par voie orale, sur la liste I des substances vénéneuses.

Roger GENET

### MOTS-CLES

Substances vénéneuses, médicaments vétérinaires, prescription vétérinaire

Poisonous substances, veterinary medicinal products, veterinary prescription

**ANNEXE 1- PROJET D'ARRETE**

République Française

La Ministre des Solidarités et de la Santé

**Arrêté du**

**portant classement sur les listes des substances vénéneuses**

La ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L.5132-1, L.5132-6, L.5132-7 et R.5132-1 ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant inscription sur les listes I et II des substances vénéneuses définies à l'article L. 5132-6 du code de la santé publique ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du XXX 2019 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du xxx 2019,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup> :** Est classée sur la liste I des substances vénéneuses la prométhazine sous toutes ses formes lorsqu'elle est administrée par voie orale.

**Art. 2 :** Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le