

Direction de la Surveillance

Personne en charge : Nathalie RICHARD

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°9

Jeudi 09 décembre 2021

13h30 à 16h45 en visioconférence

Membres présents

Professionnels de santé :

M AUTHIER Nicolas
Mme DEBRUS Marie
M DE HARO Luc
M DELILE Jean-Michel
Mme MAUGEZ Marianne
M MICHEL Laurent
M MOREAU Cédric

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie

Associations :

Mme GILANTON Marie-Madeleine

CEIP-A Titulaires :

Mme GIBAJA Valérie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse
Mme MICALLEF-ROLL Joëlle
Mme PEYRIERE Hélène
Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline

CEIP-A Suppléants :

Mme DEHEUL Sylvie

Membres excusés

Mme ALARÇON Frédérique
Mme COPEL Laure
Mme DAVELUY Amélie
M OLIVET Fabrice

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Mme RICHARD Nathalie

Participants de l'ANSM

Mme MOUNIER Céline (Directrice Surveillance)



Mme ALLIEZ Emilie
M CUENOT François
Mme DEGUINES Catherine
Mme DIAZ Laurine
M DOYEN Emmanuel
Mme ESTRELLA Patricia
Mme PION Charlotte
Mme TADDEI Cécile

Autres intervenants

Mme GUERLAIS Marylène (CEIP-A Nantes) pour les sujets zopiclone, zolpidem, protoxyde d'azote

Codexa rédactrice

Mme CORRAL Anne-Claire

La séance est ouverte à 13 heures 35.

I. Introduction

Nathalie RICHARD ouvre la séance et remercie les participants de leur présence.

Il est procédé à l'appel.

Conflits d'intérêts

Charlotte PION indique que l'analyse des déclarations publiques d'intérêts n'a pas identifié de conflits d'intérêts.

Adoption du compte-rendu du CSP PSA du 7 octobre 2021

Nathalie RICHARD précise que l'adoption du compte-rendu se fera par voie électronique jusqu'au 17 décembre. Les non-réponses tiendront lieu d'abstention.

Adoption de l'ordre du jour

Nathalie RICHARD présente l'ordre du jour.

L'ordre du jour est approuvé.

II. Retour d'informations

Avancement de l'expérimentation sur le cannabis médical

Nathalie RICHARD indique que le millième patient a été inclus dans l'expérimentation. À ce titre, des communications ont été réalisées, notamment une interview de Laure COPEL pour les soins palliatifs. À l'occasion de l'inclusion du millième patient, une actualisation des centres de référence volontaires a été publiée.

A ce jour, 1 046 patients sont inclus dans l'expérimentation. 243 structures de référence y sont engagées. En termes de formation et d'implication des professionnels de santé, plus de 500 médecins de structure de référence sont inscrits et plus de 400 sont formés. La dynamique d'inclusion des pharmaciens d'officines est également positive, 300 pharmaciens sont formés. En revanche, le nombre de médecins généralistes prenant le relai des centres reste toujours assez faible. 18 % des patients ont désigné un médecin généraliste et la moitié un pharmacien d'officine.

Sur le territoire national, des structures sont plus actives dans certaines régions. En effet, certaines régions ne sont pas encore couvertes. Peu de médecins généralistes sont représentés dans l'expérimentation.

Les conditions de l'expérimentation sont modifiées au fil de l'eau de sorte que les remarques et propositions qui remontent des professionnels et patients soient prises en compte et permettent d'améliorer les conditions de l'expérimentation. Par ailleurs, les quotas par indication et par médecin ont été supprimés afin de favoriser l'inclusion de plus de patients par les médecins qui le souhaitent. Le registre de suivi a été modifié et la formation en ligne a été allégée. Le quizz final permettant de valider la formation pour les professionnels de santé a été simplifié également. Le registre de suivi a été modifié le 7 décembre dernier pour favoriser la déclaration de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Ainsi, un champ libre a été ajouté de sorte que les effets indésirables puissent être décrits. Les critères d'inclusion en soins palliatifs ont été modifiés : l'ANSM a souhaité permettre l'inclusion des patients dans le cadre de situations palliatives avancées avec accord de l'oncologue. Il est donc désormais possible d'inclure des patients en situations palliatives avancées, avec une chimiothérapie. Par ailleurs, l'ANSM est en train d'examiner les critères d'inclusion pour la cancérologie. Un groupe d'experts pharmacologues a été nommé afin d'évaluer plus précisément les interactions entre cannabis et anti-

cancéreux afin de préciser pour quels anticancéreux une association avec le cannabis est possible ou non. Les résultats seront rendus en fin d'année 2021.

Pour l'avenir, l'ANSM est en train de préparer l'évaluation de l'expérimentation. Un rapport devra être rendu au gouvernement six mois avant la fin de l'expérimentation. Concernant l'évaluation des effets indésirables et d'addictovigilance, un comité mixte va être créé et regroupera des membres du comité PSA (Psychotropes, stupéfiants et addictions) et des membres du Comité Surveillance et pharmacovigilance, formation restreinte Expertise.

Enfin, le comité scientifique temporaire de suivi de l'expérimentation va commencer à réaliser des auditions pour réévaluer les indications du cannabis médical, dans le cadre de la généralisation potentielle de cannabis thérapeutique. Par contre, les indications de

Jean-Michel DELILE signale que le CBD aurait été classé comme stupéfiant, ce qui alourdit les protocoles. Il y aurait quelque incongruité à classer le CBD dans les stupéfiants et à fermer des études scientifiques alors qu'on envisage d'élargir le cannabis médical à d'autres indications.

Nathalie RICHARD indique que la réglementation devrait évoluer sur ce point, l'ANSM est en train de traiter le sujet. En revanche, la réglementation actuelle s'appliquant, le CBD issu de la plante de cannabis est en effet classé stupéfiant. Cela est un constat.

Dans l'expérimentation aujourd'hui, les douleurs neuropathiques sont l'indication la plus représentée, suivie de la sclérose en plaque et de l'épilepsie. Les autres indications sont moins représentées actuellement pour le cannabis médical.

Joëlle MICALLEF demande des précisions sur les critères d'évaluation de l'expérimentation, et sur quel seuil ou quel *cut-off* il sera regardé si l'expérimentation est favorable ou non.

Nathalie RICHARD rappelle que l'évaluation du bénéfice/risque du cannabis médical n'est pas l'objectif de l'expérimentation, même si des données cliniques sont recueillies pour les patients y étant inclus. Le premier objectif est d'évaluer le circuit d'accès au cannabis médical. L'ANSM est en train de déterminer le périmètre de l'évaluation et les données évaluées seront issues du registre de suivi, des données de pharmacovigilance et d'addictovigilance, mais également à partir d'une enquête sur le ressenti des patients. Les points forts et faibles pour l'accès des patients au cannabis médical seront identifiés. Mais encore une fois, l'objectif de l'expérimentation n'est pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque du cannabis médical.

Cédric MOREAU demande si un médecin intéressé par le projet a la possibilité de se faire connaître et d'être inscrit sur une liste, pour devenir relai d'un centre pour des patients.

Nathalie RICHARD rappelle qu'il est inscrit dans le décret du 7 octobre 2020 que seuls les centres de référence volontaires peuvent initier un traitement. Le médecin doit être désigné par son patient pour rentrer dans l'expérimentation. Pour favoriser l'inclusion des médecins généralistes, il avait été envisagé de publier la liste des médecins qui étaient inscrits dans l'expérimentation. Cette piste peut être envisagée et les membres seront informés sur ce point.

Maryse LAPEYRE-MESTRE trouve que l'expérimentation reste marquée par une inégalité géographique assez frappante. Les départements qui n'étaient pas grisés sont ceux dans lesquels il n'y a pas de CHU ou de grands centres.

Nathalie RICHARD précise que lorsque les centres de référence volontaires ont été mis en place, le but était d'avoir une répartition géographique homogène. Cette répartition l'est en théorie, mais certains centres n'incluent pas encore de patients.

Maryse LAPEYRE-MESTRE pense qu'il conviendra de regarder quels sont les obstacles à l'inclusion dans certaines régions.

Mado GILANTON n'est pas d'accord pour faire l'analyse département par département. La situation est très « médecin-dépendante ». Dans certaines régions, il n'y a pas de CHU, mais des centres de la

douleur sont particulièrement impliqués et ne sont basés que sur un seul médecin. La question relève surtout d'une plus grande facilité à avoir une relation avec un médecin qui n'est pas dans un CHU. Par ailleurs, certains patients subissent une « double peine », le médecin ne reconnaît pas leur douleur et estime que le cannabis est inutile. Ces patients sont demandeurs de généralistes vers lesquels ils pourraient se tourner. La liste des médecins généralistes aurait donc été intéressante. Concernant la spasticité douloureuse, les équipes des centres de rééducation fonctionnelle sont surchargées de travail avec la crise Covid et n'ont pas le temps d'inclure les patients.

Nathalie RICHARD fait à nouveau le constat que la crise Covid a des conséquences sur l'expérimentation du cannabis médical.

III. Dossiers thématiques

a. Alprazolam

Données d'addictovigilance

Nathalie RICHARD accueille Hélène PEYRIERE (CEIP-A¹ Montpellier) pour présenter les données concernant l'usage détourné, l'abus et la dépendance liés à l'alprazolam.

Hélène PEYRIERE rappelle que l'alprazolam, générique du Xanax®, est une benzodiazépine anxiolytique, dont l'indication est le traitement symptomatique des manifestations anxieuses et/ou invalidantes et la prévention du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. Cette benzodiazépine a une absorption rapide (Tmax 0,5-2h), une demi-vie courte (8-16h), et un métabolite peu actif. Sa puissance pharmacologique est supérieure à celle du diazépam (0,5 mg d'alprazolam est équivalent à 10 mg de diazépam).

Une évaluation du potentiel d'abus avait été réalisée pour ce médicament en 2011, sur la période 2001-2010 qui avait conclu à un mésusage et/ou un abus de la part de sujets avec antécédents de toxicomanie, en association de l'alcool ou des TSO, et chez des sujets plus âgés, avec des comorbidités psychiatriques, consommateurs d'autres hypnotiques. L'alprazolam était également présent dans les outils épidémiologiques des centres d'addictovigilance.

En 2019, l'ANSM avait demandé que soit réalisée une analyse suite à un potentiel signal sur l'augmentation du risque d'abus identifié par le laboratoire Pfizer. L'équipe n'avait alors identifié aucun signal particulier.

La crise liée au Covid-19 est arrivée et le réseau d'addictovigilance a fait remonter des signalements marquants concernant les benzodiazépines, avec notamment l'alprazolam. Il a donc été décidé d'évaluer les données plus récentes d'addictovigilance concernant l'alprazolam, mais aussi celles concernant le diazépam et l'oxazépam qui seront a priori présentées lors d'un prochain CSP PSA².

Ainsi, l'analyse des données d'exposition et des données du réseau des centres d'addictovigilance (notifications spontanées, outils épidémiologiques OPPIDUM, OSIAP, DRAMES, DTA et Soumission Chimique) a été réalisée sur la période allant du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2020, avec un focus sur 2020. Une analyse des données publiées a été associée.

L'alprazolam est une des benzodiazépines les plus prescrites. Les chiffres de vente envoyés par l'ANSM montrent que l'alprazolam est toujours devant les deux autres benzodiazépines que ce soit en officine ou à l'hôpital. Les données de prévalence montrent une prévalence d'usage au-dessus de 45/1000 habitants, nettement supérieure aux deux autres benzodiazépines.

Concernant les données d'addictovigilance rapportées par le réseau, sur la période allant du 01/01/2011 au 31/12/2020, 675 notifications spontanées ont été analysées. Le pourcentage de notifications

¹ Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

² Comité Scientifique Permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions

concernant l'alprazolam rapporté au total des notifications rapportées, se situe entre 1 et 2 %. Il ressort des données que 51 % des consommateurs sont des femmes, avec un âge médian de 39 ans. La tranche d'âge la plus représentée est 30-49 ans (51%). 61 % des cas rapportés sont graves. Les antécédents d'abus représentent 40 % des notifications (alcool et opioïdes principalement). Les antécédents de maladies psychiques représentent 46,9 %. Le nomadisme médical ou pharmaceutique est le mode d'obtention pour 35 % des cas et les ordonnances falsifiées dans 44 cas. L'alprazolam est principalement utilisé par voie orale.

Les effets recherchés sont une amplification de l'effet thérapeutique, un effet récréatif, le traitement des signes de manque liés à d'autres consommations ou la « descente » liée à la consommation de drogue type cocaïne. Dans d'autres cas, il s'agit de prendre en charge un mal-être, d'arrêter de penser, etc. 32 cas ont été recensés chez des mineurs, dont 30 (93,75%) après 2018.

Dans 53,9 %, le produit est associé à une autre benzodiazépine. Il est consommé avec de l'alcool dans 26 % des cas et avec des opioïdes dans 26,5 % des cas. Depuis 2018, l'association concomitante avec des opioïdes est en légère augmentation. Les principaux opioïdes associés sont la codéine, la méthadone, le tramadol et l'héroïne. 21,8 % des sujets ont été hospitalisés pour sevrage, et l'alcool était associé dans 55 cas.

Concernant les outils épidémiologiques d'addictovigilance, les résultats de toutes les études montrent que l'alprazolam est très présent.

Dans l'enquête OPPIDUM³, l'enquête 2020 montre que l'alprazolam devient la troisième benzodiazépine ou apparentée citée derrière le diazépam et l'oxazépam. Les usagers sont principalement des hommes (66 %), avec une moyenne d'âge d'environ 39 ans. Une augmentation des citations est enregistrée depuis 2016 et l'alprazolam est en deuxième position sur les critères de dépendance. Il y a plus de sujets de moins de 26 ans et moins de sujets avec une activité professionnelle, donc des sujets dans une situation peut-être plus précaire.

Concernant les données de l'enquête OSIAP⁴, l'alprazolam en 2020 est la première benzodiazépine citée dans l'enquête avec un taux de citation de 7,8 %. Sur l'ensemble des médicaments, l'alprazolam devient le 5^e médicament cité dans l'enquête. Les hommes présentant des ordonnances falsifiées sont en augmentation. On note par ailleurs une diminution importante de l'âge des personnes qui présentent des ordonnances falsifiées (30,8 ans en 2020 *versus* 37,8 ans en 2019 et 35,2 ans en 2018). Une augmentation de l'association avec des opioïdes prescrits est également observée depuis 2019.

Dans les données de l'enquête Soumission chimique 2019, l'alprazolam est la première benzodiazépine citée. Entre 2011 et 2019, 33 cas de soumission chimique ont été recensés, dont 10 concernant des enfants de moins de 15 ans. Chez les sujets de plus de 15 ans, la médiane d'âge est de 24-25 ans. L'alprazolam était la seule substance impliquée dans 14/33 cas.

Dans les données de l'enquête DRAMES⁵, 13 cas de décès impliquant l'alprazolam ont été recensés sur la période 2016-2018. Les sujets sont essentiellement des hommes (72% décès directs). La moyenne d'âge est de 35 ans. Des opioïdes sont associés dans 10 décès directs sur 11.

Dans l'enquête DTA⁶, 6 cas de décès ont été recensés sur la période 2016-2018, dont 4 en 2018. Dans les 4 décès directement liés à la substance, trois suicides ont été enregistrés. Les consommateurs sont majoritairement des hommes (83 %) avec une moyenne d'âge de 45 ans, plus élevée que dans DRAMES.

Par ailleurs, le rapporteur a également analysé les données de la base mondiale de Pharmacovigilance (VigibaseTM) qui a permis de recenser plus de 8 000 rapports. Les principaux pays ayant déclaré des cas d'abus sont les États-Unis, l'Italie puis la France avec 556 cas. En France, 48 % des cas sont des femmes, et 63 % des cas sont graves.

³ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

⁴ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁵ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

⁶ Décès Toxiques par Antalgiques

L'analyse de disproportionnalité (calcul du *reporting odds ratio* ROR >1) a été calculée et est légèrement significative pour les items dépendance, mésusage et abus. Concernant les consommations associées, l'association avec le cannabis ressort, avec une tendance à la diminution avec l'âge, ainsi que l'alcool et la cocaïne. En France, 27 % des associations concernent des opioïdes.

En résumé, le rapporteur conclut qu'à la lumière de ces éléments, un signal d'abus est mis en évidence. L'alprazolam est présent dans tous les outils des CEIP-A (enquêtes annuelles) et augmente en termes d'incidence et de prévalence. Cette benzodiazépine est très prescrite et facilement accessible. Dans la littérature, son potentiel d'abus est supérieur aux autres benzodiazépines en raison de ses propriétés pharmacocinétiques. Certaines études évoquent un syndrome plus sévère après une période d'usage courte. Il semblerait que l'association alprazolam / opioïdes soit à prendre en compte et l'alprazolam serait plus associé aux décès par overdose aux opioïdes.

Dans ce cadre, il semble pertinent d'attendre les résultats des évaluations menées pour les autres benzodiazépines, de réfléchir à une communication globale pour préciser le risque de dépendance, rappeler les règles de prescriptions et le risque avec la consommation d'alcool et réactualiser le rapport benzodiazépine. Il conviendrait par ailleurs dresser un état des lieux dans un an pour observer ce qu'il se passe au niveau des outils et surveiller la falsification d'ordonnance et les risques liés à l'association alprazolam / opioïdes.

Maryse LAPEYRE-MESTRE pense qu'il faudrait en effet refaire une mise à jour de l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, sans oublier qu'en Grande-Bretagne, il y a une augmentation assez marquée et préoccupante des décès impliquant les benzodiazépines.

Nathalie RICHARD indique que les benzodiazépines sont toujours très suivies par l'ANSM et le dernier rapport sur l'état des lieux de la consommation en France publié en février 2019 devra bien sûr être réactualisé. Il est nécessaire que l'ensemble de la classe soit examiné de façon globale. Un plan d'action benzodiazépines avait fait l'objet d'échanges avec l'ANSM, la HAS⁷ et l'assurance maladie. Des actions ont été menées par l'assurance Maladie notamment sur l'intéressement des médecins à la diminution de la prescription des benzodiazépines (ROSP/Rémunération sur Objectifs de Santé Publique). Mais sur le versant abus, dépendance et addictovigilance, des signaux particuliers ressortent sur certaines benzodiazépines. Il faut traiter le sujet des benzodiazépines et les problématiques spécifiques comme celle qui est présentée ce jour.

Laurent MICHEL pense que la discussion doit porter sur les règles de prescription et les bonnes pratiques.

Maryse LAPEYRE-MESTRE pense qu'il faudrait mettre en avant le fait que tout n'a pas été réglé pour ces médicaments, notamment avec les modifications sur les règles de prescriptions.

Nathalie RICHARD indique que le sujet doit être pris dans sa globalité et les mesures réglementaires qui ont été prises ne règlent en effet pas tous les problèmes.

Mado GILANTON signale que les patients sont demandeurs de produits contre l'anxiété. Le problème des benzodiazépines n'a pas été réglé, car le problème de l'anxiété de base n'a pas été réglé. Des personnes se sont reportées sur le diazépam ou le valium lorsque le Myolastan® (tétrazépam) a été retiré du marché. La notion est celle de prendre « un petit Xanax® » alors qu'il faudrait, pour certains patients, la prescription d'un antidépresseur.

Hélène PEYRIERE suggère qu'il existe peut-être moins de réévaluation du besoin. Or, le phénomène de tolérance nécessite une augmentation des doses et cela peut faire le lit du mésusage.

Jean-Michel DELILE signale qu'un effort de pédagogie est aussi à faire, en indiquant aux patients qu'il existe des alternatives médicamenteuses aux benzodiazépines, concernant le Xanax® en particulier qui occupe une place particulière. Les patients demandent explicitement du Xanax® avec une difficulté

⁷ Haute Autorité de Santé

à imaginer qu'une autre benzodiazépine pourrait être équivalente. Il faut donc surveiller les benzodiazépines en général et le Xanax® en particulier.

Marie DEBRUS rejoint les propos de Madame GILANTON et Monsieur DELILE. Il est plus difficile de faire part du fait qu'on soit sous antidépresseur que de prendre des benzodiazépines qui ont un niveau d'acceptabilité important.

Luc DE HARO signale en revanche que le Xanax® est la benzodiazépine la moins difficile « à gérer » par les centres anti-poison lors d'intoxication. En cas d'intoxication pédiatrique par exemple, il pose moins de problèmes que le Lexomil® (bromazépam).

Nathalie RICHARD assure que ces éléments seront rediscutés dans un cadre plus global et notamment lors de la reprise du plan d'action sur les benzodiazépines. Et que par ailleurs, les données d'addictovigilance de l'oxazépam et du diazépam seront présentées lors de la prochaine séance du CSP PSA le 3 février prochain.

b. Zolpidem - Zopiclone

Rappel

Les données concernant le zolpidem portent sur la période allant du 1er septembre 2018 au 31 décembre 2020. Celles concernant la zopiclone portent sur la période allant du 1er juillet 2019 au 31 décembre 2020.

Caroline VIGNEAU (CEIP-A de Nantes) présente ce bilan qui a notamment pour objectif de mesurer le signal d'addictovigilance actuel des 2 molécules mais également l'impact de la mesure réglementaire (ordonnance sécurisée obligatoire pour le zolpidem) prise par arrêté du 7 janvier 2017.

Elle rappelle que depuis le début du suivi, les deux molécules zolpidem et zopiclone, qui sont deux inducteurs de sommeil, se sont montrées différentes en termes de consommation et de conséquences pour la santé.

Dès la première enquête d'addictovigilance, (données 1993 – 2002), deux populations de sujets présentant des consommations problématiques de zolpidem avaient été mises en évidence. Une population l'utilisait pour « se sentir bien », avec notamment une utilisation dans la journée et des doses très élevées. La seconde population l'utilisait à finalité hypnotique, avec des prises répétées de comprimés pendant la nuit du fait de la demi-vie courte du produit. Les enquêtes suivantes ont confirmé ces données avec ces 2 populations distinctes.

En parallèle des études ont été menées par le CEIP de Nantes afin de comparer le zolpidem et la zopiclone, une à partir des notifications d'addictovigilance (Rousselet, 2017) et une à partir des bases de remboursement de l'assurance maladie (Victorri-Vigneau, 2013). Les résultats de ces deux études soulignaient encore la différence entre les deux molécules et le profil particulier du zolpidem.

Les résultats de ce suivi concernant le zolpidem ont conduit par arrêté du 7 janvier 2017 à rendre la prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée.

Concernant la zopiclone, les problèmes identifiés étaient identiques à ceux rencontrés avec l'usage des benzodiazépines. La recherche d'un effet anxiolytique a été rapportée dans les détournements d'usage. Les cas de dépendance n'ont jamais atteint la gravité des cas retrouvés pour le zolpidem, notamment en termes de détournement de la voie d'administration, de doses utilisées, d'effets recherchés autre qu'hypnotique. L'analyse des données après le changement réglementaire (données novembre 2017 – juin 2019) a montré un report prévisible d'une certaine proportion de patients vers la zopiclone, première molécule de report, mais une relative stabilité des données d'addictovigilance et des cas toujours moins fréquents et moins sévères que ceux rapportés avec le zolpidem.

Impact de la modification des CPD⁸ du zolpidem et données d'addictovigilance

L'objectif des mises à jour des enquêtes sur le zolpidem et la zopiclone est d'analyser les différentes données d'addictovigilance actuelles et de mettre en évidence l'impact éventuel du changement de réglementation applicable depuis avril 2017.

Les ventes de zolpidem et zopiclone sont en ville pour plus de 90% ; les ventes aux hôpitaux représentent une faible proportion. Le nombre de comprimés de zopiclone vendus est aujourd'hui deux fois supérieur au nombre de comprimés de zolpidem vendus, ce qui est une inversion par rapport ce qui était observé en 2016.

Entre 2016 et 2018, une diminution de 54 % des ventes pour le zolpidem est observée. Sur les 2 périodes suivantes, 2018-2019 et 2019-2020, des diminutions sont observées dans une moindre mesure (respectivement -11% et -7%). Pour la zopiclone tous dosages confondus, une augmentation de 19% est enregistrée entre 2016 et 2018, puis une diminution régulière au fur et à mesure du temps est observée (de 1 à 2% par an jusqu'en 2020). Néanmoins d'un point de vue qualitatif, depuis 2018 les ventes de zopiclone 7.5 mg diminuent contrairement à celle de zopiclone 3,75 mg qui sont en augmentation continue. Compte tenu de la répartition des ventes entre les dosages 7.5 et 3.75, la tendance globale est une baisse, mais la vigilance s'impose concernant ce report.

Si on prend en compte les données de vente de la zopiclone et du zolpidem ensemble, on observe une diminution de l'exposition aux « Z drugs » depuis la mesure réglementaire.

Dans les signalements rapportés aux réseaux d'addictovigilance, DIVAS (Divers autres signaux) et NotS (notifications spontanées), il ressort un important mode d'obtention non conforme.

Au niveau quantitatif, en ce qui concerne le zolpidem : 168 notifications circonstanciées ont été rapportées sur la période étudiée de 28 mois (du 1er septembre 2018 au 31 décembre 2020). En ce qui concerne la zopiclone, 79 notifications circonstanciées ont été rapportées sur la période étudiée de 18 mois (du 1er juillet 2019 au 31 décembre 2020). En moyenne, pour le zolpidem, 10,9 cas (NotS+DivAS) ont été recensés par mois *versus* 14,2 dans le précédent bilan. Pour la zopiclone, 10,6 cas (NotS+DivAS) ont été recensés par mois *versus* 7,9 dans le précédent bilan.

La zopiclone est deux fois plus vendue aujourd'hui que le zolpidem et en moyenne, en valeur absolue, le nombre de signalements mensuels est le même pour les deux molécules.

Au niveau de l'analyse qualitative, parmi les notifications spontanées circonstanciées, le sexe ratio est à peu près le même et les moyennes d'âge également (environ 43 ans) pour les deux médicaments. La problématique de mésusage est plus fréquente pour le zolpidem (54,7%) que pour la zopiclone (40,5%), avec un effet recherché autre qu'hypnotique et un détournement de la voie d'administration plus fréquent que pour la zopiclone. Les doses moyennes par jour en nombre de comprimés sont de 4,3 comprimés pour la zopiclone *versus* 15 pour le zolpidem. Les modes d'obtention non conformes sont, pour les 2 molécules, le nomadisme (en baisse pour la zopiclone) et la falsification d'ordonnance (en diminution pour le zolpidem). Le problème majeur rapporté avec la zopiclone est la surconsommation plus fréquente (59,5%) que pour le zolpidem (50,6%) même si les doses consommées restent inférieures à celles du zolpidem.

Dans les données de l'enquête OSIAP⁹ 2020, le zolpidem se positionne en 7^e place. La zopiclone est relativement stable, voire rétrograde en 2020 (9^{ème} place).

Dans l'enquête DRAMES¹⁰, le zolpidem n'est impliqué dans aucun décès. Il l'est en revanche en association dans 4 décès de l'enquête DTA¹¹. La zopiclone est impliquée dans 4 décès dans les DRAMES et dans 7 décès dans DTA, en association avec des opioïdes dans les 2 enquêtes. Dans

⁸ Conditions de prescription et de délivrance

⁹ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

¹⁰ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

¹¹ Décès Toxiques par Antalgiques

l'enquête OPPIDUM¹², le nombre de consommateurs de zolpidem est en baisse. En revanche, la proportion de doses supérieures à deux fois l'AMM¹³ est la plus élevée pour le zolpidem parmi les BZD retrouvées. Pour la zopiclone, les données sont relativement stables.

Dans l'analyse de la littérature, sur 2016-2021, les articles concernant le zolpidem sont plus nombreux que ceux concernant la zopiclone, quelle que soit la requête. On note plusieurs utilisations hors AMM pour le zolpidem (douleur postopératoire et dans la prise en charge de la dépression notamment). Il est également utilisé comme comparateur dans les essais des médicaments antagonistes des récepteurs aux orexines. Concernant la zopiclone, des études globales de surprescription, polyprescription, abus... des benzodiazépines en général sont retrouvées, mais peu pour la zopiclone en particulier. L'implication dans la mortalité par intoxication médicamenteuse volontaire semble davantage mentionnée avec la zopiclone.

Dans les données transmises par les laboratoires, le nombre de cas est faible après exclusion des doublons ; il est en baisse pour le zolpidem.

Dans *clinical trials*, on retrouve des études dans des populations particulières, des études de comparaison de forme, des études pharmacocinétiques ainsi que des indications particulières pour le zolpidem.

En ce qui concerne l'étude ZORRO¹⁴, elle visait à développer une méthode de mesure d'impact du changement de réglementation concernant la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem rendue obligatoire par la publication d'un arrêté en janvier 2017. La méthode utilisée impliquait les outils épidémiologiques à partir des bases de données de l'assurance maladie et une approche clinique, directement dirigée à l'aide de questionnaires vers les consommateurs et vers les prescripteurs ayant pour objectif de répondre à trois questions :

1/ En termes d'impact sur le nombre de consommateurs étudié sur les bases de remboursement, la prévalence de la délivrance de zolpidem est divisée par deux et l'incidence plus que par deux après la mesure réglementaire. Il y a quatre fois plus d'arrêts que d'introduction du zolpidem après la mesure. La prévalence de la délivrance de zolpidem est plus élevée chez les sujets de plus de 65 ans que chez les sujets de moins de 65 ans. La diminution de la consommation est plus importante chez les sujets plus jeunes que chez les sujets de plus de 65 ans. En revanche, lorsqu'on considère les sujets consommateurs chroniques, la diminution est la même quelle que soit la classe d'âge.

2/ En termes d'impact sur le type de consommation étudié sur les bases de remboursement, après la mesure, on constate globalement un meilleur usage et moins de mésusage. Si on considère les patients ayant au moins deux délivrances avant puis après la mesure, une analyse en classe latente retrouve les mêmes profils de consommation mais la prévalence est presque divisée par deux.

Concernant l'impact évalué par l'approche clinique sur les patients et usagers, des patients et usagers identifiés comme étant à risque de consommation problématique de zolpidem ont été inclus respectivement en médecine générale, et en CSAPA¹⁵/CAARUD¹⁶. Dans l'analyse des données de ces sujets, un consommateur a été évalué problématique s'il était en surconsommation, et/ou s'il utilisait un moyen frauduleux pour obtenir son zolpidem, et/ou s'il recherchait d'autres effets qu'hypnotique et/ou si la voie d'administration était autre que orale.

Avant la mesure, il y avait beaucoup plus de consommateurs problématiques en CSAPA/CAARUD (74%) qu'en médecine générale (25%). Par ailleurs, en médecine générale, les caractéristiques de consommation problématiques sont une surconsommation, suivie du moyen frauduleux d'obtention du médicament. En CSAPA/CAARUD, la surconsommation est quasi-systématique, les moyens frauduleux sont majoritaires et on retrouve 42% de voies d'administration autres qu'orale. La diminution de la prévalence des consommateurs problématiques est plus importante en CSAPA/CAARUD après la mesure qu'en médecine générale. Les sujets qui restent problématiques en MG sont ceux qui avaient moins fréquemment le critère de détournement du mode d'obtention avant le changement réglementaire.

¹² Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

¹³ Autorisation de Mise sur le Marché

¹⁴ Zolpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances. Etude portée par le CEIP-A de Nantes et financée par l'ANSM

¹⁵ Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

¹⁶ Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

3/ Concernant l'impact sur la consommation d'autres molécules sédatives : en terme de prescription, les médecins interrogés, qui ont perçu la réglementation comme une aide uniquement, ont nettement moins prescrit de zolpidem après la mesure contrairement à ceux ayant perçu la réglementation comme une difficulté uniquement (groupe ayant moins réduit les posologies ou moins arrêté les prescriptions comprenant le plus de médecins ayant plus de 30 ans d'expérience). Cette étude montre l'importance de la perception des mesures dans leur impact.

En termes de trajectoires de consommations étudiées sur les bases de remboursement jusqu'à deux ans après la publication du décret, il ressort chez les utilisateurs chroniques quatre types de trajectoires. Le premier groupe a continué le zolpidem (40%), le second a arrêté sans consommation d'autre molécule sédative (1/3 des patients). Le troisième groupe a « switché » vers un autre hypnotique (1/4 des patients) dont la quasi-totalité vers la zopiclone.

Les patients et sujets recrutés en CSAPA/CAARUD rapportent beaucoup de molécules testées en remplacement du zolpidem et la molécule qui arrive en tête est la zopiclone. En CSAPA/CAARUD, on retrouve l'utilisation de substances dont l'héroïne. Le point commun entre toutes ces molécules est qu'elles ont des propriétés pharmacologiques sédatives.

Au vu de ces différentes données, le rapporteur conclut qu'une diminution d'exposition aux « Z drugs » est constatée. Pour le zolpidem, une baisse de signal est enregistrée dans les outils (différentes enquêtes annuelles) et une diminution également en valeur absolue du nombre de consommateurs problématiques. Pour la zopiclone, une baisse est enregistrée dans certains outils des CEIP-A, mais on note une augmentation du nombre moyen de signalements par mois. On constate un meilleur usage du zolpidem en population générale. Les ventes de zopiclone de faible dosage 3,75 mg sont en augmentation. Une stabilité des signaux est constatée en termes d'usage. Pour le zolpidem, 40 % des utilisateurs chroniques continuent d'en consommer 2 ans après la mesure. La zopiclone est la molécule principale de report lorsqu'il y a report, et la forme 3,75 mg est à surveiller.

Les difficultés à l'arrêt persistent, il faudrait continuer à communiquer et avoir une communication qui soit bien perçue par les prescripteurs. Un « contrat »/alliance thérapeutique entre le prescripteur et le patient pourrait être établi, en précisant dès l'initiation du traitement que la prescription doit être de courte durée.

Luc DE HARO signale que la disponibilité n'est pas la même dans les pays anglo-saxons. En Australie par exemple, le zolpidem est vendu sous blister dans des petites boîtes et la zopiclone en vrac dans de gros flacons, mais il n'y a pas de différence en termes d'intoxications.

Jean-Michel DELILE observe en outre que parmi ceux qui abusent de ces substances, certains ont des phobies sociales qui n'avaient jamais été repérées auparavant. Il faut donc chercher des troubles anxieux sévères non repérés et non traités. Dans d'autres cas, l'effet hypnotique recherché peut correspondre à quelque chose d'autre, les troubles pour lesquels le médicament est utilisé peuvent correspondre à une reviviscence traumatique. Il serait intéressant de creuser quelques situations de ce type qui pourraient, le cas échéant, aider certains médecins à investiguer plus profondément l'origine des troubles des personnes qu'ils rencontrent.

Mado GILANTON signale par ailleurs que les médecins de plus de 30 ans d'exercice traitent des personnes âgées. Or, supprimer les produits à ces personnes peut induire un report vers l'alcool ou les conduire à l'hôpital durant la nuit.

c. Protoxyde d'azote

Données d'addictovigilance 2020

Caroline VIGNEAU (CEIP-A de Nantes) rappelle que le protoxyde d'azote en France se présente (i) sous la forme d'un médicament pur (réservé à l'usage hospitalier) ou en association avec de l'oxygène (Liste I des substances vénéneuses et suit une partie de la réglementation des stupéfiants) ; (ii) comme additif alimentaire disponible en vente libre.

Les deux premiers rapports sur le protoxyde d'azote pur, sur la période septembre 2016-décembre 2017, puis sur les années 2018 et 2019 avaient déjà montré des conséquences graves liés à l'usage

récréatif du protoxyde d'azote non médicamenteux notamment somatiques. Le réseau d'addictovigilance a très vite été alerté sur l'accélération et l'aggravation du phénomène en termes de santé publique. Un nouveau bilan des données d'addictovigilance sur 2020 a été demandé.

Pour rappel, plusieurs communications ont été réalisées et publiées en ligne : CEIP-A, MILDECA, DGS¹⁷ en 2019, données CEIP-A et CAP par DGS en juillet 2020, mise à jour des données CEIP-A et CAP par ANSM en novembre 2021.

Par ailleurs, une loi a été promulguée le 1^{er} juin 2021 interdisant notamment la vente aux mineurs du protoxyde d'azote.

Le problème identifié au départ par le CEIP-A de Lille et qui concernait les Hauts-de-France au début est maintenant répandu dans toutes les régions.

Concernant le bilan d'addictovigilance portant sur l'année 2020, 120 notifications spontanées ont été recensées *versus* 37 en 2019.

Les DIVAS¹⁸ (Divers Autres Signaux), ont nettement augmenté en 2020 : 134 *versus* 10 en 2019. Ils portent notamment sur l'augmentation de la taille des conditionnements, les problèmes d'ordre public, les prises de risque sur la voie publique (rodéo, accidentologie).

L'analyse des 120 notifications met en évidence des sujets jeunes (moyenne 22 ans), consommant du protoxyde d'azote non médicamenteux, avec des consommations quotidiennes dans plus d'un tiers des cas. Il ressort également une grande variabilité des doses avec des doses très élevées, jusqu'à 4 à 5 fois supérieures par rapport au précédent rapport.

Dans 58% des cas, aucune autre substance n'est mentionnée avec le protoxyde d'azote. 68% des cas rapportés aux CEIP-A sont considérés comme graves¹⁹.

72% des cas mentionnent des troubles de l'usage et/ou un usage quotidien et/ou une dose supérieure ou égale à 20 cartouches/occasion. Parmi les effets recherchés, sont rapportés aujourd'hui en plus de l'euphorie, l'anxiolyse et la recherche de défonce. Tous les items de la dépendance sont rapportés. Les scores de pharmacodépendance ont été établis pour 10 notifications allant jusqu'à tous les items positifs.

Dans 69% des cas, des troubles neurologiques sont rapportés, avec des syndromes médullaires (myélopathies et scléroses combinées de la moelle), et des neuropathies.

Parmi les autres complications, on retrouve différentes complications psychiatriques dans 35% des cas : manifestation anxieuse, psychotique, cognitive, comportementale, trouble de la vigilance.

D'autres conséquences sont rapportées : des conséquences cardiaques, de l'asthénie, des brûlures, un cas de pancytopenie et des accidents de la voie publique sont mentionnés dans 7 cas.

Les mineurs concernent 17 notifications et 8 DIVAS. 10 sont classés graves. Les conséquences rapportées sont les mêmes : troubles de l'usage et conséquences neurologiques.

Un décès indirect a été enregistré : le sujet était passager dans une voiture dont le chauffeur a eu un accident alors qu'il consommait du protoxyde d'azote. Sur la période précédente, aucun décès n'avait été recensé. Dans une période précédente, un œdème pulmonaire avec été notifié.

Dans les données issues de la BNPV²⁰, aucun cas n'a été retenu (doublons).

Il n'y a pas de cas dans les données DRAMES. Dans les données Soumission chimique, un cas de vulnérabilité chimique a été recensé, ainsi que 3 cas en 2019 dans les données OPPIDUM.

Dans la littérature, 26 articles décrivent 102 cas. Les caractéristiques des sujets sont les mêmes que celles retrouvées dans les notifications des CEIP-A. On note parmi les conséquences, des thromboses

¹⁷ Direction Générale de la Santé

¹⁸ Divers autres signaux

¹⁹ Définition de « cas graves » : hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave notamment toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour)

²⁰ Base Nationale de Pharmacovigilance

veineuses, un infarctus du myocarde et 4 cas d'hyperpigmentation associée à d'autres troubles rapportés avec le protoxyde d'azote.

Sur Internet, l'intérêt pour le protoxyde d'azote est toujours croissant.

Les données issues de Drogues info service (DIS) font remonter 80 appels en 2020, avec 25 manifestations psychiatriques, 18 neurologiques et 13 en lien avec des troubles de l'usage.

Pour conclure, le nombre de cas graves est en augmentation en valeur absolue en 2020. La proportion de mineurs semble augmenter. Les doses sont encore plus élevées, avec un cas rapportant 15 bouteilles par occasion, soit l'équivalent de 1200 cartouches en une soirée. Les effets recherchés varient selon les usagers et la disponibilité est plus importante. Les aspects judiciaires ont été rapportés avec des gardes à vue et des mises en examen ainsi que des données d'accidentologie Enfin, une première notification d'impact sur les soins utilisant du MEOPA a été recensée.

Dans ce bilan, les troubles de l'usage sont retrouvés dans trois quarts des déclarations. Les complications neurologiques restent les principales complications somatiques. Au niveau biologique et vasculaire, de nouvelles complications sont rapportées : des cas de pancytopenie, thromboses veineuses et une embolie en 2021 ont été recensées.

Les propositions faites consistent à informer davantage les professionnels de santé pour une meilleure prise en charge et le grand public sur la potentielle dangerosité des consommations. Il convient également d'améliorer le recueil en essayant de circonscrire mieux les cas et en particulier ceux qui permettent de caractériser les troubles de l'usage. Par ailleurs, évaluer la possibilité de l'utilisation d'un autre gaz dénué d'effet psychoactif comme additif alimentaire et soutenir le projet de réglementer la quantité de protoxyde vendue au public sont également proposées par le rapporteur de l'enquête.

Luc DE HARO signale que plusieurs rapport ANSES ont été produits sur le sujet et sont disponibles sur Internet.

Caroline VIGNEAU précise avoir travaillé avec les auteurs de ces différents rapports.

Luc DE HARO indique que les données montrent que les signaux sont identiques dans les centres anti-poison, avec une alerte importante sur la neurotoxicité et une explosion de la consommation.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande si cette augmentation pourrait traduire en partie une attention particulière à ce phénomène.

Caroline VIGNEAU précise que la pharmacovigilance souffre d'une sous notification. Toutefois, les témoignages font remonter une augmentation des cas. Les systèmes de surveillance sont efficaces pour détecter un signal. Ce signal a été observé par l'addictovigilance très tôt.

Sylvie DEHEUL pense qu'il faudrait limiter la vente de bonbonnes.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE pense par ailleurs que les autorités sanitaires devraient aussi s'emparer du sujet, et relayer les informations auprès des parents et des jeunes.

Nathalie RICHARD indique que l'information doit être réitérée. De nouvelles modes émergent et il est important de les décrire.

Jean-Michel DELILE souscrit à l'entièreté des propositions qui sont faites, en termes d'information, de communication et de limitation. Actuellement, les cartouches ont tendance à disparaître alors que la consommation augmente en passant par de plus gros volumes. Les médecins sont très sollicités en tant qu'acteurs de prévention, notamment par des collectivités locales. Certains acteurs commerciaux ont par ailleurs volontairement retiré de leurs rayons les cartouches de protoxyde d'azote. Au plan psychiatrique, les motivations classiques sont retrouvées. Une particularité est à noter dans les histoires qui ont été suivies à Bordeaux : l'émergence des comportements au volant, en trottinette ou en voiture. Certains usagers recherchent des effets « Rambo », ils cherchent un booster de désinhibition pour aller encore plus loin. L'OFDT va inclure l'item protoxyde d'azote dans l'enquête ESCAPAD²¹ chez les jeunes, ce qui permettra d'avoir des données de prévalence. En croisant toutes les informations, la connaissance sera peut-être meilleure sur le plan qualitatif et quantitatif. Il est important que l'ANSM continue à maintenir une surveillance régulière.

²¹ Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la Défense, chez les jeunes de 17 ans

Joëlle MICALLEF estime préférable de parler de non-exhaustivité plutôt que de sous-notifications. Par ailleurs, le phénomène est apparu au début dans deux régions et cela montre qu'il ne faut pas croire que les problèmes d'abus et de détournement ne sont localisés qu'à un seul endroit. Des études ont déjà été faites et ont montré que le protoxyde d'azote était le deuxième produit le plus consommé chez les jeunes après le cannabis. La consommation de protoxyde d'azote est recherchée chez les jeunes. L'échelle a changé, on passe maintenant des cartouches aux bonbonnes. Il serait nécessaire de mettre en avant les complications thrombotiques, qui ne sont pas systématiquement recherchées. Concernant la communication, la MILDECA²² a fait une campagne sur le protoxyde d'azote. Il faudrait que ce rapport réalisé par Madame VIGNEAU soit transféré à la MILDECA qui suit ce dossier de très près. Enfin, concernant l'information du grand public et des plus jeunes, un travail est à faire, car leur perception du risque n'est pas la même que pour d'autres produits.

Nathalie RICHARD précise que ce travail a d'ores et déjà été adressé à la MILDECA.

Hélène PEYRIERE signale en outre que l'interdiction de la vente de cartouches aux mineurs engendre certainement l'achat des bonbonnes sur Internet. Le problème est encore plus important et est passé à un stade supérieur.

Note post-CSP : La loi n°2021-695 tendant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote a été signée le 1er juin 2021 et est parue au JORF le 02/06/2021. Elle précise notamment les éléments suivants :

- *Le fait de provoquer un mineur à faire un usage détourné d'un produit de consommation courante pour en obtenir des effets psychoactifs est puni de 15 000 € d'amende ;*
- *Une quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers sera fixée par arrêté pour chaque produit ;*
- *L'interdiction de vendre ou d'offrir à un mineur du protoxyde d'azote ;*
- *L'interdiction de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote, y compris à une personne majeure, dans les débits de boissons et de tabac ;*
- *L'interdiction de vendre et de distribuer tout produit destiné à faciliter l'extraction du protoxyde d'azote ;*
- *Une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote, fixée par décret, sera apposée sur chaque unité de conditionnement.*

La séance est levée à 16 heures 45.

²² Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives