

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 novembre 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 8 octobre 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 hydroxychloroquine sur la liste II 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 II de la substance : hydroxychloroquine. En effet, la chloroquine substance de la même famille présente un potentiel génotoxique qui pourrait être similaire pour la substance hydroxychloroquine. Des études ont été demandées aux titulaires des AMM des médicaments concernés afin d'évaluer le risque sur la santé humaine.

Il est proposé de classer la substance sur la liste II des substances vénéneuses afin d'assurer une prise en charge adaptée des patients.

Cette substance active n'entre pas dans la composition de médicaments vétérinaires autorisés, son classement est donc sans impact en médecine vétérinaire.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

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 hydroxychloroquine, sur la liste II 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



Direction des affaires juridiques et réglementaires  
Pôle réglementaire  
Dossier suivi par Carole Fosset  
Tél. : 01 55 87 32 86  
E-mail: carole.fosset@ansm.sante.fr

Sortant n° 2019092500239

COURRIER ARRIVE

11 OCT. 2019

DIRECTION GENERALE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

La Directrice des affaires juridiques et  
réglementaires  
A  
Monsieur Roger Genet  
Directeur général de l'Agence nationale de  
sécurité sanitaire de l'alimentation, de  
l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex

Saint-Denis, le 08 OCT. 2019

Objet : Proposition d'arrêté portant inscription sur les listes des substances vénéneuses  
Copie : M. Jean-Pierre Orand, Directeur général de l'Agence nationale du médicament vétérinaire.  
PJ : un projet d'arrêté.

Conformément à l'article R. 5132-1 du code de la santé publique, je sollicite votre avis à l'égard du projet de classement de l'hydroxychloroquine sur la liste II des substances vénéneuses définie à l'article L. 5132-6 du même code.

En effet, le seul médicament à usage humain composé de sulfate d'hydroxychloroquine (PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis le 27 mai 2004 et est indiqué dans :

- Le traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde,
- Le lupus érythémateux discoïde,
- Le lupus érythémateux subaigu,
- Le traitement d'appoint ou la prévention des rechutes des lupus systémiques,
- La prévention des lucites.

Ce médicament n'est pas soumis à prescription médicale obligatoire à ce jour. Toutefois en raison des indications thérapeutiques de cette substance active et de son profil de risque, il apparaît désormais nécessaire que sa délivrance soit soumise à prescription médicale obligatoire, avec renouvellement possible lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit.

Plus précisément, la chloroquine et l'hydroxychloroquine appartiennent à la classe des aminoquinoléines. La chloroquine est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses, pour les médicaments administrés par voie orale, par arrêté du 7 janvier 1999.

Les données issues de la littérature ont montré un potentiel génotoxique de la chloroquine *in vitro* et *in vivo*. Les données disponibles sur la génotoxicité de l'hydroxychloroquine sont quant à elles limitées. Toutefois, du fait de la similitude de structure et des propriétés pharmacologiques des deux molécules, le risque génotoxique de l'hydroxychloroquine ne peut être exclu.

Ainsi, l'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse à moins que la situation clinique justifie la poursuite du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus. En outre, par mesure de précaution, il est conseillé de mettre en place une contraception efficace chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement. Il convient de noter qu'à ce jour, il n'y a pas d'impact clinique connu du risque génotoxique potentiel de l'hydroxychloroquine. Il a été demandé aux titulaires des AMM concernées de réaliser un test *in vivo* de génotoxicité sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine et un test *in vitro* sur l'hydroxychloroquine.

L'hydroxychloroquine est donc susceptible de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé. A cette fin, cette substance doit être inscrite, en l'espèce, sur la liste II des substances vénéneuses, c'est-à-dire que la délivrance du médicament est soumise à prescription médicale obligatoire avec renouvellement possible lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit.

Une telle mesure permettra une prise en charge adaptée des patients concernés tout en limitant les risques inhérents à ce traitement.

Cette substance étant susceptible d'être utilisée en médecine vétérinaire, je vous remercie de bien vouloir me donner votre accord ou de me faire part de vos observations à l'égard du projet d'arrêté d'inscription sur les listes des substances vénéneuses ci-joint, dans un délai d'un mois, à l'issue duquel il sera transmis à madame la Ministre des Solidarités et de la Santé.

La Direction des affaires juridiques et réglementaires reste à votre disposition pour toute information complémentaire.

La Directrice des Affaires Juridiques  
et Réglementaires

  
**Carole LE SAULNIER**