

Séance n°8  
Commission des stupéfiants et  
psychotropes

---

Compte rendu de la séance du 7 décembre 2017

Approuvé le 1<sup>er</sup> février 2018

---

**Membres de la Commission présents :**

Nicolas AUTHIER  
Marie BONNET  
Luc DE HARO  
Jean-Michel DELILE  
Muriel GRÉGOIRE  
Marie-Anne LASSALLE  
Michel MALLARET  
Bruno MEGARBANE  
André NGUYEN  
Fabrice OLIVET  
Dominique PEYRAT

**Membres de la Commission absents ou excusés :**

Maryse LAPEYRE-MESTRE  
Joëlle MICALLEF  
Cédrick MOREAU

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

**Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)) :**

Marie-Lise MIGUERES, chef de pôle  
Emilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances  
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

**Intervenants de l'ANSM :**

Aldine FABREGUETTES, direction produits des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP NEURO), chef d'équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP)  
Émilie MONZON, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur clinique et addictovigilance  
Charlotte PION, DP-NEURO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

**Autres participants internes ANSM :**

Marion AGUEDA, DP NEURO, équipe produits STUP, stagiaire

Martin GARRET, direction de la communication et de l'information (DIRCOM) Pôle Communication institutionnelle et information des publics, chargé d'information

Joséphine GERACI, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), administrateur juriste

**Autres participants externes :**

Adeline JOUAN, société Codexa, rédacteur

Nicolas BOHIN, société les Films de l'Arche

Julie DUGUE, société les Films de l'Arche

Claude POUPARD, société les Films de l'Arche

**En visioconférence :**

Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse, pour le dossier relatif aux intoxications pédiatriques au cannabis en France

Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Nantes, pour le dossier relatif au zolpidem

**En audioconférence :**

Docteur Reynald LE BOISSELIER, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Caen, pour le dossier relatif au classement générique sur la liste des stupéfiants des benzofuranes et dihydrobenzofuranes (« benzofury »)

## Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>POINT D'ACTUALITE : (INFORMATION)</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE RENDU DU 12 OCTOBRE 2017 (AVIS) :</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES</b>	<b>4</b>
<b>4.1</b>	<b>Evaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes</b>	<b>4</b>
4.1.1	Classement générique sur la liste des stupéfiants des « benzofuranes et dihydrobenzofuranes (dits <i>benzofury</i> ) » (avis)	4
<b>4.2</b>	<b>Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits</b>	<b>7</b>
4.2.1	Intoxications pédiatriques au cannabis en France (nourrissons et jeunes enfants) : mise à jour de l'enquête (discussion)	7
<b>5</b>	<b>QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)</b>	<b>9</b>
5.1.1	Zolpidem : impact des restrictions des conditions de prescription et de délivrance (bilan à 6 mois)	9

*Le Président ouvre la séance à 13 heures 36.*

*Le quorum est atteint avec 7 membres présents puis 11 membres présents (arrivée de Marie Bonnet au cours du point 1 puis Bruno Megarbane au cours du point 4.1.1, puis Muriel Grégoire et Jean-Michel Delile au cours du point 4.2.1.).*

## **1 Point d'actualité : (Information)**

Nathalie RICHARD annonce que les données de l'enquête d'addictovigilance sur la cocaïne fortement dosée ont été présentées au Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) le 23 novembre. Cette enquête met en évidence une très forte augmentation du nombre de cas graves liés à la consommation de cocaïne, avec des complications cliniques parfois particulièrement sérieuses, comme en témoigne l'augmentation du nombre d'hospitalisations. L'enquête a également fait ressortir une augmentation de la teneur en cocaïne des échantillons analysés. Elle rappelle que l'ANSM avait demandé à la Direction générale de la santé (DGS), en août dernier, d'informer les hôpitaux de ce problème de santé publique, en les alertant sur les signes cliniques associés, et sur la nécessité de mener une analyse toxicologique lorsque de tels cas se présentaient aux urgences. Des communications seront faites sur ce sujet, en lien avec les autres institutions chargées de ce problème.

*Marie Bonnet rejoint la séance.*

Marie-Lise MIGUERES indique par ailleurs que la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du baclofène est en cours d'évaluation par l'ANSM. Un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) se réunira début 2018 (en une ou plusieurs réunions) pour examiner le rapport bénéfice/risques (dont les essais cliniques). Le dossier sera ensuite présenté à une Commission consultative *ad hoc*, qui regroupera une partie des membres de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques, de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques, et de la Commission des stupéfiants et psychotropes. Cette Commission pourrait se réunir en avril ou en mai. Elle précise que le principe de la création de ces commissions *ad hoc* a été approuvé par le Conseil scientifique et le Conseil d'administration de l'ANSM. Le règlement intérieur de la Commission sera modifié pour en tenir compte.

## **2 Approbation du compte rendu du 12 octobre 2017 (Avis) :**

*Le compte rendu de la séance du 12 octobre 2017 est approuvé à l'unanimité<sup>1</sup>.*

## **3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)**

*Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts n'a été retenu ni déclaré en séance. Concernant les experts externes intervenant en visioconférence, aucune situation de conflit d'intérêts n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.*

## **4 Dossiers thématiques**

### **4.1 Evaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes**

#### **4.1.1 Classement générique sur la liste des stupéfiants des « benzofuranes et dihydrobenzofuranes (dits *benzofury*) » (avis)**

*Le docteur Reynald Le Boisselier, responsable du centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Caen, intervient en audioconférence.*

Reynald LE BOISSELIER explique que des signalements au réseau d'addictovigilance, dont plusieurs décès depuis deux ans, mettent en cause des benzofuranes et dihydrobenzofuranes. Ces molécules dites « *benzofury* » sont des drogues de synthèse qui appartiennent à la famille des phénéthylamines. D'après la littérature et les données Internet, les « *benzofury* » se présentent le plus souvent sous forme de poudre ou de comprimés.

---

<sup>1</sup> 8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, André NGUYEN, Fabrice OLIVET, et Dominique PEYRAT.

Reynald LE BOISSELIER précise que ces substances se comportent comme un inhibiteur de la recapture des monoamines. Les affinités varient en fonction des différentes monoamines et du type de benzofury concerné, mais, de manière générale, ont une affinité moindre pour les transporteurs de sérotonine. La toxicité varie elle aussi en fonction des molécules. Ces substances ont par ailleurs été rapportées comme étant potentiellement inhibitrices de la monoamine-oxydase (MAO). Elles se comportent, le plus souvent, comme des agonistes complets des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, avec une affinité dix fois supérieure à celle de la MDMA sur ces récepteurs.

S'agissant de la toxicologie, les benzofury présentent des effets cardiovasculaires, persistants au-delà de 48 heures dans 53 % des cas. Les autres effets rapportés sont neurologiques/neuromusculaires (trismus, somnolence, céphalées et convulsions), et psychiatriques (hallucinations visuelles et auditives, dépression, attaques de panique, paranoïa, et psychose).

La littérature fait état de plusieurs cas de décès depuis 2011 (Royaume-Uni essentiellement).

La pharmacocinétique des benzofury se rapproche de celle de l'ecstasy.

S'agissant du potentiel d'induction de dépendance, la littérature met en évidence une activation du système de récompense chez le rongeur, et une augmentation de la dopamine intracérébrale.

Le Centre d'Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse a par ailleurs fait remonter un cas de *craving* important à une molécule de type benzofury.

En France, entre 2009 à 2015, 15 signalements d'usage ont été rapportés au réseau des CEIP-A dont 11 notifications spontanées. Quatre décès liés aux benzofuranes ont été rapportés entre 2014 et 2016, dont un cas ne mettant en jeu aucune autre molécule. Tous ces cas font apparaître des concentrations sanguines concordantes avec celles de la littérature.

Il ajoute que plusieurs saisies douanières ont été réalisées pendant la période récente, ce qui tend à confirmer le caractère émergent de ce phénomène. Plusieurs pays classent par ailleurs de façon sporadique certains « *benzofury* », tandis que le Royaume-Uni a adopté en 2014 un classement « générique » de ces produits.

Il conclut en indiquant que les « *benzofury* » présentent une affinité très forte avec les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, qui sont impliqués dans des atteintes sur les valves cardiaques. Leur usage chronique suscite donc des craintes. Des cas de décès ont été rapportés, et le potentiel de dépendance à ces substances est avéré chez l'animal. Il serait donc favorable à un classement générique de ces produits.

Fabrice OLIVET souhaiterait des précisions sur l'état cardiaque des personnes décédées, avant la consommation de ces substances.

Reynald LE BOISSELIER répond que ces informations ne sont pas décrites. En revanche, les décès sont survenus de façon rapide, et les autopsies ne font pas état de valvulopathies.

Michel MALLARET demande si l'on dispose des informations sur les doses de « *benzofury* » dans les comprimés saisis par les Douanes.

Reynald LE BOISSELIER croit savoir que ces doses correspondaient à l'équivalent d'une prise de 60 à 80 mg.

Michel MALLARET s'interroge sur le fait que les « *benzofury* » entraînent parfois des effets prolongés, alors qu'ils présentent une demi-vie d'élimination relativement courte.

Reynald LE BOISSELIER ne dispose pas d'éléments permettant d'expliquer ce constat, qu'il juge d'ailleurs inquiétant, dans la mesure où il pourrait favoriser la survenue d'effets rebond.

*Bruno Megarbane rejoint la séance.*

Michel MALLARET souhaite savoir pourquoi la molécule 2-APB n'est pas classée par le Royaume-Uni, alors qu'elle fait l'objet d'un usage assez large.

Reynald LE BOISSELIER explique que le classement au Royaume-Uni englobait d'autres produits que les « *benzofury* ». Le tableau qu'il a présenté inclut les substances pour lesquelles il a obtenu des données officielles, mais il est possible qu'il en manque.

André NGUYEN demande si l'on dispose de données sur l'évolution de la consommation, du trafic ou du nombre de décès liés à ces substances, à la suite des mesures de contrôle prises dans les différents pays.

Reynald LE BOISSELIER rappelle que les mesures de classement sont intervenues en 2014, et que les données dont il dispose portent, pour les plus récentes, sur 2016. Ce délai est donc trop bref pour réaliser une étude d'impact de ces mesures.

Nicolas AUTHIER estime que deux types d'impacts peuvent être attendus d'une mesure de classement : faire diminuer les cas de complications ou de décès et stabiliser ce phénomène émergent d'usage de ces substances.

Fabrice OLIVET jugerait intéressant d'étudier ces impacts, par exemple en étudiant les descriptions de consommation sur le « Dark Net ». Il demande s'il serait possible d'étudier une éventuelle corrélation entre l'émergence de cette molécule et le classement précédent d'une molécule similaire.

Nicolas AUTHIER confirme que ces molécules présentant des profils très proches de molécules déjà interdites, telles que l'ecstasy ou la MDMA, elles ont probablement été créées pour contourner la réglementation sur ces dernières. Pour mesurer les impacts des mesures de classement, il suggère de maintenir l'enquête d'addictovigilance, afin d'identifier une éventuelle diminution du nombre de cas.

Reynald LE BOISSELIER ajoute que les associations d'usagers de drogues pourraient s'associer plus étroitement encore à l'action du réseau d'addictovigilance, en faisant remonter systématiquement les signaux perçus, par le biais des Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues (CAARUD).

*Le Docteur Reynald Le Boisselier quitte la séance en audioconférence.*

*Aldine Fabreguettes et les évaluateurs quittent la salle.*

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis.

*Vu la Convention Unique des Nations Unies de 1961 sur les stupéfiants,  
Vu la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes,  
Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,  
Considérant l'augmentation, depuis quelques années en France, du nombre de notifications de consommation des « benzofuranes et dihydrobenzofuranes » dits « benzofury » au réseau d'addictovigilance ;  
Considérant les effets graves décrits lors de la prise de ces substances, notamment des décès ;  
Considérant leur accessibilité sur Internet ;*

*La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 8 voix pour et 1 voix contre<sup>2</sup>, un avis favorable au classement « générique » sur la liste des stupéfiants de :*

- *Toute molécule dérivée du noyau benzofurane :*
  - *substituée par un groupement alpha éthylamine quelle que soit sa position sur le noyau benzofurane, que la fonction éthylamine soit elle-même substituée ou non sur l'azote par un ou plusieurs groupement alkyl et /ou substituée ou non en position alpha par un groupement alkyl,*
  - *substituée ou non par ailleurs par un groupement alkoxy.*

*et*

- *Toute molécule dérivée du noyau 2,3 dihydrobenzofurane :*
  - *substituée par un groupement alpha éthylamine quelle que soit sa position sur le noyau 2,3 dihydrobenzofurane, que la fonction éthylamine soit elle-même substituée ou non sur l'azote par un ou plusieurs groupement alkyl et /ou substituée ou non en position alpha par un groupement alkyl,*
  - *substituée ou non par ailleurs par un groupement alkoxy.*

*Jean-Michel Delle rejoint la séance.*

---

<sup>2</sup> 8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Luc DE HARO, Marie-Anne LASSALLE, Michel MALLARET, Bruno MERGARIBANE, André NGUYEN et Dominique PEYRAT  
1 voix contre : Fabrice OLIVET

## **4.2 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits**

### **4.2.1 Intoxications pédiatriques au cannabis en France (nourrissons et jeunes enfants) : mise à jour de l'enquête (discussion)**

*Aldine Fabreguettes et deux évaluateurs rejoignent la séance.*

*Muriel Grégoire rejoint la séance.*

*Le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, responsable du centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse, intervient en visioconférence.*

Maryse LAPEYRE-MESTRE rappelle qu'en janvier 2015, après plusieurs cas marquants d'intoxications pédiatriques au cannabis par ingestion accidentelle rapportés au réseau des Centres d'Addictovigilance (CEIP-A) et à l'Agence Régionale de Santé (ARS) Midi-Pyrénées, une enquête avait été ouverte sur les expositions pédiatriques au cannabis en France (nourrissons et jeunes enfants). Cette enquête, dont les données allaient de 2010 à 2014, avait pour objectif de déterminer non seulement s'il y avait une augmentation du nombre d'expositions pédiatriques au cannabis, un profil de population pédiatrique particulièrement concerné et une répartition spécifique régionale des cas, mais aussi quelles étaient les conditions d'exposition, et l'éventuelle augmentation de la gravité des cas.

La synthèse des données, présentée à la Commission des stupéfiants et psychotropes le 15 octobre 2015, révélait une augmentation de tous les indicateurs : 140 notifications ont été rapportées aux CEIP entre 2010 et 2014, dont 9 cas graves (ayant nécessité une prise en charge en réanimation). La moitié des cas et 8 des 9 cas graves, étaient survenus en 2014, suggérant une évolution récente du phénomène. Il apparaissait en outre que les intoxications accidentelles, qui concernaient pour la plupart des enfants âgés de moins de deux ans, survenaient souvent dans un contexte familial.

L'enquête avait été complétée grâce aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Ces dernières montraient qu'entre 2010 et 2015, le nombre d'enfants de moins de 10 ans hospitalisés en lien avec une intoxication au cannabis ou présentant un trouble du comportement lié à l'usage de cannabis a largement augmenté, principalement chez les enfants de moins de deux ans. Cette augmentation n'a pas été observée pour les expositions à d'autres substances.

À la suite de la séance de la Commission d'octobre 2015, l'ANSM avait diffusé un point d'information sur son site Internet à propos de cette évolution préoccupante. Un Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) avait également été diffusé par la Direction générale de la santé (DGS) pour appeler les professionnels de santé à envisager l'intoxication au cannabis en cas de trouble neurologique inexpliqué chez un enfant.

En mars 2017, le Comité technique des CEIP a de nouveau constaté l'existence de plusieurs *clusters* de cas graves. Quelques publications durant l'été dans des médias grand public, ont par ailleurs fait état de plusieurs cas d'enfants hospitalisés. Il a donc été décidé d'actualiser les données de l'enquête. Ainsi, après interrogation des CEIP, 194 signalements ont été analysés pour la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 30 septembre 2017. Le nombre de cas s'avère particulièrement important dans le sud de la France. En outre, des pics de notifications sont constatés pendant les périodes festives, notamment en fin d'année et durant l'été.

Elle précise que, par rapport à l'enquête initiale, la description clinique de ces cas fait état d'une proportion plus importante d'enfants pris en charge pour des comas, des complications respiratoires, ou des convulsions. De ce fait, la proportion d'enfants hospitalisés en réanimation a nettement augmenté (13% *versus* 7% dans l'enquête précédente). Au moins cinq enfants ont dû être intubés, avec une assistance respiratoire prolongée. La gravité des cas rapportés semble donc s'être accentuée. La population principale reste celle des enfants âgés de moins de deux ans.

Une recherche toxicologique a été réalisée chez deux tiers des enfants. Les concentrations sanguines retrouvées suggèrent, dans la plupart des cas, une ingestion, et des niveaux relativement élevés de THC ou de ses métabolites. Seize enfants ont fait l'objet d'une recherche toxicologique capillaire : chez 6 d'entre eux, les résultats suggèrent une exposition chronique sous-jacente. Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être extrêmement prudente en raison des difficultés techniques et de la « porosité » des cheveux des jeunes enfants.

Les tableaux d'intoxication correspondent dans tous les cas à des ingestions accidentelles de cannabis par voie orale, principalement de résine. Cette voie accentue en effet la métabolisation du THC en 11-OH-THC, métabolite aussi actif que le THC avec une meilleure diffusion cérébrale. Ceci explique l'intensité des

symptômes neurologiques, d'autant que le système nerveux central des très jeunes enfants présente une sensibilité plus importante.

Maryse LAPEYRE-MESTRE ajoute que, depuis octobre 2015, six publications françaises ont rapporté ce type de signalements. Elles mettent en évidence une augmentation du nombre des cas dans le sud de la France, et dans les régions dans lesquelles les saisies de cannabis retrouvent des teneurs en THC les plus élevées.

En conclusion, elle souligne une augmentation du nombre de cas rapportés et de la proportion des cas graves avec séjour en réanimation sur une période de deux ans et demi. La plupart des enfants sont repartis vers le domicile, avec, dans la majorité des cas, un signalement aux Services sociaux. Dans une part non négligeable des cas, un délai de plus de 24 heures s'est écoulé avant que les parents conduisent leur enfant aux urgences. Elle alerte donc sur la nécessité de faire en sorte que les communications sur ce sujet ne dissuadent pas les parents de conduire leur enfant aux urgences.

La sensibilisation des urgences pédiatriques sur ces cas a conduit ces dernières à mener des recherches toxicologiques plus fréquentes, ce qui explique probablement en partie l'augmentation du nombre de cas, mais pas leur gravité. Elle évoque également la question de l'impact à long terme de cette exposition aiguë sur le développement des enfants, qui reste peu documentée et mérite d'être discutée.

Luc DE HARO note qu'une majorité de ces informations provient des Centres antipoison et de toxicovigilance (CapTv) et que tous les centres ne transmettent pas leurs données aux CEIP. Il lui paraît pertinent d'exploiter ces données au niveau national. D'après son expérience, les cas concernent des intoxications extrêmement sévères, d'enfants dont les parents appartiennent à une génération ayant une image positive du cannabis et n'ayant pas conscience du risque qu'ils font courir à leurs enfants en le conservant à leur domicile.

Maryse LAPEYRE-MESTRE lui demande si les CapTv perçoivent un phénomène de retard dans l'arrivée aux urgences.

Luc DE HARO n'a pas cette impression et ajoute que le retard dans la prise en charge joue, à son avis, peu dans la gravité croissante des cas. En revanche, les parents font fréquemment part de leur crainte des conséquences légales.

Fabrice OLIVET estime au contraire que les consommateurs de cannabis ont parfaitement conscience de son caractère psychoactif. En revanche, cette problématique met en évidence les limites de l'exercice de communication auquel l'ANSM se prête. Il peut en effet s'avérer contre-productif de stigmatiser un comportement déjà illégal. Le risque est d'inciter les parents à craindre des conséquences légales et donc à retarder la prise en charge. Il importe donc de communiquer de manière très pratique. Il espère que les communications diffusées ne pourront pas être détournées par les médias pour créer un climat stigmatisant.

Luc DE HARO assure que, d'après son expérience, les parents se montrent très rarement paniqués lorsque leur enfant ingère accidentellement du cannabis. Il relève par ailleurs qu'une communication non « stigmatisante » avait été diffusée à l'intention des parents traités par méthadone, et avait eu un impact extrêmement positif sur les intoxications pédiatriques puisque les chiffres font état d'une très nette diminution du nombre de cas, et d'une division par deux des délais de prise en charge. Il demande si un travail semblable pourrait être mené pour le cannabis.

Marie BONNET observe que cette problématique rejoint celle des accidents domestiques. L'ingestion de médicaments ou de produits domestiques peut en effet avoir des conséquences catastrophiques sur les enfants. Or, dans ces cas, les flacons sécurisés avaient permis de réduire considérablement le risque. Elle s'associe à la nécessité de mener des campagnes d'information, sans stigmatiser ou culpabiliser les parents.

Nathalie RICHARD rappelle que lors de son premier point d'information, l'ANSM avait effectué une communication très factuelle, sans stigmatisation.

Jean-Michel DELILE estime que de nombreux parents, mais également de professionnels, sous-évaluent la toxicité particulière du cannabis. Or, l'augmentation du nombre d'intoxications pédiatriques correspond à une tendance mondiale. Elle est par exemple constatée aux États-Unis, notamment dans les États ayant légalisé la consommation de cannabis (exemple du Colorado). L'information des personnes constitue donc un enjeu essentiel et il n'exclut pas la possibilité que la médiatisation évoquée ait pu sensibiliser certains parents aux dangers de cette substance. Il rejoint en revanche les autres membres de la Commission sur la nécessité de concevoir une information non stigmatisante.

Il s'interroge par ailleurs sur l'impact de ces consommations accidentelles sur le développement à long terme de ces enfants. La littérature met en évidence l'impact d'une consommation régulière de cannabis pendant la



grossesse. En cas d'intoxication aiguë, en revanche, l'impact éventuel lui semblerait plutôt lié à la longueur du coma, à l'éventuelle anoxie, etc. Cet enjeu présente en tous les cas une grande importance.

Muriel GRÉGOIRE souligne qu'il faut informer les parents, en les sensibilisant par exemple à la différence de toxicité sur les parents et sur les enfants, et sans utiliser le terme de « négligence » plus systématiquement que pour d'autres substances, comme l'alcool.

Fabrice OLIVET confirme toutefois que, dans le cadre des accidents domestiques, la présence de drogue amène les services concernés à percevoir les parents sous un angle différent. Un facteur de discrimination entre également en jeu, les familles issues de l'immigration se trouvant potentiellement davantage concernées par cette situation. Dans un contexte aussi délicat, il appelle l'ANSM à se montrer extrêmement prudente quant à sa communication. L'enjeu réside en effet dans l'éducation des parents, qui ne pourra pas s'avérer efficace s'ils se voient dénier toute légitimité. Or, il paraît particulièrement difficile de tenir un discours moralement neutre et responsabilisant à propos de la consommation d'un produit illicite.

En revanche, il convient du fait que certains mouvements « cannabino-philes » tendent à faire preuve de déni quant aux risques liés à la consommation de cannabis.

Michel MALLARET estime lui aussi que l'information du grand public présente une importance majeure, au vu de la méconnaissance persistante de la toxicité du cannabis. L'information qui avait été diffusée par l'ANSM en 2015 s'est avérée utile, dans la mesure où elle a permis de sensibiliser les professionnels de santé à la nécessité de réaliser des analyses toxicologiques en cas de comas pédiatriques, et donc d'épargner une série d'examen, parfois agressifs, aux enfants concernés. Cette sensibilisation n'explique pas, en revanche, l'augmentation des teneurs en THC mise en évidence par les analyses sanguines, et qui constitue un motif de préoccupation.

Il signale d'ailleurs que plusieurs études ont montré que les analyses capillaires s'avéraient extrêmement difficiles en deçà de trois ans, et pouvaient, à cet âge, donner lieu à des diagnostics erronés d'intoxication chronique, alors que tel n'est pas le cas. Il paraît donc extrêmement important que les résultats de ces études soient communiqués aux professionnels de santé afin que des parents ne se trouvent pas accusés à tort.

Nicolas AUTHIER déduit de ces échanges qu'il conviendra de communiquer auprès du grand public sur cette problématique, en veillant à formuler cette alerte de façon à ce qu'elle ne soit pas perçue comme stigmatisante par les parents.

Nathalie RICHARD ajoute que les associations d'usagers de drogues ont un important rôle à jouer concernant cette nécessité d'informer sans stigmatiser.

Fabrice OLIVET précise que ce rôle reviendrait avant tout aux associations d'usagers de cannabis, dont il craint, pour certaines, qu'elle tiennent un discours « angélique » sur cette substance.

Muriel GRÉGOIRE précise qu'il reviendra également aux professionnels de santé de diffuser un message de réduction des risques, par exemple dans les brochures distribuées en Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).

Luc DE HARO craint que, si ce travail d'information n'est pas réalisé rapidement les médias grand public s'emparent de ce sujet, en le présentant sous un jour probablement contre-productif.

Michel MALLARET abonde en ce sens. Il estime d'ailleurs que la meilleure communication possible consisterait à présenter des travaux mettant en évidence un lien entre l'effort de vigilance fourni par les usagers et une diminution du nombre d'intoxications pédiatriques. Une telle observation permettrait de communiquer de façon positive, mais suppose cependant une prise de conscience initiale des usagers.

*Le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre quitte la séance en visioconférence.*

## **5 Questions diverses (Information)**

### **5.1.1 Zolpidem : impact des restrictions des conditions de prescription et de délivrance (bilan à 6 mois)**

*Le Docteur Caroline Victorri-Vigneau, responsable du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Nantes, rejoint la séance en visioconférence.*

Nicolas AUTHIER note l'importance de ce retour d'information pour mesurer l'impact de la mesure de prescription sur ordonnance sécurisée début 2017 concernant le zolpidem.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU rappelle que le Centre d'Addictovigilance (CEIP-A) de Nantes assure le suivi national du zolpidem depuis 1993. L'enquête menée sur la période 1993-2002 avait permis d'identifier un potentiel de dépendance du zolpidem parmi deux populations distinctes dans leurs modalités d'utilisation. Après cette enquête, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) avait été modifié, la mention de ce potentiel dépendant ayant été ajoutée. Une seconde enquête avait été réalisée en 2010, ainsi qu'un suivi en 2013. Leurs conclusions rejoignent celles de la première enquête, et la Commission des stupéfiants et psychotropes en avait conclu qu'il était urgent de proposer la prescription en toutes lettres du zolpidem sur ordonnance sécurisée. La modification des conditions de prescription prise par arrêté du 7 janvier 2017 (JORF 10/01/17) est devenue effective le 10 avril 2017.

Le 23 mars 2017, le Comité technique des CEIP concluait, après la présentation des données relatives à la période 2013-2016, qu'il était nécessaire de poursuivre le suivi national et de mesurer l'impact de la prescription sur ordonnance sécurisée, mais aussi de recueillir des données sur les reports vers d'autres substances, et de mettre à jour l'enquête sur la zopiclone.

Les données des CEIP ne permettant pas, à elles seules, d'évaluer l'impact de la prescription sur ordonnance sécurisée, le projet d'étude ZORRO (Zolpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances) a été mis en place. Cette étude reposera à la fois sur une approche épidémiologique à partir des données issues de la base de l'Assurance maladie, et sur une approche plus clinique, par le biais d'une enquête menée auprès des patients et des médecins prescripteurs. Elle permettra de répondre à trois questions, portant respectivement sur :

- l'impact de l'évolution de la réglementation en termes de nombre de consommateurs ;
- l'impact de ce changement en termes de typologie de consommations (consommations chroniques *versus* consommations occasionnelles, et consommations problématiques *versus* consommations non problématiques) ;
- les reports et éventuels arrêts de prescription du zolpidem.

Elle présente ensuite donc les données les plus récentes quant à l'évolution des déclarations aux laboratoires, ainsi que les données de l'enquête « Ordonnances suspectes, Indicateurs d'Abus possibles » (OSIAP).

Les données de ventes montrent que, même avant le changement de réglementation, le Plan Benzodiazépines a été associé à une amorce de la diminution des chiffres de ventes du zolpidem, en officine comme à l'hôpital. Cette tendance s'est fortement accentuée après la mesure de 2017, avec une chute de 45,9 % du nombre de comprimés vendus mensuellement en officine. Cette diminution est intervenue en deux temps, lors de l'annonce de la mesure puis lors de sa mise en application en avril. À l'hôpital, la baisse s'est élevée à 17,3 %.

L'évolution du nombre de déclarations transmises aux laboratoires, directement ou par le biais de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV), fait apparaître une augmentation du nombre de notifications reçues, ce dernier étant passé, en moyenne de 2,1 à 3,1 cas par mois. Elle signale cependant que le début de cette augmentation correspond à la période à compter de laquelle les CEIP ont dû saisir les notifications dans la BNPV, ce qui a pu permettre aux laboratoires de recevoir des cas qui, par le passé, ne leur étaient pas transmis. Le fait que la hausse des notifications se soit poursuivie dans le temps suggère cependant que l'augmentation du nombre de cas relatifs au zolpidem est réelle. Il sera néanmoins nécessaire d'analyser précisément ces cas pour évaluer cette augmentation de façon plus fiable.

Les données OSIAP montrent quant à elle que le zolpidem était présent dans 28,3 % des citations totales en 2017, contre 37,1 % en 2016. En concentrant l'analyse sur les deux périodes d'enquêtes, c'est-à-dire sur les mois de mai et novembre 2016, cette proportion passe de 30,36 % à 19,08 % des citations en mai 2017.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU souligne en outre un changement dans le profil des patients concernés. Les patients se présentant avec une ordonnance falsifiée sont ainsi majoritairement des hommes non connus de l'officine, alors que cette population était auparavant essentiellement composée de femmes connues de l'officine. Les ordonnances présentées sont par ailleurs principalement des ordonnances sécurisées, mentionnant généralement du Stilnox®.

Afin d'évaluer les éventuels reports faisant suite à la mesure de restriction de prescription, elle a analysé les données de ventes concernant les trois molécules suivantes : zopiclone, alprazolam et diazépam. Les ventes de spécialités à base de zopiclone (Imovane® et génériques) ont augmenté de 20,74 % (plus de 3 millions de comprimés). Le report observé reste donc partiel. S'agissant du diazépam, les données s'avèrent trop fluctuantes pour permettre de conclure à une évolution nette. De la même façon, les données de vente de l'alprazolam semblent stables.

Elle conclut que le changement de réglementation a eu un impact majeur sur les chiffres de ventes et sur les falsifications d'ordonnances. Le Comité technique des CEIP propose de poursuivre ce suivi national, de

rédiger un rapport complet incluant l'analyse des cas cliniques en fin d'année 2018, de mener une analyse ciblée dans le cadre de l'enquête zopiclone, et de lancer l'étude ZORRO.

Michel MALLARET constate que cette mesure peu coercitive s'est avérée très efficace. Il apparaît donc que les mesures préconisées par la Commission peuvent avoir des effets extrêmement intéressants dans la prise en compte d'un problème de santé publique et dans la prévention des cas d'abus et de dépendance. Cet argument pourra être utilisé à l'avenir, dans d'autres dossiers.

Il souligne par ailleurs que le profil des usagers dépendants au zolpidem rejoint celui qui avait été observé concernant le flunitrazépam (Rohypnol®). Il s'interroge donc sur la possibilité d'assortir la prescription sur ordonnance sécurisée d'un programme de prise en charge des personnes concernées, afin que ces dernières soient suivies en addictologie pour favoriser la diminution de leur consommation et éviter les syndromes de sevrage.

Dominique PEYRAT rappelle que la prescription des benzodiazépines s'inscrit dans la Rémunération sur Objectifs de Santé publique (ROSP). Il jugerait donc intéressant de connaître le nombre de nouvelles instaurations de prescription. La nouvelle convention permet en effet de sensibiliser les prescripteurs aux aspects négatifs de ce type de prescription, avec toutefois un risque de report des usagers vers d'autres prescripteurs.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU confirme que l'étude d'impact comportera un volet relatif au comportement des médecins généralistes vis-à-vis du zolpidem, non seulement en primoprescription, mais également en réaction à la mesure de prescription. Les médecins se prononceront ainsi sur la facilité à rédiger les ordonnances sécurisées, à une éventuelle évolution de leur perception de la dangerosité du produit, et aux potentiels reports de prescription.

Nicolas AUTHIER ajoute qu'un travail mené par le Département de médecine générale de la faculté de Clermont-Ferrand a montré qu'une majorité de médecins approuvait la mesure, car elle leur fournissait un motif de refus de prescription de zolpidem à certains patients notamment à l'instauration d'un traitement.

Nathalie RICHARD rappelle qu'une communication grand public est prévue concernant les benzodiazépines pour alerter sur les risques liés à ces substances, de façon notamment à limiter les demandes systématiques de ces produits aux médecins.

Michel MALLARET estime effectivement que, dans l'idéal, une meilleure information permettrait aux médecins de refuser plus facilement des prescriptions qui ne leur semblent pas pertinentes. Il lui paraît regrettable qu'une réglementation « restrictive » doive intervenir pour renforcer cette capacité de refus, alors que la seule connaissance pharmacologique des médecins devrait s'avérer suffisante.

Muriel GRÉGOIRE se réjouit de la mesure de restriction de prescription, mais estime qu'elle ne résout pas la question de la prise en charge des troubles anxieux ou dépressifs. Cette réponse ne devrait pas revêtir un caractère purement pharmacologique, même si la temporalité qui s'impose aux médecins généralistes ne leur permet pas toujours d'envisager des solutions alternatives. Elle note d'ailleurs que les recommandations de novembre 2017 sur la prise en charge des syndromes dépressifs majeurs mentionnent clairement la nécessité d'accompagner le traitement d'une psychothérapie.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU souligne cependant que ces recommandations indiquent clairement qu'un traitement aux benzodiazépines peut être instauré durant les 15 premiers jours de traitement, ce qui lui paraît regrettable.

Muriel GRÉGOIRE explique que l'instauration d'antidépresseurs peut entraîner, à titre transitoire et avant l'amélioration de l'humeur, une levée de l'inhibition susceptible de favoriser un passage à l'acte en cas de pensées suicidaires. L'administration de benzodiazépines doit permettre de contourner ce problème.

Michel MALLARET signale cependant que les benzodiazépines présentent certes un effet sédatif, mais également un effet désinhibiteur pouvant favoriser un passage à l'acte. Cette recommandation ne lui paraît donc pas nécessairement pertinente. Plus généralement, il regrette que le médecin, en France, soit perçu exclusivement comme un prescripteur de médicaments. Il donne pour exemple les héroïnomanes qui ne consultaient pas de médecin tant que les traitements de substitution aux opiacés (TSO) n'étaient pas disponibles. Il appelle donc à promouvoir le fait que le rôle des médecins ne se limite pas à la seule prescription médicamenteuse.

Nathalie RICHARD rappelle que ce sujet a fait l'objet de plusieurs discussions. La prise en charge des psychothérapies, par exemple, a été fortement poussée par l'ANSM dans le cadre du Plan sur les benzodiazépines. Une expérimentation de l'Assurance maladie est d'ailleurs en cours dans trois départements sur la prise en charge non médicamenteuse et psychothérapeutique des troubles anxieux ou dépressifs

Luc DE HARO estime que le report partiel du zolpidem vers la zopiclone constitue une conséquence tout à fait attendue de la mesure. Les patients qui respectaient l'AMM continueront en effet avec le zolpidem ou se reporteront vers la zopiclone, tandis que les consommateurs qui utilisaient le zolpidem hors AMM ne seront pas intéressés par un report vers la zopiclone, qui ne présente pas les mêmes effets pharmacologiques que le zolpidem.

Nathalie RICHARD ajoute par ailleurs que l'AP-HP et plusieurs autres hôpitaux ont « déréférencé » le zolpidem, ce qui contribue à expliquer la baisse des ventes.

Marie BONNET précise, s'agissant de l'expérimentation en cours de l'Assurance maladie, qu'elle concerne la prise en charge des séances de psychothérapie. Certaines mutuelles proposent également des prises en charge de ce type. Ces expériences n'ont cependant pour l'heure pas fait l'objet de retours ou d'évaluation.

Fabrice OLIVET remarque qu'une démarche de ce type présenterait un intérêt pour la prise en charge des addictions à de nombreuses substances, et notamment pour les produits psychostimulants. Le premier problème de la psychothérapie est son coût pour les patients.

*Caroline VICTORRI-VIGNEAU quitte la séance en visioconférence.*

*Le Président clôt la séance à 15 heures 47.*