

**Direction de la Surveillance**

**Personne en charge :** Nathalie RICHARD

### **COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°6**

**Jeudi 8 avril 2021**

**13h40 à 16h20 en visioconférence**

#### **Membres présents**

Professionnels de santé :

Mme ALARÇON Frédérique  
M. AUTHIER Nicolas  
Mme COPEL Laure  
Mme DEBRUS Marie  
M. DE HARO Luc  
M. DELILE Jean-Michel  
Mme MAUGEZ Marianne  
M. MICHEL Laurent  
M. MOREAU Cédrick

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie

Associations :

Mme GILANTON Marie-Madeleine  
M. OLIVET Fabrice

CEIP-A Titulaires :

Mme DAVELUY Amélie  
Mme GIBAJA Valérie  
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse

CEIP-A Suppléants :

Mme DJEZZAR Samira

Mme BOUCHER Alexandra  
Mme FOUILHE Nathalie  
Mme PAIN Stéphanie

#### **Membres excusés**

Mme DEHEUL Sylvie  
Mme MICALLEF-ROLL Joëlle  
Mme PEYRIERE Hélène  
Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline

#### **Directrice générale de l'ANSM ou son représentant**

Mme RICHARD Nathalie

Page 1 sur 13

### **Participants de l'ANSM**

Mme ESTRELLA Patricia  
Mme MONZON Émilie  
Mme PION Charlotte

### **Autres participants de l'ANSM**

Mme MOUNIER Céline (Directrice Surveillance)  
Mme ABOU-TAAM Malak (cheffe de pôle DMM2)  
Mme JAIDI Samia (stagiaire pôle DMM2)  
Mme RAVEAUX Isis (stagiaire pôle DMM2)

### **Autres intervenants**

Mme SOLAL Cécilia (ANSES) pour le sujet Solvants volatils abusés  
M. SAPORI Jean-Marc (CAP) pour le sujet Solvants volatils abusés  
Mme BLANC-BRISSET Ingrid (CAP) pour le sujet Solvants volatils abusés

### **Codexa rédactrice**

Mme MANIABLE Alice

La séance est ouverte à 13 heures 40.

## I. Introduction

Nathalie RICHARD ouvre la séance en présentant les points à l'ordre du jour.

*Il est procédé à un tour de table.*

### Conflits d'intérêts

Charlotte PION indique que l'analyse des déclarations publiques d'intérêts a identifié des liens de type 1, sans nécessiter l'exclusion de participants de la réunion.

### Adoption de l'ordre du jour

### Adoption du CR du comité permanent PSA du 4 février, N° 5

**Le CR du comité permanent PSA du 4 février 2021 est approuvé à l'unanimité moins trois abstentions<sup>1</sup>.**

## II. Retour d'informations

### Expérimentation cannabis médical

Nathalie RICHARD indique que l'expérimentation a débuté le 26 mars 2021 avec l'inclusion du premier patient au CHU de Clermont-Ferrand, en présence d'Olivier VÉRAN. Cette expérimentation se déroulera jusqu'au 26 mars 2023.

À la suite de cette première inscription au registre et de la première délivrance de cannabis médical, l'expérimentation s'est déployée dans les centres de référence volontaires recensés sur le site Internet de l'ANSM, avec une dizaine de patients inclus à ce jour pour un objectif de 3 000 patients suivis en deux ans. Dans un second temps, les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine (volontaires) pourront également participer à l'expérimentation. Un Comité de suivi plus restreint prendra le relais du précédent Comité et sera composé de patients et de professionnels de santé.

Un premier point d'alerte a été émis en raison de fuites constatées au niveau du bouchon de flacons d'huile du fournisseur Tilray. Un rappel de 2 lots a été réalisé en conséquence et une alerte publiée sur le site de l'ANSM ; aucun flacon n'avait été délivré à un patient dans le cadre de l'expérimentation. Un fournisseur secondaire est prévu en cas de défaillance ou de rupture de stock du fournisseur principal, mais il n'a pas été sollicité à ce jour.

Marie-Madeleine GILANTON demande confirmation que l'ANSM ne publie pas d'alerte sur son site tant que la distribution n'a pas eu lieu.

Nathalie RICHARD précise que le produit a été envoyé aux PUI (pharmacies hospitalières à usage intérieur), et non délivré aux patients. En règle générale, l'agence ne publie de notification spécifique que pour les médicaments qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché, notamment concernant les rappels de lots. Toutefois, cela a été fait ici en raison de la sensibilité du sujet<sup>2</sup>.

Cédric MOREAU s'enquiert de l'avancée de l'inscription des généralistes pour le relais.

Nathalie RICHARD répond que des éléments seront publiés sur le site internet de l'ANSM<sup>3</sup>. Les pharmacies d'officine et les médecins généralistes pourront être désignés par les patients et les suivront pendant l'expérimentation, s'ils sont volontaires. Les professionnels ainsi identifiés seront contactés pour suivre la formation de l'ANSM pour être inscrits dans le registre de suivi. Ainsi, les médecins

<sup>1</sup> Mesdames Alexandra BOUCHER, Amélie DAVELUY et Stéphanie PAIN se sont abstenues n'ayant pas assisté à la séance du 04/02/21.

<sup>2</sup> <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/experimentation-cannabis-a-usage-medical-tilray-solution-orale-thc10-cbd10>

<sup>3</sup> <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>

généralistes pourront prendre le relais de la structure de référence volontaire pour suivre le patient et le cas échéant réalise la titration. Des consultations complexes d'évaluation sont prévues dans des centres de référence, en fonction des pathologies (trois ou quatre en deux ans). Le médecin généraliste peut toutefois prendre en charge le patient pour toutes les autres consultations.

Frédérique ALARÇON demande si ce produit sera distribué uniquement par les officines ou également par les PUI.

Nathalie RICHARD indique que l'expérimentation vise également à inclure l'ensemble des professionnels de santé qui pourraient être concernés à terme et donc les pharmaciens d'officine.

Jean-Michel DELILE demande si le Comité de suivi pourrait également inclure des spécialistes de l'addiction. Il demande également si les patients sont interrogés sur leur éventuel usage antérieur de cannabis dans la mise en place de l'expérimentation. En effet, un facteur déterminant de l'efficacité de ce type de produit peut concerner l'expérience antérieure. Enfin, la question de l'indication pour répondre au trouble de l'usage du cannabis pourrait être évoquée.

Nathalie RICHARD répond que l'agence a restreint la composition du Comité de suivi et ne devrait donc pas l'élargir pour le moment. Toutefois, des spécialistes des addictions, pourraient être auditionnés ultérieurement.

Par ailleurs, la mention des antécédents relatifs à la prise de stupéfiants ou de cannabis ont dû être supprimés du registre de suivi, conformément à la demande de la CNIL<sup>4</sup>. En revanche, les médecins peuvent interroger leurs patients à ce sujet. Cette consommation antérieure ne constitue pas une contre-indication à l'inclusion dans l'expérimentation, contrairement à la psychose.

En ce qui concerne l'extension des indications, l'inclusion de pathologies supplémentaires n'est pas prévue à ce jour, mais devra être.

Jean-Michel DELILE observe que l'un des facteurs prédictifs majeurs d'efficacité de l'usage du cannabis, de la MDMA ou de la psilocybine concerne les antécédents d'usage. Par conséquent, l'exclusion de cette variable du suivi n'est pas rationnelle sur le plan de l'expérimentation scientifique.

Nathalie RICHARD objecte que même si ces données ne figurent pas dans le registre, les médecins disposent du dossier médical des patients. Certaines données du registre pourront être reprises ultérieurement pour réaliser des études complémentaires (avec l'accord des patients). Les antécédents des personnes figureront donc dans les documents.

Fabrice OLIVET se félicite de la confiance accordée à la parole des patients, notamment sur les antécédents de psychose. Les personnes non consommatrices risquent de découvrir rapidement cet effet induit par le produit.

Nathalie RICHARD précise que les variétés de cannabis utilisées pour l'expérimentation proposent différents taux de THC (tétrahydrocannabinol) et de CBD (cannabidiol), afin de réaliser une titration progressive et d'éviter ces effets indésirables.

### Prégabaline (arrêté du 12 février 2021)

Émilie MONZON annonce que l'arrêté modifiant les conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline a été publié le 24 février 2021, et prendra effet le 24 mai 2021. Il prévoit que les spécialités à base de prégabaline soient obligatoirement prescrites sur ordonnance sécurisée et limitée à six mois de traitement. Le chevauchement des ordonnances demeure autorisé afin d'éviter toute rupture de traitement. La publication de l'arrêté a été accompagnée d'un point d'information diffusé sur le site de l'ANSM (en ligne sur le nouveau site). L'agence a également demandé aux laboratoires de rédiger une lettre commune (coordonnée par Pfizer) qui sera communiquée aux prescripteurs quelques jours avant la prise d'effet de l'arrêté. (*Note post-réunion : la lettre a été diffusée le 5 mai et mise en ligne sur le site Internet de l'ANSM*)<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

<sup>5</sup> <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-pregabaline-lyrica-et-ses-generiques>

En outre, le CEIP-A de Toulouse, rapporteur des enquêtes prégabaline et gabapentine prépare la mise à jour des données pour mesurer l'impact de cette mesure. Les résultats seront connus début 2022<sup>6</sup>.

Marianne MAUGEZ observe que le message transmis était confus. De nombreux pharmaciens ont compris que la prégabaline était devenue un assimilé stupéfiant. L'ANSM pourrait donc rappeler que ce produit demeure sur la liste I des substances vénéneuses.

Émilie MONZON distingue les stupéfiants et les médicaments sur liste I dits « assimilés stupéfiants » auxquels une partie de la réglementation des stupéfiants leur est appliquée.

Nathalie RICHARD estime que la réglementation devra être révisée pour apporter davantage de lisibilité aux distinctions entre les catégories de produit.

Cédric MOREAU signale que de plus en plus de médecins impriment leurs ordonnances et ne se fournissent plus en ordonnances sécurisées. Or, la CPAM<sup>7</sup> propose des commandes d'ordonnances 100 % sécurisées nominatives.

Nathalie RICHARD rappelle que la possession et l'utilisation de ces ordonnances constitue une obligation à laquelle les médecins doivent se soumettre.

Maryse LAPEYRE-MESTRE observe que la plupart des détournements d'ordonnances sécurisés rapportés sont dus à des vols par les patients.

Nathalie RICHARD estime également que les ordonnances « sécurisées » créées par les médecins ne sont pas acceptables et demeurent exceptionnelles.

Amélie DAVELUY signale que l'enquête ASOS<sup>8</sup> mentionne quelques cas d'ordonnances fabriquées, avec des carrés de sécurité tracés à la main.

Frédérique ALARÇON ajoute que les médecins hospitaliers peuvent également manquer d'ordonnances sécurisées et éditent donc des ordonnances simples.

Maryse LAPEYRE-MESTRE suggère de préciser pour la prégabaline ce que signifie « ordonnance sécurisée ».

Émilie MONZON indique que le point d'information sur le site de l'ANSM propose aux professionnels de santé un rappel sur la manière dont les ordonnances sécurisées doivent être remplies (Cf. lien vers CNOM<sup>9</sup>) et propose également une liste d'imprimeurs.

\* \* \*

Céline MOUNIER annonce que l'addictovigilance a rejoint la Direction de la Surveillance, et se félicite d'accueillir l'équipe en charge de cette activité. Dans le cadre de la réforme des vigilances, l'agence devrait compter de nouvelles responsabilités plus orientées sur le pilotage des missions d'expertise, avec une prise en charge par les ARS de l'organisation des centres. Des travaux ont été entrepris sur l'étude des textes et un projet de convention que l'ANSM soumettra aux ARS. Des groupes de travail supplémentaires pourront être constitués avec les CEIP-A sur différents sujets, notamment en vue d'une homogénéisation des fonctionnements des CEIP-A.

### Proposition de loi tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote (modifiée par l'Assemblée nationale le 25 mars 2021)

Charlotte PION indique que la problématique du détournement des cartouches de protoxyde d'azote est surveillée par le réseau d'addictovigilance depuis plusieurs années. Plusieurs communications ont été diffusées à ce sujet en 2019. Le Sénat a adopté en première lecture en décembre 2019 une proposition de loi visant à protéger les mineurs de cet usage.

Une mise à jour des données du réseau d'addictovigilance, et du réseau des centres antipoison, a été effectuée et présentée au CSP en juin 2020. Une actualisation de ces données sur l'année complète

<sup>6</sup> Note post-réunion : reportés à septembre 2022

<sup>7</sup> Caisse Primaire d'Assurance Maladie

<sup>8</sup> Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

<sup>9</sup> Conseil national de l'Ordre des Médecins : <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/exercice/gerer-ordonnances>

2020 est prévue dans les prochaines semaines. Les rapports des centres d'addictovigilance et de l'ANSES ont été mis en ligne en juillet 2020, accompagnés d'un communiqué de presse de la DGS.

Plus récemment, la proposition de loi a été adoptée en première lecture par l'Assemblée nationale en mars 2021. Un engagement à améliorer ce texte avait été pris, en particulier pour limiter également l'accès aux jeunes adultes. Ainsi, elle n'inclut pas uniquement les mineurs. Elle propose de plus un élargissement à d'autres produits de consommation courante.

En ce qui concerne le protoxyde d'azote : il y est prévu une interdiction de vente ou d'offre aux mineurs, une interdiction de vente ou d'offre aux personnes majeures dans les débits de boissons, une mention obligatoire sur la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote sur chaque unité de conditionnement, une interdiction de vendre ou d'offrir tout produit destiné à faciliter l'extraction du protoxyde (crackers).

De plus, d'autres produits tels que les poppers pourraient faire l'objet d'un délit de provocation de mineurs mais cela nécessite une jurisprudence pour qualifier ce qui est interdit.

De la même manière, le volume maximal ou le nombre maximal d'unités de produit de consommation courante inscrit sur une liste qui reste à définir, et qui pourrait être vendu ou délivré à un particulier doit être défini et fixé par un texte réglementaire (arrêté).

Ces dispositions ne sont pas applicables à ce jour. La proposition de loi doit être adoptée en deuxième lecture par le Sénat et devra également être notifiée à la Commission européenne.

Amélie DAVELUY demande si la proposition de loi conduirait à l'interdiction de la vente des poppers dans les bureaux de tabac, s'ils sont considérés comme des débits de boisson.

Nathalie RICHARD indique que l'ANSM n'est pas en mesure de répondre à ces questions.

### Buvidal : avis de la HAS

Émilie MONZON rappelle que Buvidal® est la première solution de buprénorphine injectable à libération prolongée ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe. Le dossier a été discuté à la Commission de la transparence de la HAS<sup>10</sup> qui a rendu comme avis un service médical important et une amélioration de ce SMR mineur (IV)<sup>11</sup>. Sa date de commercialisation devrait donc être connue rapidement.

\* \* \*

Jean-Michel DELILE s'enquiert de l'avancée du dossier du naloxone intranasal, qui devait être mis à disposition au printemps 2021.

Émilie MONZON répond qu'après avis de la HAS et du CEPS<sup>12</sup>, la spécialité Nyxoïd® devrait être commercialisée en septembre 2021.

## III. Dossiers thématiques

### Solvants volatils abusés : résultats de l'enquête d'addictovigilance

*Un document est diffusé en séance.*

Alexandra BOUCHER présente les résultats de l'enquête d'addictovigilance sur les solvants volatils abusés.

Deux points ont été réalisés en 2003 et 2012 sur l'usage détourné des flacons aérosols, puis une enquête élargie aux substances volatiles abusées (hors poppers et protoxyde d'azote) sur la période janvier 2000 - juin 2013. Il a été décidé de mettre à jour ces données en 2019 dans un contexte de

<sup>10</sup> Haute Autorité de Santé

<sup>11</sup> Service Médical Rendu : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3244165/fr/buvidal-buprenorphine#asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244165/fr/buvidal-buprenorphine#asmr)

<sup>12</sup> Comité économique des produits de santé



nouveaux signalements marquants parvenus au réseau d'addictovigilance, pour la période juillet 2013 - décembre 2019.

Les nombreuses substances concernées peuvent être catégorisées en hydrocarbures pétroliers, oxygénés, halogénés (composés liquides) et en composés gazeux/gaz liquéfiés (y compris halogénés).

La prévalence d'usage connaît une baisse régulière au niveau international, européen et français. L'étude COSYS<sup>13</sup> réalisée auprès d'étudiants de 18 à 25 ans en 2017-2018 indiquait également une prévalence d'usage très faible, notamment au regard du protoxyde d'azote et des *poppers*. Des phénomènes émergents ont également été observés, dont l'usage du chloroéthane au sein de la population HSH<sup>14</sup> et la mention de consommation de colle et de solvants par des mineurs isolés, notamment à Paris.

Ces produits sont des dépresseurs du système nerveux central, avec des effets anticonvulsivants, anxiolytiques, antidépresseurs et hallucinogènes chez l'animal. Les données cliniques sont concordantes, avec une dépression centrale dose-dépendante et un profil d'action biphasique qui rappelle celui de l'alcool, avec recherche d'effets ébriarotiques et hallucinogènes après consommation par voie inhalée (sans combustion ni chauffage préalable).

Chez l'Animal, il a été observé une atteinte neurologique (altération des fonctions cognitives et anomalies de la substance blanche), cardiaque (notamment dysrythmies) et des anomalies congénitales après exposition pendant la gestation. Chez l'Homme, des troubles de la conscience, une atteinte cardiaque avec risque de « mort subite », des atteintes cutanéomuqueuses (brûlures cryogéniques, angio-oedèmes) et un potentiel accidentogène (risque de chutes avec trauma, risque d'embrasement...) sont décrits après exposition aiguë.

En cas d'exposition chronique, l'atteinte neurologique est la plus inquiétante, notamment avec une leuco-encéphalopathie objectivable à l'imagerie. L'exposition pendant la grossesse peut s'accompagner de divers troubles chez la descendance (anomalies morphologiques, prématurité, manifestations néonatales notamment).

Par ailleurs, les modèles animaux convergent vers l'existence d'un potentiel d'abus et de dépendance de ces produits. Les données humaines (au travers de *case reports*) témoignent de perte de contrôle de la consommation, de *craving*, de tentatives d'arrêt vaines et/ou de signes évocateurs de sevrage.

Entre le 1<sup>er</sup> juillet 2013 et le 31 décembre 2019, 137 notifications ont été collectées, soit moins de 1 % du nombre total annuel de notifications rapportées par le réseau d'addictovigilance. Néanmoins, une tendance à la hausse demeure après l'ajustement réalisé entre les deux périodes d'enquête, où le nombre moyen est multiplié par plus de 2,5. La répartition par sexe est équivalente entre hommes et femmes, et les sujets jeunes semblent davantage concernés, en particulier la tranche des 10-15 ans.

En termes de catégorie de produits consommés, les aérosols sont prépondérants (quel que soit l'âge considéré), détournés de leur usage selon divers modes de consommation.

Les signes cliniques les plus rapportés sont la somnolence, l'état ébrié et les céphalées. Une dépendance est clairement évoquée à quatre reprises avec les aérosols (butane notamment). Les cas graves concernent principalement des effets neurologiques et cardiovasculaires, avec des convulsions, et des arrêts cardiorespiratoires dont trois décès.

Dans l'enquête OPPIDUM<sup>15</sup>, huit usagers (majoritairement des hommes, 29 ans d'âge médian) décrivent la consommation de 10 substances volatiles différentes. Ils présentent une consommation quotidienne dans la majorité des cas, avec une recherche d'effets « positifs ». La plupart des cas (7/10) témoignent d'une souffrance à l'arrêt ou d'une augmentation des doses (4/10). L'usage s'inscrit dans un contexte de dépendance dans 5 cas sur 10.

<sup>13</sup> French study on Cognitive enhancement and consumption of psychoactive Substances among Youth Students

<sup>14</sup> Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes

<sup>15</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

L'enquête DRAMES<sup>16</sup> rapporte quatre décès survenus en 2014 (n=1) et en 2015 (n=3) ; trois d'entre eux impliquent des flacons aérosols. A noter l'identification dans la littérature de 2 décès français publiés en 2014 et 2016 et n'ayant pas été notifiés dans le cadre de l'enquête DRAMES.

Au niveau de la réglementation internationale, les États-Unis, le Canada et l'Australie n'ont pas pris de mesure au niveau fédéral, mais certains état/province ont légiféré pour limiter l'usage détourné. Le Royaume-Uni a adopté deux lois en 1985 et 1999 pour réguler la vente aux mineurs, et met l'accent sur la prévention. En France, diverses mesures ont été prises pour limiter l'accès à certaines substances volatiles abusées. Une restriction limite également l'utilisation de produits comprenant certains solvants au-delà d'une norme définie à l'usage professionnel.

Le signal en Addictovigilance reste donc persistant et préoccupant, avec des substances dont la dangerosité est avérée en aigu comme en chronique et des consommateurs parfois très jeunes. Il existe en outre une probable sous-estimation des risques encourus, notamment avec les flacons aérosols. La prise de mesures informatives et de réduction du risque adaptée apparaît nécessaire.

Nathalie RICHARD rappelle que, pour ce type de produits de consommation courante abusés, l'objectif de l'ANSM est de transmettre les différentes données recueillies par le réseau d'addictovigilance aux institutions concernées comme l'ANSES afin que des mesures puissent être prises.

Cécilia SOLAL ajoute que les centres antipoison élaborent également un rapport sur l'analyse des données sur la même période d'étude. Des recommandations et actions pourront être proposées après la publication des rapports de l'ANSM et de l'ANSES sur ces catégories de produits dont certains sont des « produits de consommation » (« produits à usage courant »). Toutefois, certains produits cosmétiques (déodorants notamment) sont détournés de leur usage et relèvent bien du champ de l'ANSM.

Nathalie RICHARD rappelle qu'une publication commune avait été diffusée en juillet 2020 sur le protoxyde d'azote. L'ANSM et l'ANSES pourraient procéder de la même manière sur ces produits.

Cécilia SOLAL estime en effet que la complémentarité des réseaux de l'ANSM et de l'ANSES est importante et permet de renforcer les messages communiqués par les agences, parce que même si les données sont analysées sur des effectifs faibles, elles conduisent au même constat.

Maryse LAPEYRE-MESTRE demande si ce sujet pourrait être abordé dans le cadre du CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance ou s'il sera de nouveau évoqué en CSP psychotropes stupéfiants et addictions (PSA).

Nathalie RICHARD répond que le calendrier ne prévoit pas que ce sujet soit de nouveau traité en CSP PSA.

Cécilia SOLAL indique que les centres antipoison ne devraient pas disposer du rapport finalisé pour le CSP Interface avec le réseau de Toxicovigilance du mois de mai, mais pourront certainement présenter une première analyse des données.

Nathalie RICHARD indique que des discussions se tiendront sur la programmation des prochains CSP PSA.

## Antitussifs à base de codéine, éthylmorphine, noscapine ou pholcodine : résultats de l'enquête d'addictovigilance ; mesure de l'impact de l'arrêt du 12 juillet 2017

*Un document est diffusé en séance.*

Maryse LAPEYRE-MESTRE rappelle que le suivi du détournement d'usage des antitussifs opiacés remonte à la création du réseau d'addictovigilance dans les années 1990, avec un focus particulier sur le Néo-Codion®. Une prescription médicale des médicaments antitussifs à base de pholcodine a été

<sup>16</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances



rendue obligatoire en 2011 pour des raisons de pharmacovigilance (allergie croisée suspectée avec les curares).

Une augmentation constante de la consommation des antitussifs opiacés à visée récréative a été observée à compter de 2012, notamment avec les spécialités antitussives codéinées. À la suite de décès survenus en 2016 et 2017 chez des mineurs, et par arrêté du 12 juillet 2017, une prescription médicale est devenue obligatoire pour toutes les spécialités contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine.

Une première analyse a été réalisée sur la période janvier 2012 – septembre 2018. Elle a permis de constater l'impact important de l'arrêté de 2017 avec une forte diminution de l'utilisation des spécialités à base de codéine, d'éthylmorphine ou de noscapine, mais avec une augmentation relative de l'utilisation de la pholcodine. Le recours au soin n'a pas été aussi important qu'attendu après l'arrêté de 2017. A noter qu'avant cet arrêté, les produits antitussifs avaient diffusé dans des populations plus jeunes que les usagers traditionnels (substitut en libre accès et/ou contexte de douleur), dans un contexte récréatif prépondérant.

La mise à jour des données d'addictovigilance a porté sur la période octobre 2018 - 30 juin 2020, incluant également les données sur les antitussifs contenant de la pholcodine. L'objectif était d'analyser l'impact de l'arrêté de 2017 à moyen terme. Les données de vente des antitussifs opioïdes, notamment de la codéine, montrent une diminution importante depuis juillet 2017 (amorcée en 2016). La distribution des données de vente laisse apparaître le fait que la pholcodine, dont les quantités d'utilisation avaient fortement chuté, est passée en tête.

Pour deux spécialités de codéine, le Néo-Codion® et l'Euphon®, la distribution est rythmée par les saisons, mais connaît une forte diminution à compter de juillet 2017.

Valérie GIBAJA ajoute que les données du réseau d'addictovigilance présentent une forte diminution du nombre de cas notifiés depuis l'arrêté de 2017, principalement pour les produits à base de codéine. Entre octobre 2018 et juin 2020, 32 notifications spontanées (NotS) ont été signalées au réseau (contre 321 sur la période précédente janvier 2012 – septembre 2018) et retenues pour l'analyse, elles identifiaient une consommation problématique d'antitussifs à base de codéine pour 88 % d'entre elles. S'ajoutent aux 32 notifications spontanées, 35 divers autres signalements pour lesquels le pic observé en 2019 correspond au signalement d'une vingtaine d'ordonnances suspectes non versées à l'enquête OSIAP par manque des critères d'inclusion à l'enquête.

Parmi les NotS concernant les antitussifs codéinés, la majorité des sujets qui mésusent ou sont dépendants sont des hommes. La diminution observée depuis 2017 se répercute sur l'ensemble des tranches d'âge, en particulier les 15 - 25 ans (réduction du nombre de NotS pour cette tranche d'âge par six entre 2017 et 2020). La présence de mineurs dans les cas signalés après 2017 est beaucoup plus rare que pour la précédente période étudiée (5 cas sur la période octobre 2018 – juin 2020 vs 18 sur la période janvier 2012 – septembre 2018).

Deux profils se distinguent parmi les consommateurs. Le premier se compose majoritairement d'hommes jeunes (15-25 ans) qui recherchent les effets récréatifs des produits. Le deuxième profil concerne des personnes de 40 à 60 ans, en recherche d'une autosubstitution. L'arrêté de 2017 pourrait avoir permis à ces derniers d'entrer dans un cadre de substitution davantage « protocolisé », avec un traitement de substitution aux opiacés reconnu et validé (proportion de mise sous TSO plus importante pour les cas signalés récents que pour les périodes précédentes).

Dans l'enquête OPPIDUM<sup>17</sup>, la proportion des sujets consommateurs d'antitussifs inclus connaît une forte réduction (0,25 % en 2016, contre 0,07 % en 2019). Ces sujets se répartissent entre les profils présentés précédemment.

L'enquête OSIAP<sup>18</sup> laisse apparaître deux profils distincts avant et après l'arrêté de 2017, avec une très forte augmentation du nombre d'OSIAP recensées (31 avant juillet 2017 contre presque 800 après cette date). Les sujets porteurs de ces ordonnances falsifiées sont de plus en plus jeunes (âge moyen passé

<sup>17</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>18</sup> Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

de 40,3 ans à 23,5 ans), davantage masculins (82,7% après juillet 2017 vs 51,6% avant) et peu connus des pharmacies (alors qu'ils l'étaient dans plus de la moitié des cas avant juillet 2017).

Depuis 2012, l'enquête DRAMES<sup>19</sup> a recensé 21 décès avec la codéine (exclusion faite des mentions associées de paracétamol), 29 avec la pholcodine, 7 avec la noscapine et aucun cas avec l'éthylmorphine. Les cas de pholcodine connaissent un « pic » en 2017 (n=10/29), possiblement parce que cette molécule est passée première en termes de chiffres de vente. Pour 13 cas sur 29, la pholcodine est la seule molécule impliquée dans le décès.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que les données de la littérature sont assez limitées sur l'aspect spécifique des antitussifs codéinés. Une remontée des notifications auprès du réseau français d'addictovigilance pendant le premier confinement de mars 2020 est à noter. Des publications sporadiques ont également été diffusées en Grande-Bretagne, et portent notamment sur la sensibilisation au repérage du mésusage récréatif des sirops codéinés chez les populations jeunes en situation précaire et l'automédication dans la prise en charge de syndromes de stress post-traumatique. Quelques pays africains soulignent également que les sirops codéinés sont de plus en plus utilisés par des populations jeunes, à visée récréative et pour améliorer les performances sociales. En Chine, plusieurs études ont exploré par imagerie cérébrale, chez des sujets dépendants aux sirops de codéine antitussifs, les conséquences neurobiologiques. Certaines mettent en évidence une activité gabaergique significative au niveau du cortex préfrontal, ou des corrélations entre les comportements impulsifs chez les sujets abuseurs d'antitussifs et certaines connexions neuronales.

En conclusion, l'analyse des NotS montre que le mésusage et les cas de dépendance persistent, avec un nombre de demandes de prise en charge faible (données OPPIDUM). Cependant, l'impact évident de l'arrêté de 2017 est la diminution de l'accès à ces produits, qui se traduit par une réduction des cas notifiés au réseau d'addictovigilance. Toutefois, un usage problématique à visée récréative apparaît davantage avec Euphon®, avec une augmentation des falsifications d'ordonnances, la spécialité étant auparavant en vente libre.

Nathalie RICHARD rappelle que la mesure prise en 2017 visait à répondre à un enjeu de santé publique majeur et se félicite qu'elle ait engendré un impact positif et obtenu des résultats dans la population jeune qui consommait les antitussifs concernés.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE indique avoir réalisé des entretiens avec des personnes qui avaient commencé l'automédication au Néo-Codion® dans les années 1970.

Nathalie RICHARD confirme que cette utilisation était très courante. Le problème soulevé en 2017 impactait également les personnes dépendantes à ce médicament et qui ne pouvaient plus se le procurer en raison des mesures prises pour protéger notamment les plus jeunes.

Marie-Madeleine GILANTON ajoute que le Néo-Codion® était également utilisé dans les années 1970 pour aider les enfants à dormir. Certains patients en souffrance demandent encore ce produit pour se soulager, même à faible dose.

Valérie GIBAJA précise que l'étude concernait initialement le Néo-Codion seul. Une présentation en 2012 faisait état d'une diminution des ventes et des cas signalés. Aucune mesure particulière n'avait été prise à cette époque, parce que les principaux consommateurs étaient d'anciens héroïnomanes qui s'autosubstituaient et ne se montraient plus agressifs pour l'obtention du Néo-codion. Une attention particulière était néanmoins portée aux plus jeunes pour s'assurer qu'ils ne mésusaient pas du Néo-codion.

Alexandra BOUCHER s'enquiert de la manière dont l'ANSM souhaite que la pholcodine soit abordée.

Nathalie FOUILHE propose d'intégrer systématiquement la consommation de pholcodine dans l'enquête DRAMES<sup>20</sup>, à compter de 2020, même si les critères d'inclusion précisent que seuls les cas d'abus doivent être considérés. Ils sont en effet rarement précisés.

<sup>19</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>20</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

Nathalie RICHARD suggère de recenser les décès liés à une intoxication à la pholcodine afin de disposer de ces données, et de décider ensuite de leur inclusion dans DRAMES.

Amélie DAVELUY s'interroge sur une éventuelle temporalité dans les décès liés à la pholcodine, et s'enquiert de la possibilité qu'ont les médecins de prescrire préférentiellement ces antitussifs aux sujets ayant des antécédents d'abus liés la codéine. La pholcodine est en effet parfois impliquée dans les cas DRAMES, associée à d'autres substances.

Cédric MOREAU observe que l'épidémie de la Covid-19 a entraîné des restrictions sur les antitussifs. Leurs impacts sur les usages et les indications de la pholcodine seront intéressants à étudier.

En outre, le médicament Biocalyptol® est souvent demandé par les patients, sans qu'ils aient connaissance du potentiel de dangerosité de la pholcodine qu'il comprend.

Laurent MICHEL confirme que la dépendance aux codéinés est ancienne. Les mesures prises ont permis de nommer la consommation de certains patients, et de leur faire accepter l'idée qu'ils nécessitaient une prise en charge ou un traitement de substitution.

Jean-Michel DELILE souscrit aux remarques précédentes. L'utilisation de la codéine était courante à une certaine époque. Toutefois, la réémergence d'abus chez les plus jeunes est inquiétante. Ces produits doivent donc être surveillés.

### Association codéine-paracétamol : résultats de l'enquête d'addictovigilance ; mesure de l'impact de l'arrêté du 12 juillet 2017

*Un document est diffusé en séance.*

*Samira DJEZZAR présente les résultats de l'enquête nationale sur les spécialités associant paracétamol et codéine (deuxième étude d'impact depuis l'arrêté de juillet 2017).*

L'étude sur les spécialités à base de paracétamol et de codéine (« PARACOD ») a commencé en 1994.

Une modification des comportements avec l'apparition de nouveaux usagers de plus en plus jeunes et surtout des adolescents ayant un engouement pour les antitussifs à base de substances opioïdes (dextrométhorphan puis codéine) à partir des années 2000 a été constaté par le réseau d'addictovigilance. Le phénomène du « Purple Drank » étendu en France chez les jeunes usagers et la déclaration de décès de mineurs entre 2016 et 2017 ont entraîné la mesure de prescription médicale obligatoire des spécialités à base de codéine, dextrométhorphan, noscapine et éthylmorphine.

La première étude d'impact, présentée en novembre 2018, permettait d'observer un remboursement stable des différentes spécialités, sans report apparent sur d'autres produits. En revanche, les ventes ont connu une chute plus ou moins importante (jusqu'à 51 %), sans retour à l'équilibre au premier semestre 2018. L'enquête rapportait également des problèmes de sevrages parfois brutaux.

La deuxième étude, présentée ce jour, porte sur le deuxième semestre 2018 et l'année 2019. La méthode adoptée est similaire à celle présentée précédemment.

Les données de remboursement laissent constater des chutes pour la plupart des spécialités entre 2016 et 2019, à hauteur de 9 % à 57 %. Les ventes des produits génériques connaissent une diminution à partir de 2014, et une légère remontée en 2019. De la même manière, toutes les spécialités princeps comptent une diminution, à l'exception d'une augmentation du Codoliprane® entre 2018 et 2019.

187 signalements ont été rapportés sur les 18 mois de l'étude correspondant à 109 cas d'addictovigilance (*versus* 110 sur la précédente période étudiée), 55 divers autres signaux (DivAS<sup>21</sup>), 17 cas de céphalées chroniques quotidiennes et 6 cas de mésusage.

Les cas rapportés montrent comme dans les enquêtes précédentes et avant la modification de la réglementation en 2017, une prédominance féminine avec un âge moyen de 37,6 ans. Il est observé une augmentation du nombre de prescriptions médicales et d'ordonnances falsifiées pour toutes les spécialités en raison de la chute des « ventes libres, sans ordonnance ».

---

<sup>21</sup> DIVERs Autres Signaux

Le Codoliprane® semblait privilégié dans la première étude d'impact, alors que la deuxième étude d'impact témoigne d'une prédominance du Dafalgan codéine®, avec une chute du Codoliprane® et des génériques.

Un focus a été réalisé sur les 19 cas recensés sur 109 impliquant un jeune de 15 - 25 ans. Une prédominance féminine est également observée. Les posologies signalées varient de 180 à 300 milligrammes par jour, pour des périodes de consommation de six mois à deux ans. Dans 10 cas, une pathologie justifiait un traitement antalgique. Sept cas de surdosage sont à noter, dont un cas imputant une autre spécialité (Actiskenan® dans un but non précisé). 58 % de cette population utilisent le Dafalgan codéine®.

Entre 2016 et 2018, 9 décès citant la codéine sont recensés dans DRAMES<sup>22</sup>, en association à d'autres molécules, dont un autre opioïdes dans 5 cas. Dans l'enquête DTA<sup>23</sup>, 25 décès liés à la codéine ont été signalés. La nouvelle réglementation ne semble pas faire chuter le nombre de décès.

L'enquête OSIAP<sup>24</sup> montre une diminution du nombre d'ordonnances falsifiées en 2019, mais la proportion demeure supérieure à celle observée en 2017. Elles concernent principalement le Dafalgan codéine®, puis le Klipal® et le Dafalgan.

L'enquête OPPIDUM<sup>25</sup> 2018 - 2019 indique une chute du nombre de cas, avec 25 cas en 2018 contre 16 cas en 2019, un âge moyen de 42 ans et une répartition égale entre hommes et femmes. Le Dafalgan est cité en premier lieu en 2019, alors que le Codoliprane® était principalement mentionné en 2018.

En ce qui concerne les 55 DIVAS, 20 signalements en provenance de pharmacies de l'océan Indien concernent un nomadisme pharmaceutique et médical, et la présentation d'ordonnances falsifiées. Un vol de colis contenant des spécialités de paracétamol associé à la codéine a également été rapporté en 2019 en Île-de-France.

Par ailleurs, 285 appels concernant les produits codéinés ont été reçus par Drogues Info Service entre le deuxième semestre 2018 et la fin d'année 2019 (dont 28 concernaient des mineurs), après un pic observé en juillet 2017 lors du changement de réglementation. Les spécialités à base de paracétamol codéiné représentent 14,7 % (n=42). Sept/285 cas de *Purple Drank* ont été identifiés sans précision sur la spécialité utilisée. 32 cas ont conduit à une prise en charge par traitement de substitution (11 cas avec la buprénorphine, 4 avec la méthadone et 4 avec du tramadol, ou diverses autres substances comme l'alcool, les opioïdes ou le cannabis).

Ainsi, les données semblent rassurantes, malgré l'augmentation du nombre des notifications spontanées. Elles sont à mettre en perspectives avec les autres enquêtes portant sur les antitussifs, et à compléter avec les données de 2020 pour harmoniser les périodes d'études. La surveillance et la vigilance doivent être maintenues pour les autres produits à base de codéine. Une communication pourrait alors être diffusée.

Nathalie RICHARD remarque que la communication au sujet de ces médicaments et de l'impact de l'arrêté 2017 pourrait être réalisée dès à présent.

En outre, ces médicaments ont vocation à demeurer constamment surveillés.

Charlotte PION précise que la mise à jour de l'enquête d'addictovigilance sur la prométhazine en association avec la codéine<sup>26</sup> compléterait les présentes études.

Maryse LAPEYRE-MESTRE suggère également de mettre à jour l'enquête d'addictovigilance concernant le dextrométhorphan pour compléter l'ensemble des antitussifs.

Valérie GIBAJA confirme que cela permettrait de disposer d'un panorama des substances mésusées par les plus jeunes. Le nombre de signalements et de cas déclarés sur les antitussifs diminue, au contraire des OSIAP pour lesquels les profils ont fortement changé.

<sup>22</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>23</sup> Décès Toxiques par Antalgiques

<sup>24</sup> Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

<sup>25</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>26</sup> Note post-réunion : enquête « purple drank », association prométhazine ou un autre antihistaminique avec de la codéine

Marie DEBRUS remarque que la mesure d'impact porte uniquement sur le détournement de ces médicaments. Cependant, les personnes qui en consommaient pour ressentir certains effets utilisent certainement d'autres substances pour les retrouver.

Nathalie RICHARD observe que la problématique soulevée en 2017 concernait l'utilisation de médicaments particulièrement faciles d'accès en pharmacie, ce qui potentiellement pouvait augmenter leur consommation.

Samira DJEZZAR ajoute que ces mesures répondaient également à la demande forte des pharmaciens pour limiter la vente de ces produits en libre accès.

Nathalie RICHARD confirme qu'il était alors urgent d'agir afin de limiter leur accès, dans un contexte où des décès étaient survenus chez des adolescents. Toutefois, des reports sur d'autres produits sont effectivement envisageables et surveillés par l'ANSM et le réseau d'addictovigilance.

Cédric MOREAU s'enquiert des conséquences constatées des mesures prises fin 2019 sur les dérivés opiacés, notamment sur les éventuels reports ou disparitions de certains produits (kratom...).

Nathalie RICHARD estime que le suivi des mesures pour limitant les détournements d'usage et leurs impacts doit constituer un principe de l'agence.

Laure COPEL observe que les professionnels de santé ont également limité le recours aux produits codéinés et au tramadol dans le cadre de leur bon usage. En effet, ceux-ci semblent mal tolérés, en particulier chez les personnes âgées.

Nathalie RICHARD le confirme.

*La séance est levée à 16 heures 20.*