Médicaments à risque de pharmacodépendance et d'abus : communication de l'Afssaps puis de l'ANSM (janvier 1998 - février 2019)

Laetitia Lanau

▶ **To cite this version:**

Laetitia Lanau. Médicaments à risque de pharmacodépendance et d'abus : communication de l'Afssaps puis de l'ANSM (janvier 1998 - février 2019). Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02337255

HAL Id: dumas-02337255

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02337255

Submitted on 29 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019 **Thèse N°72**

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Laetitia LANAU
Née le 30 Juin 1992 à Talence

Le 19 juillet 2019

Médicaments à risque de pharmacodépendance et d'abus : communication de l'Afssaps puis de l'ANSM (janvier 1998 – février 2019)

Directrice de thèse : Marie Baumevieille

Jury :

Marie Baumevieille	Docteure en Pharmacie, Maitre de Conférences des Universités - Habilitée à Dirigéer des Recherches	Président du jury
Amélie Daveluy	Docteure en Pharmacie Praticien Hospitalier	Assesseur
Soukayna Benaabou	Docteure en Pharmacie	Assesseur

Table des matières

Remerciements 5
Liste des abréviations et acronymes 6
Liste des figures 8
Liste des tableaux 10
I Introduction 11
1 Le médicament, produit soumis à des conditions d'accès particulières 11
1.1 Principe 11
1.2 Différentes catégories de médicaments 12
2 L'addictovigilance 13
2.1 Définition et champ d'application 13
2.2 L'ANSM et les CEIP-A 14
2.3 Les outils spécifiques de l'addictovigilance 17
2.4 Le pharmacien dans l'addictovigilance 18
II Objectif – Matériel et méthode 20
1.1 Exploration du site de l'ANSM 21
a. Rubriques « Stupéfiants et psychotropes » et « Activités » 21
b. Rubrique « S'informer » 24
c. Répertoire des spécialités pharmaceutiques 28
1.2 Exploration de la base des données publique des médicaments 28
a. Relai de la diffusion d'information de sécurité sanitaire 29
b. Consultation de la notice 31
III Résultats 32
1 Communication de l'Afssaps puis de l'ANSM (janvier 1998 – février 2019) 32
1.1 Approche globale de la diffusion des documents 32
a. Bilan cumulé de la communication (1998 – 2019) 32
b. Évolution annuelle de la diffusion des documents (1998 - 2019) 33
1.2 Documents relatifs à la pharmacodépendance et/ ou à l'abus 37
a. Bilan cumulé de la communication (1998 – 2019) 37
b. Évolution annuelle de la diffusion de documents (1998 – 2019) 39
1.3 Médicaments concernés par cette communication 39
a. Substances actives identifiées et moyens de communication utilisés 39
b. Observations concernant l'identification de ces documents 43

c. Relai de la diffusion par la base de données publique des médicaments 46
1.4 Présentation synthétique de l'évolution de la communication par substance active .. 47
a. Opioïdes 47
b. Autres : antiépileptiques, psychoanaleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, antihistaminiques, anesthésiques et mydriatiques 50
2 Présentation détaillée de la communication par médicament (1998-2019) 55
2.1 Opioïdes 55
a Antalgiques 55
a.1 Fentanyl transmuqueux 55
a.2 Opium (poudre) 60
a.3 Oxycodone 62
a.4 Tramadol 64
b Médicaments utilisés dans le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes 66
b.1 Buprénorphine haut dosage (BHD) 66
b.2 Méthadone 72
c Antalgiques et antitussifs opioïdes 76
c.1 Codéine 76
c.2 Dextrométhorphane 79
2.2 Autres 81
a Antiépileptiques 81
a.1 Clonazépam 81
a.2 Prégabaline 92
b Psychoanaleptiques 94
b.1 Méthylphénidate 94
b.2 Tianeptine 97
c Hypnotiques et anxiolytiques 99
c.1 Clorazépate dipotassique 99
c.2 Flunitrazépam 102
c.3 Zolpidem 107
d Antihistaminiques 112
d.1 Diménhydrinate et diphénhydramine 112
d.2 Oxomémazine, prométhazine et alimémazine 114
e Anesthésiques : kétamine et tilétamine 115

f Mydriatique : tropicamide 118
IV Discussion et conclusion 120
1 Le pharmacien, professionnel de santé essentiel dans l'addictovigilance 120
1.1 Des devoirs 120
1.2 Accès à l'information par le site de l'ANSM et la base de données publique des médicaments 121
1.3 L'apport d'outils professionnels 130
2 Des difficultés et des propositions d'améliorations concernant la communication de l'ANSM 132
2.1 Une information souvent difficile d'accès 132
2.2 Des propositions d'améliorations 134
2.3 La question du choix de communiquer 137
Liste des annexes 140

Remerciements

Je tiens particulièrement à remercier :

Madame Baumevieille, ma directrice de thèse, qui a su m'encadrer pour ce travail, malgré des débuts difficiles. Je vous remercie d'avoir accepté de superviser ma thèse, d'avoir pris le temps de me lire, et de me recevoir pendant de longues heures afin de corriger mon travail. Je vous remercie pour votre patience, vos encouragements et votre rapidité pour la relecture !

Madame Daveluy d'avoir accepté de participer à ma soutenance de thèse, nous avons commencé par travailler ensemble !

Mademoiselle Benaabou, bientôt Madame Ladet (!) d'avoir accepté de participer à ma soutenance de thèse, sans savoir qu'il s'agissait d'un roman en 3 volumes, de 500 pages !

Jean-Marc Lespinasse et Pascal Loos, pour la confiance qu'ils m'ont accordée.

Ma famille, et notamment ma Maman, qui a supporté mon très mauvais caractère pendant ces longs mois de travail, et mes nombreuses crises de nerf, et mon Papa, qui malgré mon silence, continue à m'appeler … Je vous remercie pour votre soutien durant cette thèse, mais aussi pendant mes études, et en fait, toute ma vie. J'ai beaucoup de chance de pouvoir compter sur vous. Merci d'être toujours là pour moi quand j'en ai besoin.

Mes frères, Sébastien, Guillaume, et surtout Geoffrey, pour avoir perdu tout un après-midi à relire ma thèse et corriger mes fautes (alors qu'on était loin de la version définitive), merci, ainsi que mes belles-sœurs.
Mon neveu et ma nièce, tout simplement parce qu'ils sont adorables.

Mes grands-parents, je vous remercie de m'avoir accueillie tous les midis pendant tous ces mois de stage à la pharmacie, de la 1ère à la 6ème année ! Et si Biganos n'était pas si loin, je serais encore là les midis !

Mes amis, et notamment Fanny et Élise, mes Supers Nanas, je vous adore, et vous m'avez manqué. Charlotte et Natacha, la P1 … On a « survi » ensemble. Tenez bon les filles, l'internat, c'est bientôt fini. Après, il ne reste plus que la thèse, mais c'est facile *point virgule tiret parenthèse*.
Arnaud, Roman et Rayan, mes fantastiques/pouilleux préférés.

Mes Cuty Cuty, Mylène, Paola et Anne-Sophie pour ces années d'étude, passées beaucoup trop vite, mais qui n'auraient pas été pareilles sans vous.
Faustine, c'est toujours un plaisir de te retrouver ! La SMV et le charançon des blés, ça crée des liens !

Et enfin mes collègues des pharmacies de la Rocade à Villenave d'Ornon et à Biganos.
Avec une première mention pour Soukayna, comme tu adores le dire, tu m'as tout appris, sauf à ne pas tomber en footing … et Céline. Je vous remercie de m'avoir accueillie quand je n'étais encore qu'un « bébé pharmacien », merci de m'avoir formée, si je suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous.
Et une deuxième mention pour Lucie, merci de m'avoir réconfortée et motivée quand j'en avais besoin (soit très très souvent !), le laurier noble, c'est la base !
Et Nicolas, je te remercie pour ton accueil à Biganos et pour ta gentillesse, et je ne te remercie pas pour les coups de stress et les nuits blanches …

Liste des abréviations et acronymes

Afssaps : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

Aut : Autres produits et substances

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CEIP : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance

Cofrac : COmité FRançais d'ACcréditation

Cos : Produit Cosmétique

CP : Communiqué de presse

CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Public

CSS : Code de la Sécurité Sociale

DIV : Dispositifs médicaux de diagnostic In Vitro

DM : Dispositif Médical

DP : Dossier Pharmaceutique

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

JO : Journal Officiel

LAD : Logiciel d'Aide à la Dispensation

LPS : Lettre aux professionnels de santé

Med : Médicament

Meddispar : MEDicaments à DISpensation PARticulière

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

NOTS : Notification spontanée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible

PGR : Plan de Gestion de Risques

PI : Point d'information

PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

PSL : Produits Sanguins Labiles

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances

SMR : Service Médical Rendu

SP : Stupéfiant et psychotrope

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

Liste des figures

Figure 1 : Accès direct aux stupéfiants et psychotropes sur le site ansm.sante.fr 21
Figure 2 : Accès aux médicaments à risque d'usage détourné et de dépendance..... 22
Figure 3 : Les moyens de communication de l'ANSM : points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse 24
Figure 4: Identification des documents par une étiquette..... 25
Figure 5 : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques..... 28
Figure 6 : La base de données publique des médicaments..... 29
Figure 7 : Accès à la fiche info, au RCP et à la notice des médicaments sur la base de données publique des médicaments..... 30
Figure 8 : Lien de la base de données publique du médicament vers les documents d'informations de l'ANSM..... 30
Figure 9 : Recherche de la notion d'abus ou de dépendance dans la notice des médicaments sur la base de données publique des médicaments..... 31
Figure 10 : Nombre total de documents publiés (1998 – 2019)..... 32
Figure 11 : Évolution de la diffusion des différents documents par année (1998 – 2019)..... 33
Figure 12 : Évolution de la diffusion des points d'information par année (1998 – 2019)..... 34
Figure 13 : Évolution de la diffusion des lettres aux professionnels de santé par année (1998 – 2019)35
Figure 14 : Évolution de la diffusion des communiqués et points presse par année (1998 – 2019) 36
Figure 15 : Répartition des documents consultés et retenus (1998 – 2019)..... 37
Figure 16 : Classification des documents retenus (1998 – 2019)..... 38
Figure 17 : Répartition des documents retenus par année (1998 – 2019) 39
Figure 18 : Répartition des différents documents retenus par substances actives en 2019 43
Figure 19 : Classification des documents retenus par substances actives en 2019 44
Figure 20 : Comparaison de la communication concernant les substances actives molécules à risque d'abus et d'usage détourné entre l'AFSSAPS puis l'ANSM et la base de données publique du médicament en 2019..... 46
Figure 21 : Les moyens de communication de l'ANSM : points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse 122
Figure 22:S'abonner à l'ANSM..... 122
Figure 23 : Les abonnements de l'ANSM..... 123
Figure 24 : Bulletins des vigilances de l'ANSM 124
Figure 25 : Un exemple : bulletin des vigilances de mai 2017..... 124
Figure 26 : Lien de la base de données publique du médicament vers les documents d'informations de l'ANSM..... 125

Figure 27 : Page d'accueil de Meddispar 126
Figure 28: Liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance communiquée par Meddispar 127
Figure 29: Exemple du Stilnox 128
Figure 30: Exemple de communication de l'ARS 129
Figure 31 : Document d'information disponible sur la page d'accueil de l'ANSM 133
Figure 32 : Les moyens de communication de l'ANSM : points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse 134

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance 23
Tableau 2 : Communication sur les molécules à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)..... 42
Tableau 3 : Communication détaillée des agences sur les opioïdes antalgiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019) 47
Tableau 4 : Communication détaillée des agences sur les opioïdes indiqués dans le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019). 48
Tableau 5: Communication détaillée des agences sur les opioïdes antalgiques et/ou antitussifs à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)..... 49
Tableau 6: Communication détaillée des agences sur les antiépileptiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)..... 50
Tableau 7 : Communication détaillée des agences sur les psychoanaleptiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019) 51
Tableau 8: Communication détaillée des agences sur les anxiolytiques et les hypnotiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)..... 52
Tableau 9 : Communication détaillée des agences sur les antihistaminiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)..... 53
Tableau 10 : Communication détaillée des agences sur les anesthésiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)..... 54
Tableau 11: Communication détaillée des agences sur les mydriatiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)..... 54

I Introduction

1 Le médicament, produit soumis à des conditions d'accès particulières

1.1 Principe

L'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Ainsi, les médicaments ne sont pas des objets de consommation courante comme les autres.

Afin d'être commercialisé, il nécessite une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée soit par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), anciennement Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé (Afssaps), soit par la Commission Européenne (art. L5121-8, CSP). Cette autorisation est fondée sur la démonstration de sa qualité pharmaceutique, de son effet thérapeutique et de son absence de nocivité, c'est-à-dire sur la démonstration d'un rapport bénéfices/risques, qui doit être favorable.

Ce rapport bénéfices/risques est évalué au cours de différents essais, précliniques et cliniques, avant sa commercialisation, réalisés dans des conditions idéales d'utilisation (avec un nombre limité de personnes, sélectionnées, sur une courte durée), qui ne reflètent pas les conditions d'utilisation réelles du médicament. Ainsi, il est prévu qu'après la mise sur le marché du médicament, si les effets indésirables montrent que ce rapport évolue, et n'est plus favorable, l'AMM pourra être suspendue, voire retirée, ce qui entraînera son arrêt de commercialisation (art. L5121-9 et R5121-37-1, CSP).

1.2 Différentes catégories de médicaments

Par ailleurs, en fonction du risque direct ou indirect qu'ils représentent pour la santé, la réglementation des substances vénéneuses prévoit que les médicaments peuvent être inscrits sur la liste des stupéfiants, ou sur les listes I ou II des substances vénéneuses (art. L5132-6, CSP), ce qui conditionne leurs règles de prescription et de délivrance.
De même, les médicaments à risque de mésusage, de pharmacodépendance ou d'abus peuvent être soumis en totalité ou en partie à la réglementation des stupéfiants, ce sont les médicaments « assimilés stupéfiants ». De ce fait, des restrictions particulières dans les conditions de prescription et de délivrance peuvent être appliquées (art. R5132-30, CSP). L'ANSM diffuse la liste de ces médicaments sur son site(1), il s'agit du flunitrazépam (Rohypnol®) ; de la buprénorphine (Subutex®, Suboxone®, et Temgesic®), du clorazépate dipotasique > 20 mg (Tranxène®), de la tianeptine (Stablon®), et du zolpidem (Stilnox®). Il est également prévu que la durée de prescription des médicaments psychoactifs puisse être réduite, comme tel est le cas pour les anxiolytiques ou les hypnotiques(1) (arrêté du 7 octobre 2001 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques dont la durée de prescription est réduite).

La réglementation relative à l'autorisation de mise sur le matché prévoit également que certains médicaments peuvent être soumis à prescription restreinte (art. R5121-77, CSP), c'est-à-dire que leur prescription est réservée à certaines catégories de médecins et/ou assortie de conditions particulières. Il existe 5 catégories de médicaments à prescription restreinte : les médicaments réservés à l'usage hospitalier, les médicaments à prescription hospitalière, les médicaments à prescription initiale hospitalière, les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes, et les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

L'assurance maladie intervient également pour conditionner la prise en charge des médicaments à risque de mésusage, d'usage détourné ou abusif, à l'inscription par le prescripteur du nom du pharmacien chargé de la délivrance à chaque prescription (art. L162-4-2, Code de la Sécurité Sociale (CSS)). Conformément à l'arrêté(2) du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou abusif, ces médicaments sont la Buprénorphine Haut Dosage (BHD > 0.2 mg par prise), le flunitrazépam, la méthadone et le méthylphénidate.

Outre ce contrôle, aucun médicament n'est sans risque, le suivi d'évaluation des médicaments après leur mise sur le marché s'impose. Il est exercé par la pharmacovigilance, définie comme « la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments » (art. L5121-22, CSP) ainsi que par l'addictovigilance, spécifique de la pharmacodépendance et de l'abus des médicaments psychoactifs.

2 L'addictovigilance

2.1 Définition et champ d'application

L'addictovigilance est définie comme « la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de tout produit, substance ou plante ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac » (art. L5133-1, CSP). Le système chargé de cette vigilance est décrit dans la réglementation des substances vénéneuses (art. R5132-97 à R5132-116, CSP).

Cette vigilance a été instaurée en 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1er octobre 1990)[3], créée suite à la Convention Unique des Stupéfiants de 1961[4], l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU), avaient appelé les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives, et à mettre en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de santé et du grand public. Ce réseau de surveillance français a été officialisé par parution du décret n°99-249 du 31 mars 1999[5], et participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie, devenue lutte contre les addictions, en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA).

Son champ d'application n'est pas limité aux médicaments psychoactifs, mais inclut également les substances et plantes psychoactives et autres produits en contenant, à l'exception de l'alcool éthylique et du tabac.

Il porte sur (art. R5132-97, CSP) :

- l'abus, «utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique »,
- la pharmacodépendance, « l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique »,
- l'usage détourné, « consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives ».

2.2 L'ANSM et les CEIP-A

Le système national d'addictovigilance comprend : l'ANSM, anciennement Afssaps, agences françaises d'évaluation, de décision et d'expertise, chargées de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits de santé, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes(6), et les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) (art. R5132-112 à R5132-116, CSP).
Il inclut également les professionnels de santé (art. R5132-114, CSP) et les entreprises ou organismes exploitant une substance, une plante ou un médicament ayant un effet psychoactif (art. R5132-115, CSP), tenus à des obligations de déclaration.

- Les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance

L'addictovigilance repose sur 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), renommés Centres d'Évaluation et d'Information sur la

Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) en 2017, par le décret relatif à l'harmonisation des vigilances(6) (art. L5132-99, CSP).

Ces CEIP-A sont chargés :

- « de recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments et autres produits » ayant un effet psychoactif,
- « de recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou des autres professionnels concernés, des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et des établissements de santé, notamment auprès des centres antipoison, des centres régionaux de pharmacovigilance et des structures des urgences,
- de contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation,
- de contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits,
- de conduire les enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé […] » (article R5132-112 du CSP).

- La Commission nationale de stupéfiants et psychotropes

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, qui est chargée de donner un avis collégial et consultatif au directeur général de l'ANSM, a, conformément à la décision DG n°2016-103 du 7 mars 2016 les missions suivantes :

- « l'évaluation ou la mise à jour des plans de gestion des risques des médicaments psychoactifs,
- l'évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs et des mesures à prendre pour préserver la santé publique,
- l'évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes,

- la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs en raison de l'identification de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné,
- les médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions (excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool),
- les 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,
- l'application des dispositions relatives aux substances et préparations vénéneuses ».

On note que cette commission, qui existait de longue date dans l'identification des substances vénéneuses(6), été supprimée du code de la santé publique, par décret n° 2017-885 du 9 mai 2017 (Journal Officiel (JO), 10 mai 2017).

- L'ANSM

Outre le rôle très important des CEIP-A en terme de diffusion d'information et de réponse à des demandes de renseignements, l'addictovigilance s'appuie sur les pouvoirs d'intervention de l'ANSM. Après consultation de ces différents travaux, et afin de préserver la santé publique, l'ANSM pourra prendre des mesures visant à encadrer les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments à risque d'abus et de pharmacodépendance, telles que par exemple, une diminution de la durée maximale de prescription, l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, le classement sur la liste des stupéfiants …

La diffusion de l'information est aussi un volet important de son intervention auprès des professionnels de santé et du grand public, notamment en cas de problèmes de sécurité. Différents moyens de communication son utilisés comme les points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse, disponibles sur son site internet. Par exemple, l'ANSM pourra publier des états des lieux de la consommation de ces médicaments à risque, des recommandations de bon usage, des alertes et mises en garde sur l'usage détourné de nouvelles substances psychoactives, des informations sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance ...

2.3 Les outils spécifiques de l'addictovigilance

L'addictovigilance s'appuie sur plusieurs outils de surveillance pharmacoépidémiologiques et d'évaluation spécifiques. Ces outils, présentés sur le site de l'ANSM (ansm.sante.fr), sont au nombre de 9.

Ce sont les enquêtes :

- Soumission chimique[7], « dispositif d'observation prospectif et permanent pour recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique, c'est-à-dire, d'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime, avec identification et dosage des substances en cause »,
- Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS)[8], qui « collecte l'opinion de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants et vise également à :
  - décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants,
  - décrire les modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants
  - évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données recueillies.

  Ces informations sont recueillies auprès de pharmaciens d'officine par le réseau des CEIP »,
- Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES)[8], qui « recueille les cas de décès survenant chez les toxicomanes auprès des toxicologues, analystes volontaires et les CEIP-A. Les substances en cause (médicament et drogue illicite) sont ainsi identifiées et quantifiées »,
- Décès Toxiques par Antalgiques (DTA)[8], qui permet de recueillir « les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques »,
- Notification spontanée (NOTS)[8], qui est un « système de recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus transmises à l'ANSM »,
- Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA)[8], qui est une « enquête pharmacoépidémiologique nationale transversale conduite auprès d'un réseau de médecins généralistes recruté, dont l'objectif principal est de recueillir des informations sur :
  - les caractéristiques sociodémographiques,
  - les consommations de produits,

- l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, usagers de substances actives illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés »,

- Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM)[8], qui permet de « recueillir des informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire, présentant une pharmacodépendance à une ou plusieurs substances ou qui sont sous traitement de substitution.

  Ceci permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement dangereuses »,
- Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP)[8], qui permet :
  - « d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine,
  - et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés au niveau régional et national »,
- Système d'Identification National des Toxiques et Substances (SINTES)[8], qui concerne les drogues illicites.

Ces différentes enquêtes permettent aux CEIP-A de détecter le plus précocement possible les cas d'abus, d'usage détourné et de dépendance à des substances psychoactives, ou à des médicaments en contenant, notifiés par les professionnels de santé, et notamment les pharmaciens d'officine.

2.4 Le pharmacien dans l'addictovigilance

Le pharmacien d'officine a le devoir de contribuer aux vigilances, et notamment à la pharmacovigilance, par la déclaration sans délai de tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, mais également à l'addictovigilance, par la déclaration obligatoire de tout cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné grave aux réseaux régionaux d'addictovigilance (CEIP-A) (art R5132-114, CSP).

De plus, le code de déontologie stipule qu'il « ne doit pas, par quelque procédé ou moyen que ce soit, inciter ses patients à une consommation abusive de médicaments » (art R4235-64, CSP).

Le pharmacien d'officine a également le droit de refuser de dispenser un médicament lorsque l'intérêt du patient lui paraît l'exiger (art. R4235-61, CSP).

Le pharmacien, professionnel de santé disponible sans rendez-vous et présent sur tout le territoire, représente une source d'informations importante dans l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments. En effet, il peut participer aux différentes enquêtes des CEIP-A, et notamment par des notifications spontanées en cas de suspicion d'abus ou de pharmacodépendance

Celles-ci peuvent ensuite faire l'objet de communication auprès des autres professionnels de santé par l'ANSM, et peuvent entraîner des modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments. Expert en médicaments, il doit rester vigilant face à ces cas d'achats répétés, ces demandes spontanées suspectes, ces suspicions de mésusage ou de falsification d'ordonnances.

Le pharmacien a également un devoir de Développement Professionnel Continu[9] (DPC), c'est-à-dire qu'il doit actualiser ses connaissances et compétences, et améliorer ses pratiques en permanence (art. R4235-11, CSP).

Dans ce contexte, il doit connaître les molécules à risque de pharmacodépendance, d'abus et de mésusage, ce qui pose la question de son accès à l'information diffusée par l'ANSM, et en amont de la manière dont cette dernière la diffuse.

Nous nous sommes intéressés à cette question dans la cadre d'une étude menée à partir du site de l'ANSM, permettant de couvrir la période 1998 – 2019.

II Objectif – Matériel et méthode

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié la communication faite sur les médicaments à risque d'abus et de dépendance par l'Afssaps, puis par l'ANSM entre janvier 1998 et février 2019.
Ainsi, nous n'avons pas retenu les autres substances, plantes et produits psychoactifs à risque de pharmacodépendance et d'abus sur lesquels l'addictovigilance s'exerce également, ni les médicaments réservés à l'usage hospitalier, non disponibles en ville.

Il s'agissait de répondre à de nombreuses interrogations : comment l'agence responsable du médicament communique-t-elle sur les médicaments sur lesquels les pharmaciens doivent exercer une vigilance renforcée en raison de leur risque de pharmacodépendance ou d'abus ? Quels sont les moyens d'informations à la fois fiables et officiels, disponibles pour les professionnels de santé, et notamment les pharmaciens d'officine ?

1.1 Exploration du site de l'ANSM

a. Rubriques « Stupéfiants et psychotropes » et « Activités »

Dans un premier temps, nous avons consulté la rubrique « SP Stupéfiants et psychotropes » dans l'onglet « Accès direct aux produits de santé » de la page d'accueil du site de l'ANSM (ansm.sante.fr).

Figure 1 : Accès direct aux stupéfiants et psychotropes sur le site ansm.sante.fr

Ensuite, nous avons consulté, dans la partie « Activités », le lien « Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance ».

Figure 2 : Accès aux médicaments à risque d'usage détourné et de dépendance

Ceci nous a permis d'accéder à une liste[(10)] de 11 médicaments à risque d'abus et de dépendance (classés par substance active, et ordre alphabétique des noms commerciaux), avec les risques motivant la surveillance ainsi que leur domaine ou classe thérapeutique, au 28 Février 2019. Sur ces 11 médicaments, nous n'en avons retenu que 9, l'oxybate de sodium (Xyrem®) et le Mélange Équimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote (MEOPA) ont été exclus, en effet, ce sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

Ces substances actives correspondaient à des médicaments :

- classés sur la liste des stupéfiants (fentanyl, méthadone, méthylphénidate),
- classés sur la liste I des substances vénéneuses (tramadol),

soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants (buprénorphine, clonazépam, flunitrazépam, tianeptine, et zolpidem).

Médicaments	Substance active	Domaine ou classe thérapeutique	Risques motivant la surveillance
Abstral®, Actiq®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent®	**Fentanyl**	Douleurs cancéreuses (accès paroxystiques)	Risque d'abus et dépendance Risque de surdosage Risque d'utilisation hors-AMM Risque d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'Enfant Risque d'usage détourné
Concerta®, Quasym®, Ritaline®	**Méthylphénidate**	Psychoanaleptiques	Risque d'abus et d'usage détourné Risques neuropsychiatriques, cérébro et cardiovasculaires et effet possible sur la croissance et la maturation sexuelle Usage hors AMM
Contramal®, Topalgic® et Génériques Ixprim® et Zaldiar®	**Tramadol** (seul ou en association avec du paracétamol)	Antalgiques	Risque de modification du profil de sécurité d'emploi en raison du report de prescription suite au retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène Risque d'abus et de dépendance Risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement Risque de surdosage volontaire
Methadone AP-HP®, sirop et gélules	**Chlorhydrate de méthadone**	Traitement de substitution de la dépendance aux opiacés	Risque d'abus, mésusage et surdosage accidentel notamment chez l'enfant
Rivotril®	**Clonazépam**	Benzodiazépines	Risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné Risque d'usage hors-AMM Risque de soumission chimique
Rohypnol®	**Flunitrazépam**	Benzodiazépines	Risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné
Stablon®	**Tianeptine**	Antidépresseurs	Risque d'abus et de dépendance
Stilnox® et Génériques	**Zolpidem**	Troubles du sommeil	Risque de dépendance, d'abus et d'usage détourné
Subutex® et Génériques	**Buprénorphine**	Traitement de substitution	Abus, dépendance et mésusage Usage détourné et trafic Atteintes hépatiques, endocardites, Expositions pendant la grossesse, troubles fœtaux et néonataux

Tableau 1 : Liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance

b. Rubrique « S'informer »

Dans un deuxième temps, afin de connaître la manière dont sont informés les professionnels de santé et le grand public, mais également afin d'identifier les alertes pour des médicaments non encore mentionnés dans cette liste, à partir de la rubrique « S'informer » de la page d'accueil de l'ANSM, nous avons réalisé une lecture exhaustive des titres des moyens de communication suivants :

- les points d'informations,
- les lettres aux professionnels de santé, (onglet « Informations de sécurité »),
- et les communiqués et points presse, (« Communiqués »).

Il s'agit d'une recherche portant sur l'intégralité de ces documents publiés entre le 1er janvier 1998 et le 28 février 2019.

Figure 3 : Les moyens de communication de l'ANSM : points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse

Ces différents documents, publiés par l'Afssaps puis l'ANSM, identifient le produit de santé qu'ils concernent, par des étiquettes de couleurs différentes, placées devant le titre du document avec les abréviations :

- « Med » lorsqu'il s'agit d'un Médicament,
- « SP » lorsqu'il s'agit d'un Stupéfiant ou Psychotrope,
- « DM » lorsqu'il s'agit d'un Dispositif Médical,
- « Cos » lorsqu'il s'agit d'un produit Cosmétique,
- « PSL » lorsqu'il s'agit d'un Produit Sanguin Labile …

Figure 4: Identification des documents par une étiquette

Ainsi, pour les années 1998 à 2003, puis pour l'année 2019 (jusqu'au 28 février), nous avons lu tous les titres des documents diffusés par l'ANSM, tout produit de santé confondu, dans la mesure où, très peu avaient été publiés.

Pour les autres années, nous nous sommes uniquement intéressés aux documents portant les identifications « Med » et « SP ». Certains documents (lettres aux professionnels de santé et communiqués de presse) portaient une double identification, à la fois « Med » et « SP ».

Dans le cadre de notre recherche, nous avons systématiquement sélectionné et consulté les documents qui comprenaient dans leur titre :

- l'une des 9 substances actives à risque d'abus et de dépendance précédemment identifiées[10] (buprénorphine, clonazépam, fentanyl, flunitrazépam, méthadone, méthylphénidate, tianeptine, tramadol zolpidem),
- ou un terme susceptible d'avoir justifié une communication en lien avec la sécurité du médicament, et donc évoquant un risque potentiel d'abus ou une suspicion d'usage détourné ou de pharmacodépendance.

Ces termes étaient très nombreux :

- « abus »,
- « ajout d'une contre-indication »,
- « arrêt ou suspension de commercialisation »,
- « benzodiazépines »,
- « bilan après X mois de commercialisation »,
- « bon usage » « sécurité d'emploi / données de sécurité », « sécurisation », « sécuriser l'emploi »,
- « état des lieux de la consommation »,
- « mesures de précaution » « précaution d'emploi »,
- « maintien / modification / suspension / retrait / abrogation d'AMM »,
- « mésusage »,
- « mise à jour de l'information »,
- « mise en garde »,
- « modification des conditions de prescription et/ou de délivrance et/ou d'utilisation » : par exemple : « prescription médicale obligatoire », « uniquement sur ordonnance », « prescription sur ordonnance sécurisée », « modification de la durée maximale de prescription », « rappel des règles de prescription et de délivrance », « restriction des/ nouvelles conditions de prescription et délivrance »,
- « modification du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) »,
- « opioïde »,
- « pharmacodépendance »,
- « réévaluation du rapport bénéfice/risque » « information sur le rapport bénéfice/risque »,
- « restriction d'indication », « modification des indications », « supprimer des indications »,
- « retrait du marché », « maintien sur le marché »,
- « risques liés à l'utilisation au long cours »,
- « soumission chimique »,
- « stupéfiants » et « psychotropes »,
- « surveillance renforcée », « surveillance »,
- « usage détourné », « usage inadapté », « détournement »,
- « utilisation hors AMM »,
- « vigilance accrue ».

Au final, après avoir consulté ces différents documents, ceux que nous avons retenus contenaient une des 9 molécules à risque d'abus et de dépendance citées précédemment, dans leur titre, et/ou dans leur titre ou dans l'article, l'un des termes suivants :

- « abus »,
- « addictovigilance »,
- « arrêt de commercialisation »,
- « benzodiazépines »,
- « bon usage »,
- « état des lieux de la consommation »,
- « mésusage »,
- « modification / restriction des / nouvelles conditions de prescription et/ou de délivrance », « uniquement sur ordonnance », « prescription sur ordonnance sécurisée », « modification de la durée maximale de prescription »,
- « opioïde »
- « pharmacodépendance »,
- « sécurité d'emploi », « sécuriser l'emploi »,
- « soumission chimique »,
- « stupéfiants » et « psychotropes »,
- « surveillance »,
- « usage détourné », « détournement ».

En effet, ces mots évoquaient un possible abus ou une suspicion de détournement ou de pharmacodépendance.

En revanche, les autres articles consultés concernaient la réévaluation du rapport bénéfices/risques, très souvent défavorable des médicaments, à cause de leurs effets indésirables, mais sans rapport avec un risque d'abus ou de dépendance. Ces documents ont donc été consultés, mais non retenus dans le cadre de notre recherche.

c. Répertoire des spécialités pharmaceutiques

Afin de connaître les dates des AMM des médicaments cités dans les documents trouvés, (autorisation de mise sur le marché du princeps), nous avons consulté le répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM.

Figure 5 : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques

1.2 Exploration de la base des données publique des médicaments

Afin de définir l'indication thérapeutique, la classe pharmacothérapeutique ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de chaque médicament retenu, nous avons consulté la base de données publique des médicaments[11,12] (base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)

Figure 6 : La base de données publique des médicaments

La base de données publique des médicaments permet aux professionnels de santé et au grand public d'accéder au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), à la notice, mais également aux documents de bon usage des médicaments commercialisés ou dont la commercialisation a été arrêtée depuis moins de 2 ans.

Ce site a été créé en Octobre 2013, et s'inscrit dans le cadre de l'article 8 de la loi du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Il regroupe les principales informations sur les médicaments commercialisés ou en arrêt de commercialisation depuis moins de 2 ans en France, en permettant une recherche par substance active ou par nom de spécialité.

a. Relai de la diffusion d'information de sécurité sanitaire

Outre l'accès au RCP, et à la notice de chaque médicament, il nous semblait important d'étudier si cette base relayait les lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse et points d'information diffusés par l'ANSM, au sein de la fiche synthétique dite « fiche

info », qu'elle diffuse, et qui prévoit la diffusion des informations de sécurité sanitaire[13] (art. D161-20, CSS et décret n° 2013-871 relatif à la base de données publiques sur les traitements).

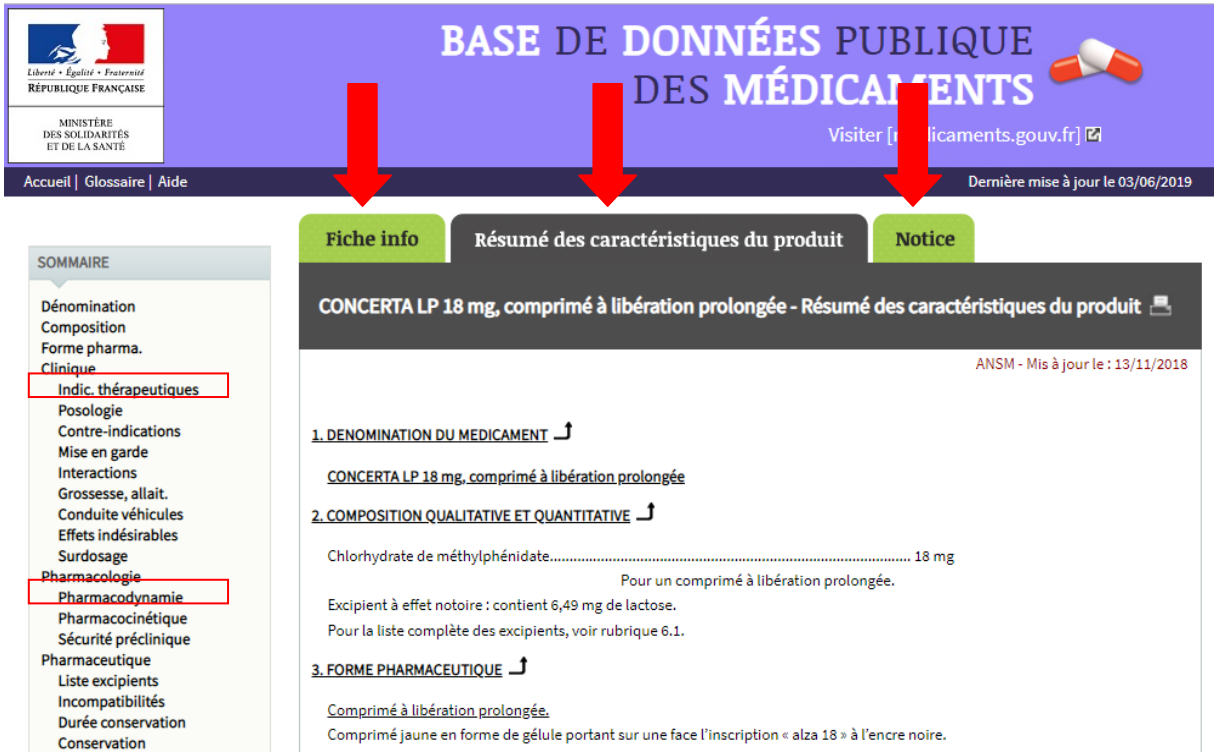


Figure 7 : Accès à la fiche info, au RCP et à la notice des médicaments sur la base de données publique des médicaments

Figure 8 : Lien de la base de données publique du médicament vers les documents d'informations de l'ANSM

b. Consultation de la notice

Nous avons également consulté les notices des différents médicaments à risque d'abus et de mésusage identifiés par notre recherche, et avons regardé si cette notion d'abus ou de dépendance était citée dans les effets indésirables ou dans les mises en garde de ces médicaments.

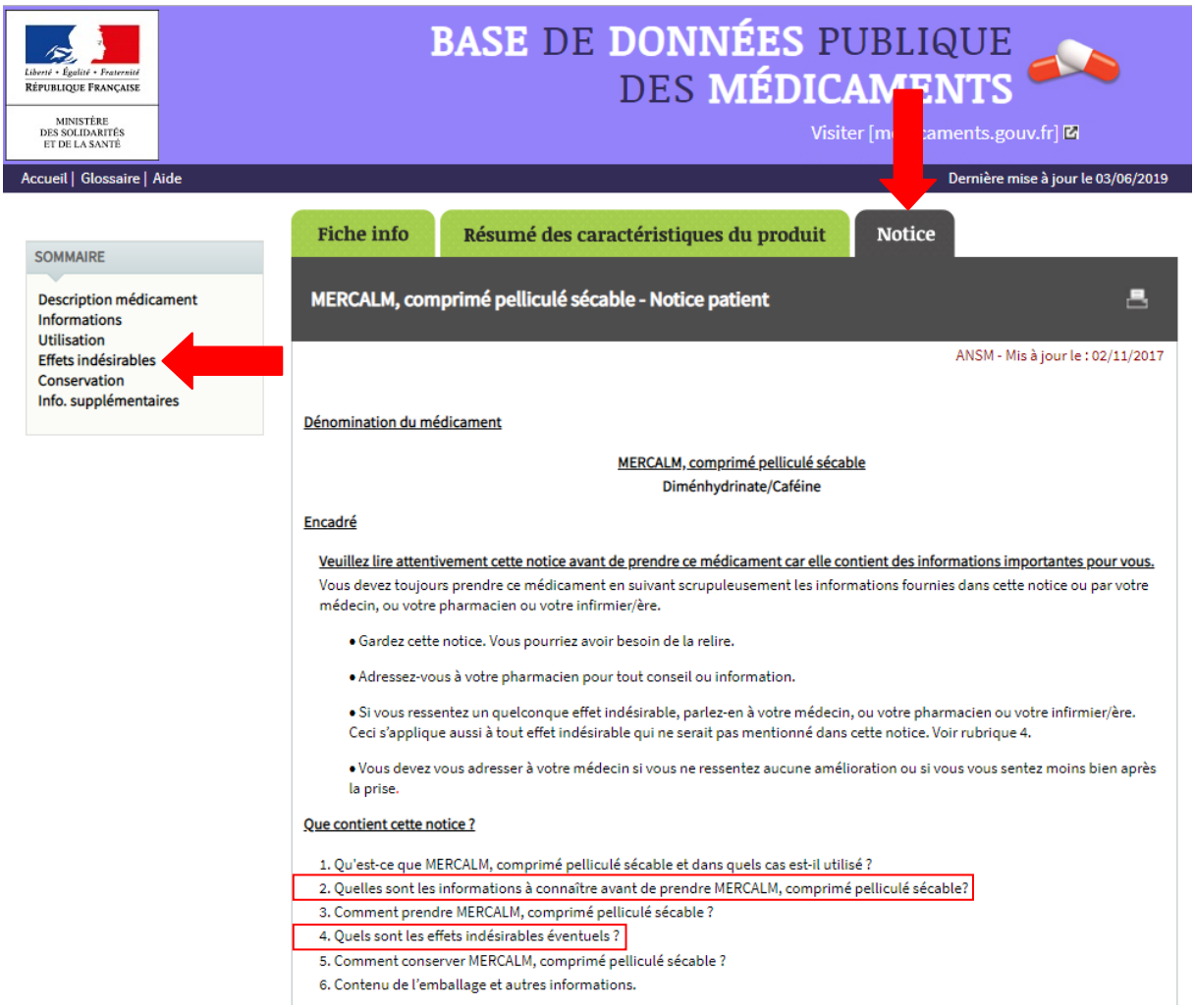


Figure 9 : Recherche de la notion d'abus ou de dépendance dans la notice des médicaments sur la base de données publique des médicaments

III Résultats

1 Communication de l'Afssaps puis de l'ANSM (janvier 1998 – février 2019)

1.1 Approche globale de la diffusion des documents

a. Bilan cumulé de la communication (1998 – 2019)

L'AFSSAPS puis l'ANSM, ont publié 2146 documents d'information entre le 1er Janvier 1998 et le 28 Février 2019 :

- 797 points d'information (PI) (37,1%),
- 699 lettres aux professionnels de santé (LPS) (32.6%),
- et 650 communiqués et points presse (CP) (30.3%).

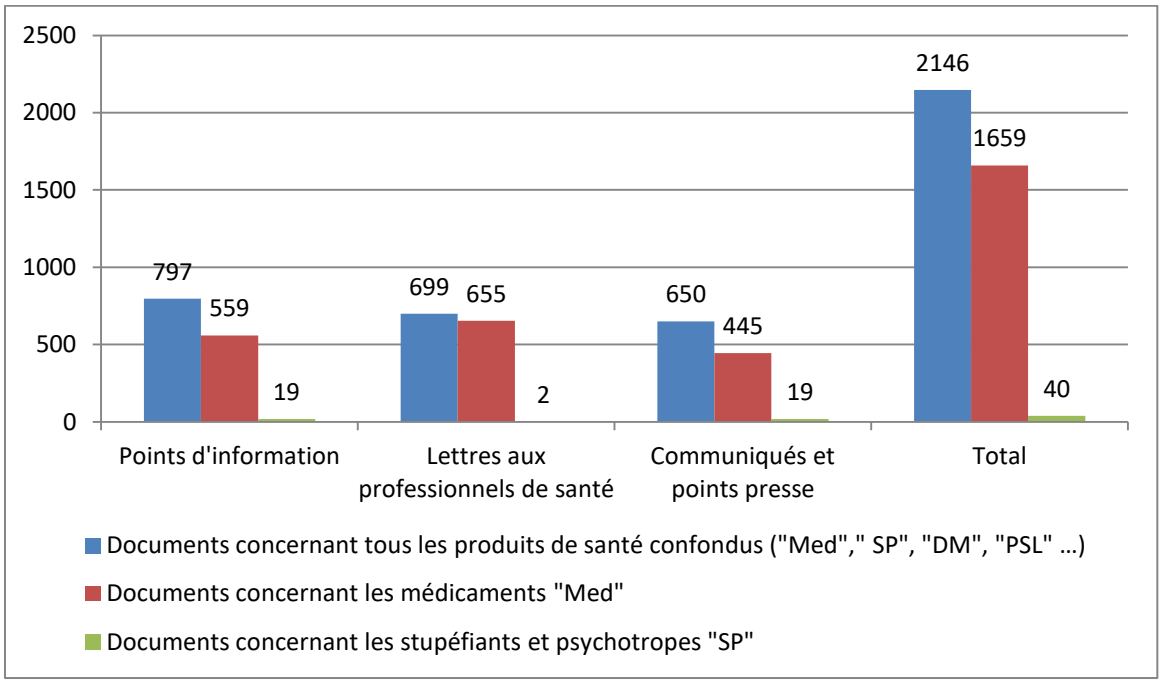


Figure 10 : Nombre total de documents publiés (1998 – 2019)

Parmi les 2146 documents d'information publiés, 1699 (soit 79.2%) portaient les identifications « Med » et/ou « SP », c'est-à-dire qu'ils concernaient les médicaments et/ou les stupéfiants et les psychotropes.

L'agence a publié 1659 documents identifiés comme des médicaments (77.3%) soit 559 points d'information (33.7%), 655 lettres aux professionnels de santé (39.5%), et 445 communiqués et points presse (26.8%).

40 documents étaient identifiés stupéfiants et psychotropes (1.9%), soit 19 points d'information (47.5%), 2 lettres aux professionnels de santé (5%), et 19 communiqués et points presse (47.5%).

b. Évolution annuelle de la diffusion des documents (1998 - 2019)

L'étude a permis d'observer une augmentation de la diffusion d'informations par l'ANSM à partir de 2011, passant de 112 à 205 documents, soit un coefficient multiplicateur de 1.8 entre 2010 et 2011, et notamment des documents concernant les médicaments, passant de 85 à 155, entre 2010 et 2011, soit un coefficient multiplicateur de 1.8.

De nouveau, nous avons noté que très peu de documents sont identifiés « Stupéfiants et Psychotropes », et que la majorité des informations diffusées par l'ANSM concerne des « Médicaments », soit :

- 1659 documents « Med » (n=2146, 77.3%)
- 40 documents « SP » (n=2146, 1.9%)
- 11 documents « Med » et « SP » (n=2146, 0.5%).

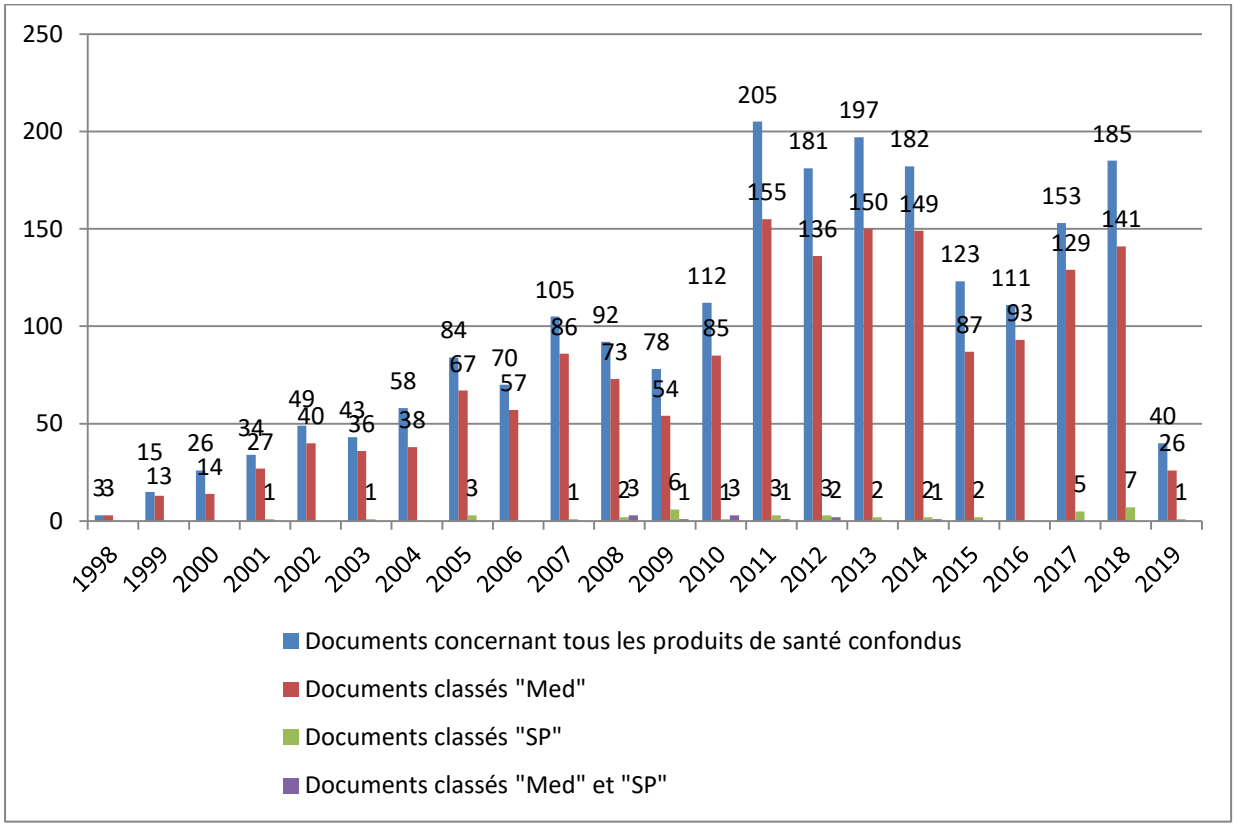


Figure 11 : Évolution de la diffusion des différents documents par année (1998 – 2019)

Nous pouvons également observer un nouvel étiquetage des documents communiqués par l'agence, à la fois « Med » et « SP ».

Maintenant, nous allons détailler l'évolution de la diffusion d'informations année par année des différents moyens de communication de l'agence.

- Points d'information

En ce qui concerne les points d'information, un total de 797 a été diffusé entre le 1er janvier 1998 et le 28 février 2019.

Nous pouvons observer qu'avant 2011, très peu étaient publiés, moins de 20 par an, et qu'à partir de 2011, leur diffusion a augmenté, passant de 14 à 57 entre 2010 et 2011 (soit un coefficient multiplicateur de 4.1), tout produit de santé confondu.

La majorité de ces points d'information concernent les médicaments (n=559, soit 70.1%), très peu les stupéfiants et psychotropes (n=19, 2.4%).

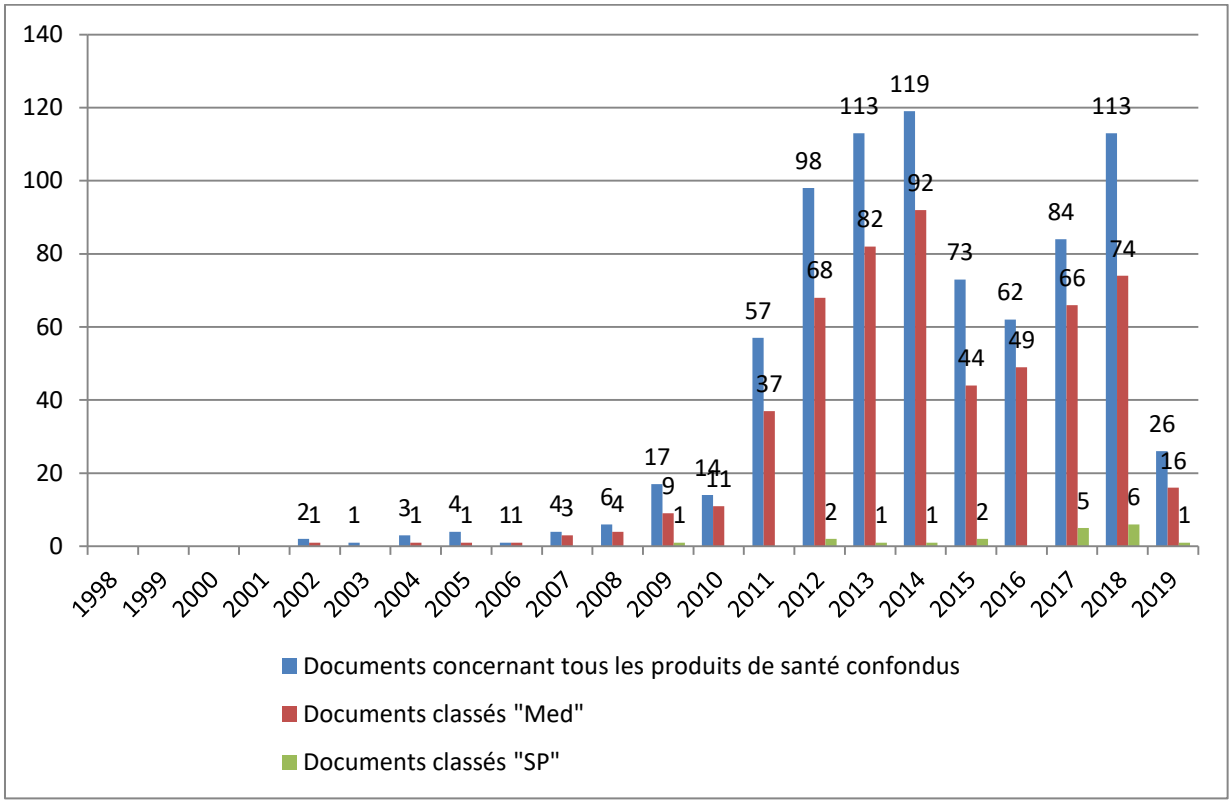


Figure 12 : Évolution de la diffusion des points d'information par année (1998 – 2019)

- Lettres aux professionnels de santé

En ce qui concerne les lettres aux professionnels de santé, un total de 699 a été diffusé entre 1er janvier 1998 et le 28 février 2019.

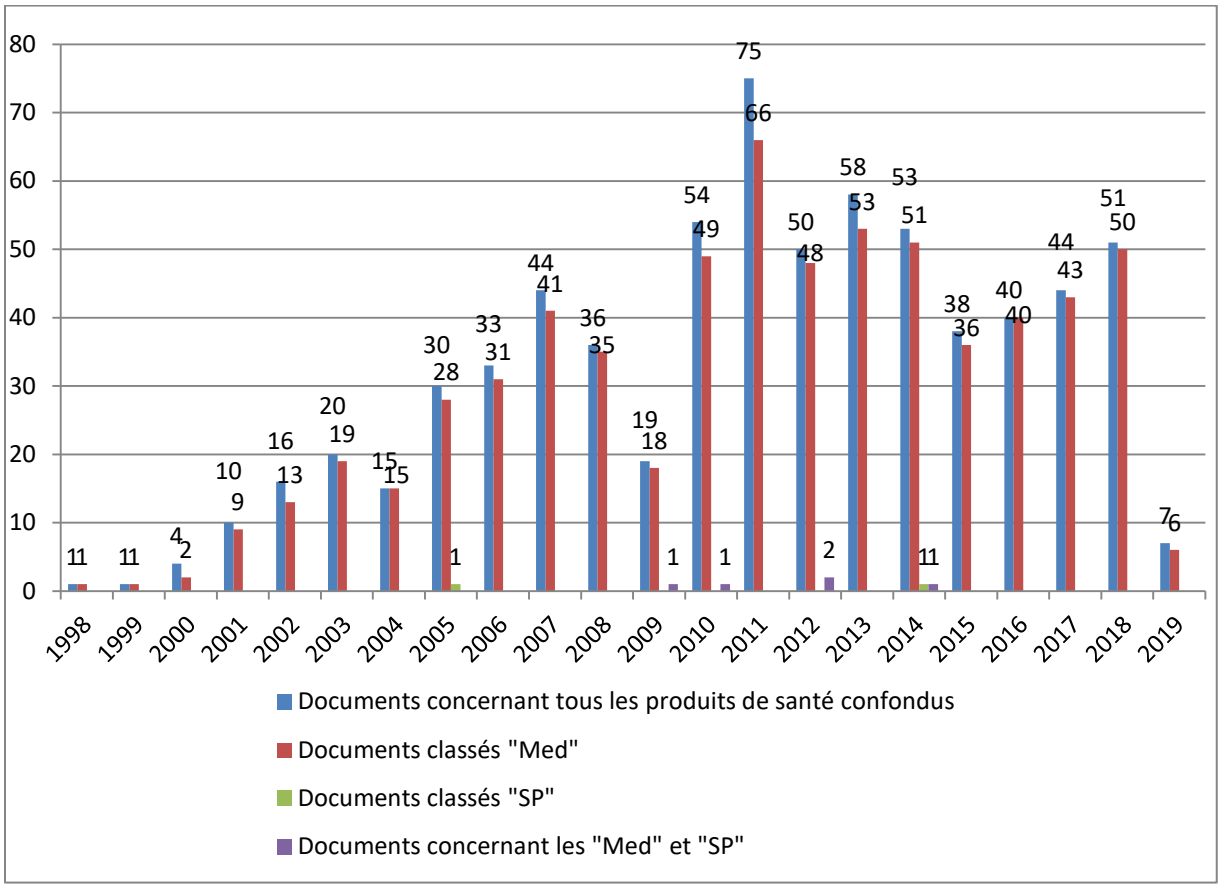


Figure 13 : Évolution de la diffusion des lettres aux professionnels de santé par année (1998 – 2019)

Contrairement aux points d'information, nous retrouvons des lettres aux professionnels de santé dès 1998. En revanche, comme pour les points d'information, nous pouvons noter une augmentation de leur diffusion, à partir de 2011, passant de 54 à 75 entre 2010 et 2011, soit un coefficient multiplicateur de 1.4.

Ces lettres aux professionnels de santé ne concernent pratiquement que les médicaments (n=655,699 soit 93.7%). Seulement 2 ont été classées parmi les « Stupéfiants et psychotropes » (soit 0.3%).

Nous avons également observé que, parmi ces 699 documents, 5 étaient classés à la fois « Médicament » et « Stupéfiants et psychotropes » (soit 0.7%).

Cette double classification est nouvelle, et n'a pas été utilisée pour les points d'information.

- Communiqués et points presse

En ce qui concerne les communiqués et points presse, un total de 650 a été diffusé entre 1er janvier 1998 et le 28 février 2019

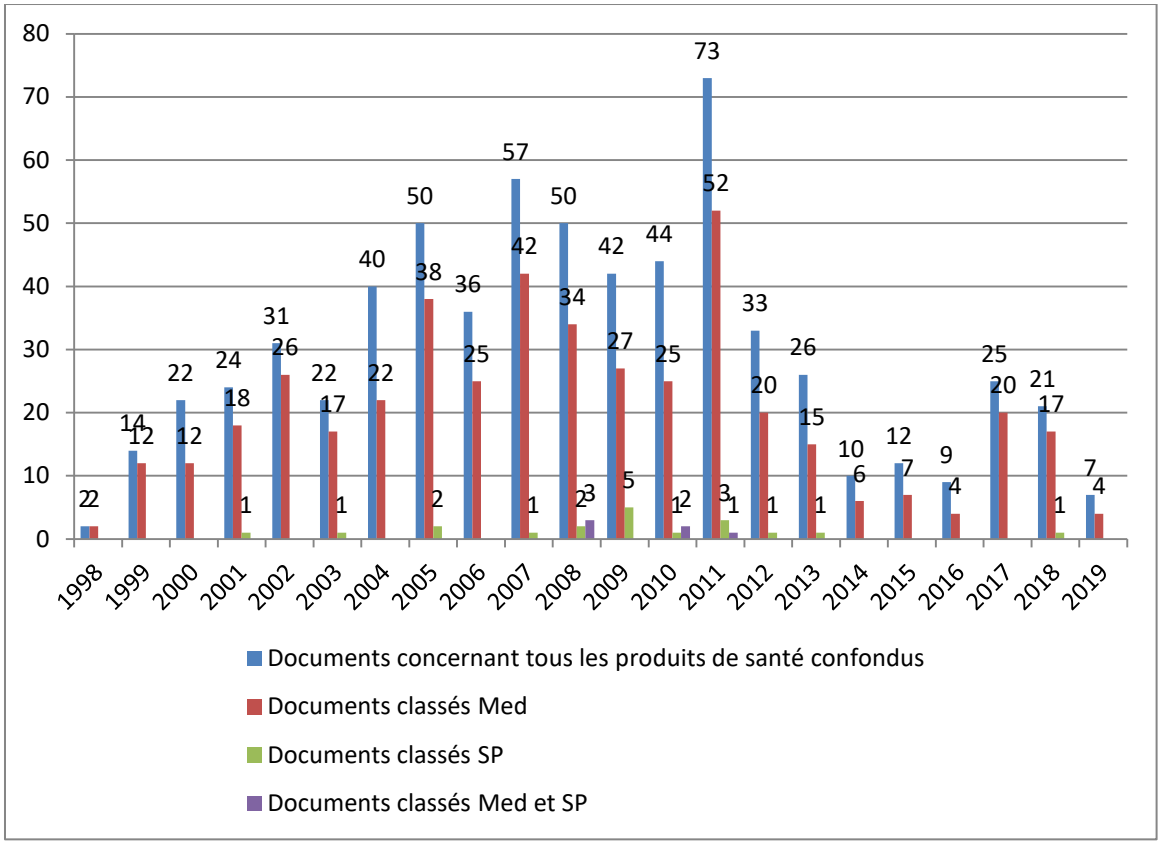


Figure 14 : Évolution de la diffusion des communiqués et points presse par année (1998 – 2019)

Comme pour les points d'information et lettres aux professionnels de santé, une augmentation de la diffusion des communiqués et points presse a été observée en 2011, passant de 36 à 57 entre 2010 et 2011, soit un coefficient multiplicateur de 1.7.
Nous pouvons observer, à la différence des points d'informations et lettres aux professionnels de santé, une tendance à la diminution de la diffusion de communiqués ces dernières années (moins de 40 par an depuis 2012, tout produit de santé confondu).

Ces communiqués et point presse sont classés parmi :

- les médicaments (n=445, 68.5%),
- les stupéfiants et psychotropes (n=19, 2.9%),
- et les médicaments et les stupéfiants et psychotropes (n=6, 0.9%).

Au final, cette première approche de notre étude a montré que l'ANSM diffuse beaucoup d'informations classées « Médicaments » (n=1659,2146, soit 77.3%), et très peu de

documents sont classés « Stupéfiants et Psychotropes » (n=40,2146, soit 1.9%).
Certaines lettres aux professionnels de santé et communiqués de presse étaient classés à la fois parmi les médicaments et les stupéfiants et psychotropes (n=11,2146, soit 0.5%), double identification qui n'a pas été observée pour les points d'information.

La communication par points d'information et lettres aux professionnels de santé est restée importante, alors que celle par communiqués de presse a progressivement diminué.

1.2 Documents relatifs à la pharmacodépendance et/ ou à l'abus

a. Bilan cumulé de la communication (1998 – 2019)

Parmi les 2146 documents publiés (points d'information, lettres aux professionnels de santé, et communiqués de presse), nous en avons consulté 354, conformément à notre méthode, puis retenu seulement 57, ce qui représente seulement 2.7% des documents publiés tout produit de santé confondu, et 16.1% des documents consultés.

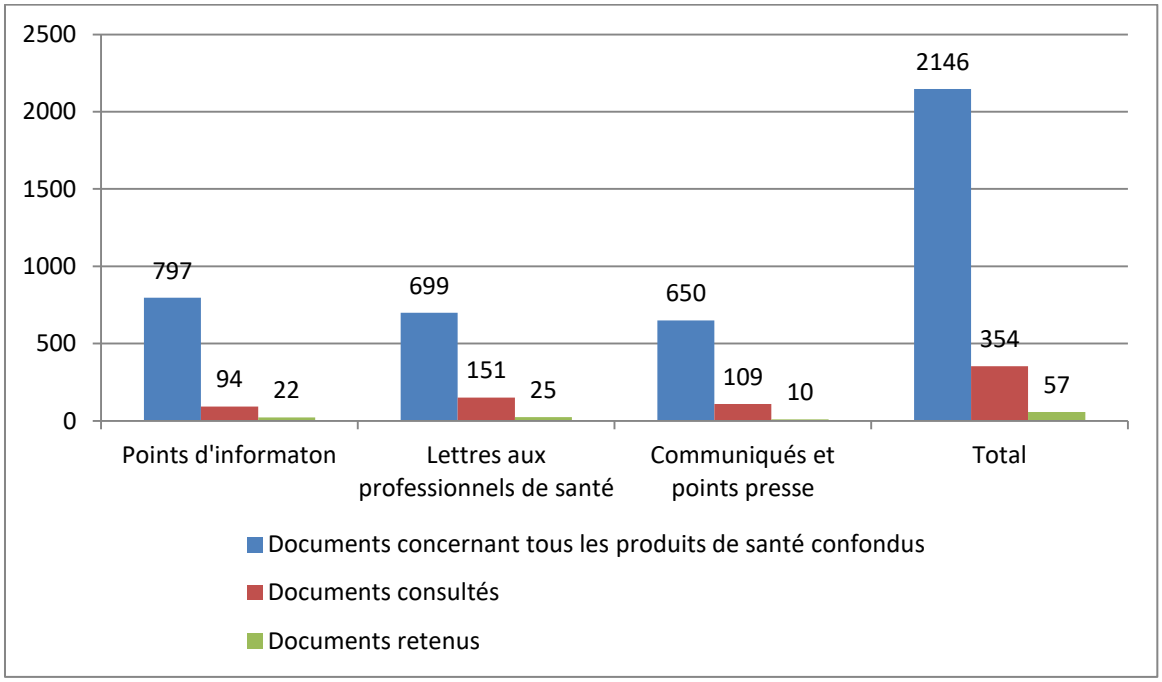


Figure 15 : Répartition des documents consultés et retenus (1998 – 2019)

Ces 57 documents retenus étaient majoritairement des lettres aux professionnels de santé (n=25, soit 43.9%), puis des points d'information (n=22, soit 38.6%), enfin des communiqués et points presse (n=10, soit 17.5%).

Il est également à noter que, conformément à leur identification par l'Agence, ces 57 documents retenus visaient :

- des médicaments, pour 41 d'entre eux (71.9%),
- des stupéfiants et psychotropes, pour 12 d'entre eux (21%),
- des médicaments et stupéfiants et psychotropes pour 2 d'entre eux (3.5%),
- 1 dispositif médical de diagnostic in vitro (1.8%,),
- 1 produit classé en « autres produits et substances » (1.8%).

Cet aspect, de même que les substances actives concernées, a été abordé dans une étape suivante.

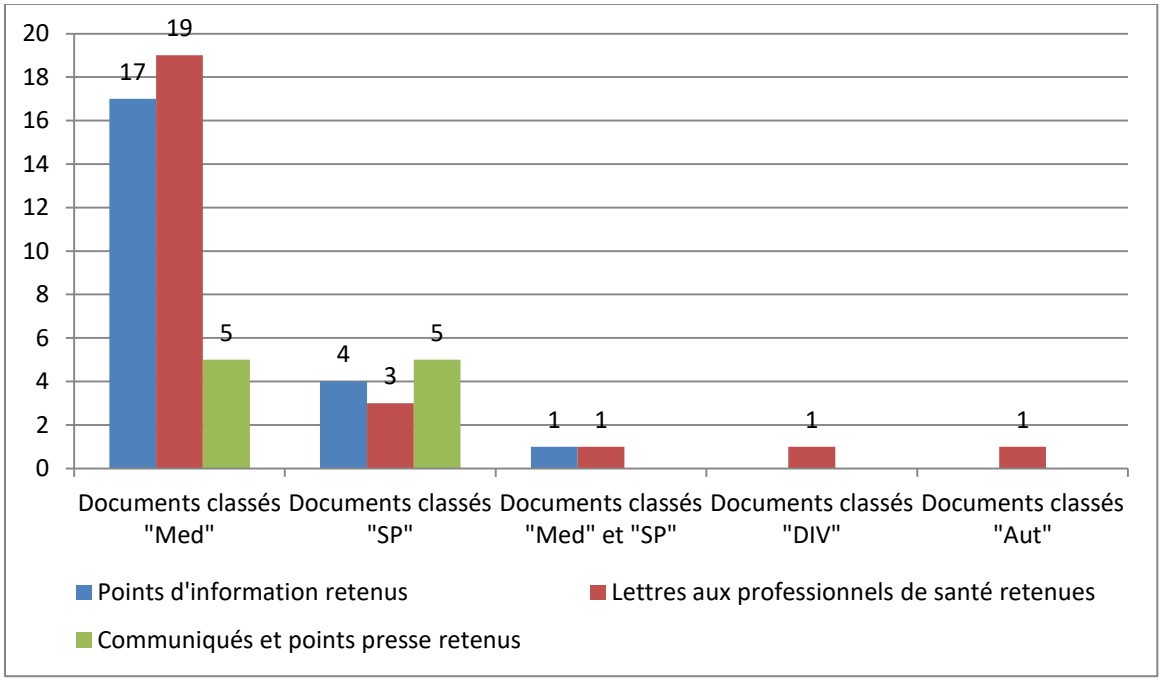


Figure 16 : Classification des documents retenus (1998 – 2019)

Comme observé précédemment, la majorité des documents retenus était identifiée « Médicament » (soit 71.9%), puis « Stupéfiants et Psychotropes » (soit 21%).

La mention d'un dispositif médical de diagnostic in vitro nous a surpris.

b. Évolution annuelle de la diffusion de documents (1998 – 2019)

Quant à l'évolution de la diffusion des 57 documents retenus, nous observons que la majorité a été publiée à partir de 2011, soit :

- 19 documents (33%) avant 2011,
- 38 documents (67%) après 2011.

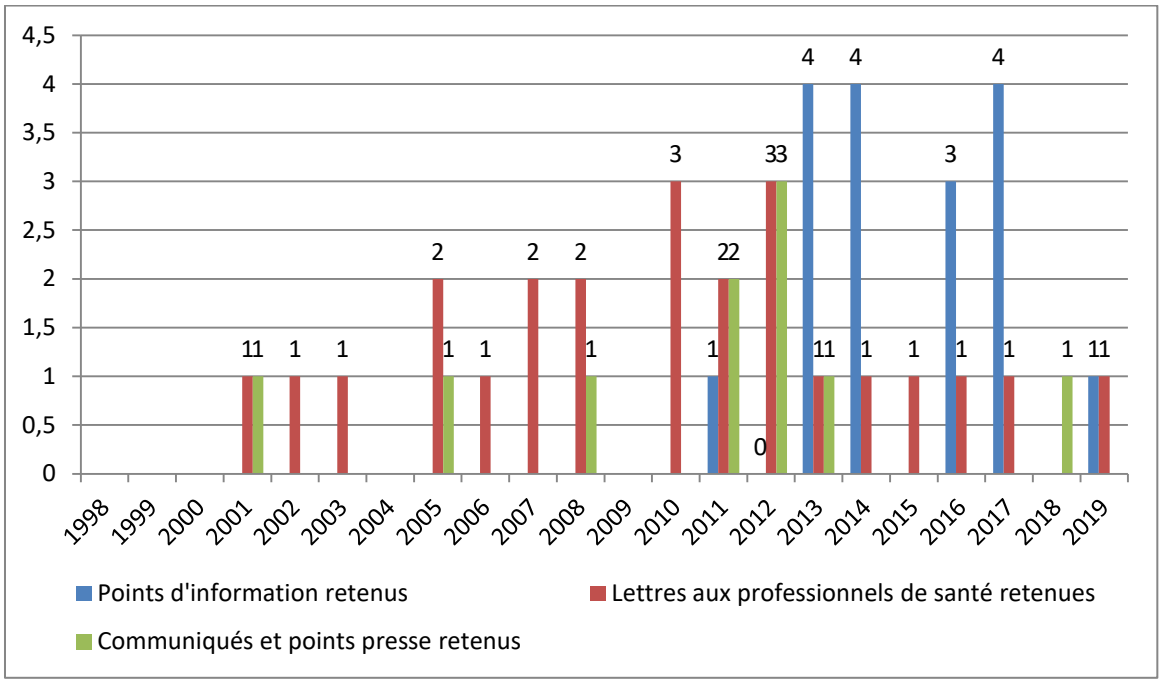


Figure 17 : Répartition des documents retenus par année (1998 – 2019)

Ceci correspond à ce que nous avons observé précédemment, à savoir, que l'agence responsable de la sécurité du médicament a diffusé plus d'informations à partir de l'année 2011 (points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse).

1.3 Médicaments concernés par cette communication

a. Substances actives identifiées et moyens de communication utilisés

L'étude des points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse nous révèle une communication de l'Afssaps puis de l'ANSM, au-delà de la liste[10] des 9 substances actives identifiées sur son site internet comme à risque d'abus et/ou

de pharmacodépendance : buprénorphine, clonazépam, fentanyl, flunitrazépam, méthadone, méthylphénidate, tianeptine, tramadol, et zolpidem.

Si nous ne nous étions concentrés que sur les documents contenant ces 9 substances actives dans leur titre, nous aurions seulement retenu 25 documents soit :

- 6 points d'information,
- 15 lettres aux professionnels de santé,
- 4 communiqués de presse.

Par notre méthode, nous avons complété cette liste publiée par l'ANSM, et retenu au total 57 documents :

- 22 points d'information (soit 16 de plus),
- 25 lettres aux professionnels de santé (soit 10 de plus),
- 10 communiqués et points presse (soit 2 de plus).

Il est à noter que certains documents concernaient plusieurs substances actives à risque d'abus et de dépendance, par exemple, l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines a été cité pour le clonazépam, le clorazépate dipotassique, le flunitrazépam et le zolpidem.

Aux 9 substances actives précédemment citées, 14 supplémentaires ont été identifiées grâce à notre méthode :

- codéine,
- clorazépate dipotassique,
- dextrométhorphane,
- diménhydrinate et diphénidramine,
- kétamine et tilétamine,
- opium (poudre),
- oxomémazine, prométhazine et alimémazine,
- oxycodone,
- prégabaline,
- tropicamide.

Ainsi, notre étude a permis d'identifier une liste totale de 23 substances actives pour lesquelles l'Afssaps puis l'ANSM ont jugé nécessaire de communiquer en raison des risques d'abus et de dépendance : 8 de ces substances actives étaient des opioïdes, 15 appartenaient à des classes très variées.

Nous avons identifié :

- Parmi les opioïdes :
  - 4 substances actives indiquées en tant qu'antalgiques (fentanyl transmuqueux opium, oxycodone, tramadol),
  - 2 substances actives indiquées en tant que traitements de substitution de la dépendance aux opiacés (buprénorphine haut dosage (BHD) (doses unitaires > 0.2 mg), méthadone),
  - 2 substances actives indiquées en tant qu'antalgiques et antitussifs (codéine, dextrométhorphane).
- Parmi les autres :
  - 5 antihistaminiques (diménhydrinate, diphénidramine, oxomémazine, prométhazine, alimémazine),
  - 2 antiépileptiques (clonazépam, prégabaline),
  - 2 psychoanaleptiques (méthylphénidate, tianeptine),
  - 2 hypnotiques (flunitrazépam, zolpidem)
  - 2 anesthésiques (kétamine, tilétamine),
  - 1 anxiolytique (clorazépate dipotassique),
  - 1 mydriatique et cycloplégique (tropicamide).

L'ensemble des documents retrouvés avec les substances actives concernées figure dans le tableau ci-dessous. La numérotation de A1 à A57 renvoie aux annexes jointes.
Il montre notamment que les opiacés ont fait l'objet de 22 communications, les autres substances de 35, un même document pouvant apparaître dans plusieurs communiqués, tel que le rapport sur les antalgiques opioïdes ou les benzodiazépines.
En ce qui concerne les substances actives, les « leaders », en terme de nombre de documents diffusés, étaient le clonazépam, le flunitrazépam, et le zolpidem, puis la BHD et le clorazépate dipotassique.

Ces résultats sont présentés de manière synthétique avec le nombre de documents publiés concernant chaque substance active identifiée à risque d'abus et/ou de pharmacodépendance dans le tableau suivant.

Substances actives	Points d'information	Lettres aux professionnels de santé	Communiqués et points presse	Total
Buprénorphine Haut Dosage (BHD)	-	1 (A8, 2003) 1 (A9, 2006) 1 (A10, 2007) 1 (A12, 2010) 1 (A14, 2014)	1 (A11, 2008) 1 (A13, 2011) 1 (A15, 2018)	8
Clonazépam	1 (A31, 2011) 2 (A37, A38, 2012) 1 (A39, 2014) 1 (A40, 2017)	1 (A25, 2001) 1 (A26, 2005) 1 (A28, 2008) 2 (A32, 33, 2011) 2 (A34, A35, 2012)	1 (A27, 2005) 2 (A29, A30, 2011) 1 (A36, 2012)	16
Clorazépate dipotassique	2 (A37, A38, 2012) 1 (A39, 2014) 1 (A40, 2017)	1 (A25, 2001) 2 (A26, A48, 2005)	1 (A27, 2005) 1 (A36, 2012)	9
Codéine	1 (A19, 2016) 1 (A22, 2017) 1 (A5, 2019)	2 (A20, A21, 2016)	-	5
Dextrométhorphane	2 (A23, A24, 2014) 1 (A19, 2016) 1 (A24, 2017)	2 (A20, A21, 2016)	-	6
Diménhydrinate Diphénhydramine	1 (A54, 2016)	1 (A26, 2005)	-	2
Fentanyl	2 (A3, A4, 2013) 1 (A5, 2019)	2 (A1, A2, 2010)	-	5
Flunitrazépam	2 (A37, A38, 2012) 1 (A51, 2013) 1 (A39, 2014) 1 (A40, 2017)	1 (A25, 2001) 1 (A26, 2005) 1 (A50, 2013)	1 (A49, 2001) 1 (A27, 2005) 1 (A11, 2008) 1 (A36, 2012)	12
Kétamine Tilétamine	1 (A56, 2017)	1 (A55, 2002)	-	2
Méthadone	1 (A18, 2014)	1 (A16, 2008) 1 (A17, 2011)	1 (A11 2008) 1 (A15, 2018)	5
Méthylphénidate	1 (A38, 2013)	1 (A37, 2012)	1 (A11, 2008)	3
Opium	1 (A5, 2019)	1 (A6, 2015)	-	2
Oxomémazine, Prométhazine et Alimémazine	1 (A19, 2016)	1 (A24, 2005) 2 (A20, A21, 2016)	-	4
Oxycodone	1 (A7, 2014) 1 (A5, 2019)	-	-	2
Prégabaline	1 (A36, 2016)	-	-	1
Tianeptine	-	2 (A39, A40, 2007) 1 (A41, 2012)	1 (A46, 2012)	4
Tramadol	1 (A5, 2019)	-	-	1
Tropicamide	-	1 (A57, 2019)	-	1
Zolpidem	2 (A37, A38, 2012) 1 (A39, 2014) 2 (A52, A40, 2017)	1 (A25, 2001) 1 (A26, 2005) 1 (A53, 2017)	1 (A27, 2005) 1 (A36, 2012)	10
Total	39	40	19	98

Les **opiacés** sont signalés en gras.

Tableau 2 : Communication sur les molécules à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

En observant le Tableau 2 et la Figure 18, nous pouvons également noter que l'Afssaps puis l'ANSM ne communiquent pas de la même manière sur toutes les molécules à risque d'abus et d'usage détourné.

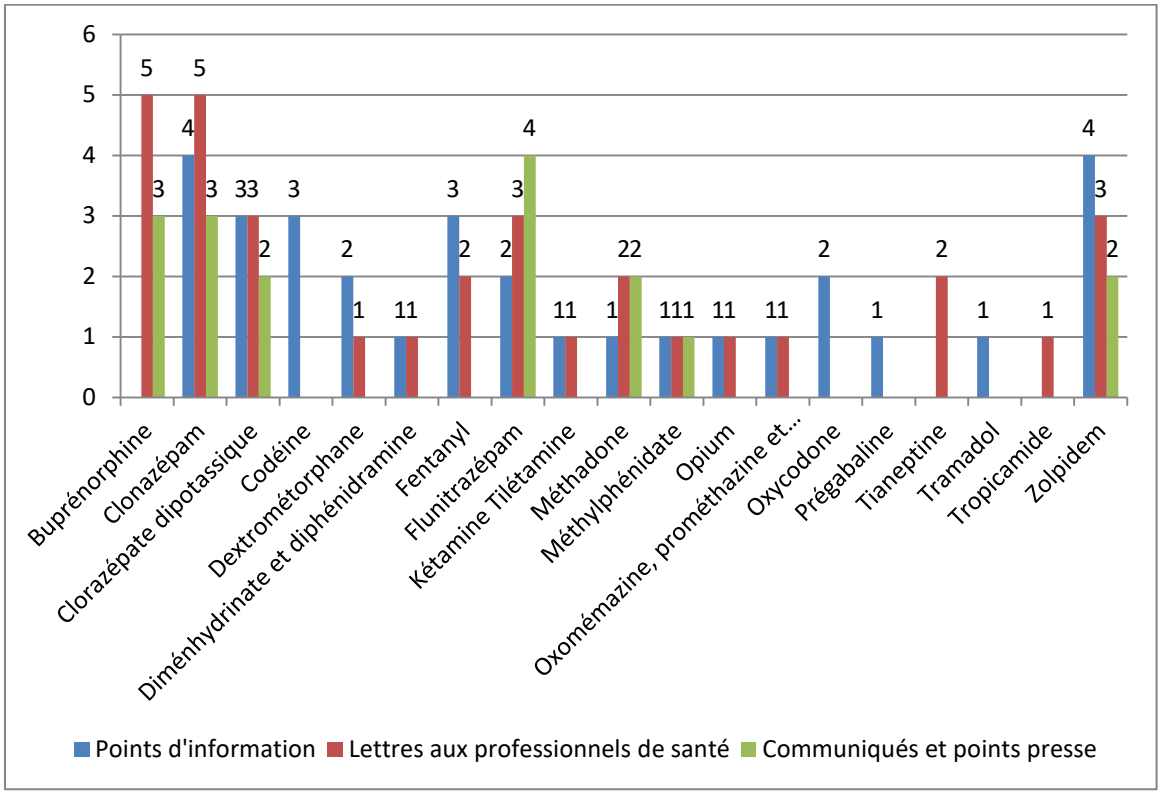


Figure 18 : Répartition des différents documents retenus par substances actives en 2019

En effet, certaines substances actives font l'objet :

- des 3 moyens de communication pour 6 d'entre elles (clonazépam, clorazépate dipotassique, flunitrazépam, méthadone, méthylphénidate, zolpidem)
- de 2 moyens de communication pour 11 d'entre elles (alimémazine, BHD, dextrométhorphane, diménhydrinate, diphénhydramine, fentanyl, kétamine, opium, oxomémazine, prométhazine, tilétamine),
- d'un seul moyen de communication : lettres aux professionnels de santé pour 2 d'entre elles (tianeptine, tropicamide) et point d'information pour 4 d'entre elles (codéine, oxycodone, prégabaline, tramadol,).

b. Observations concernant l'identification de ces documents

Comme observé précédemment, les différents documents retenus étaient identifiés « Médicaments » (n=41, 71.9%), « Stupéfiants et Psychotropes » (n=12, 21%), 2 en tant que

« Médicaments » et « Stupéfiants et Psychotropes » (3.5%), 1 en tant que « Dispositif médical de diagnostic In Vitro » (1.8%), et 1 en tant que « Autres produits et substances » (1.8%).

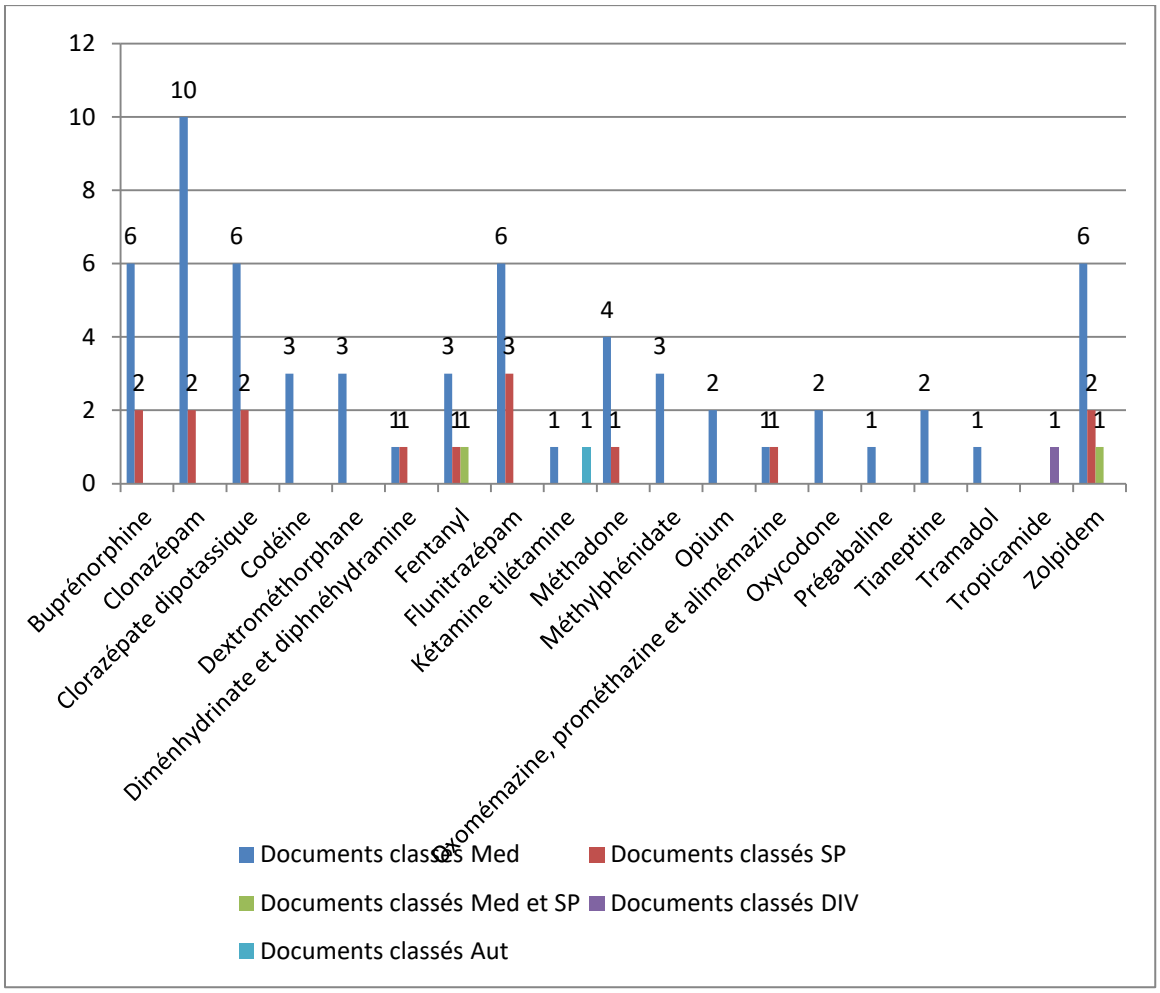


Figure 19 : Classification des documents retenus par substances actives en 2019

Nous nous sommes intéressés à cette identification des documents de communication en recherchant les substances actives concernées. Nous avons noté que 7 substances actives étaient bien classées « Médicaments », à savoir : alimémazine, codéine, dextrométhorphane, diménhydrinate, diphénidramine, opium, oxomémazine, prégabaline, prométhazine et tramadol.

En revanche, nous avons noté que :

- le zolpidem, le flunitrazépam et la buprénorphine, étaient identifiés « Médicament » et « Stupéfiant et Psychotrope » en raison de leur statut d'assimilés stupéfiants, respectivement depuis 2017, 2001 et 1995,
- le clonazépam, le clorazépate dipotassique, et la tianeptine étaient identifiés « Médicament », alors qu'ils ont été classés assimilés stupéfiants, respectivement en 2011, 1988 et 2012,
- le fentanyl et la méthadone, étaient identifiés « Médicaments » et « Stupéfiants et psychotropes », en raison de leur statut de stupéfiants, mais que l'oxycodone et le méthylphénidate n'étaient identifiés qu'en tant que « Médicament »,
- la kétamine et la tilétamine étaient classées parmi les autres produits et substances, alors que ces médicaments ont été assimilés stupéfiants à partir de 2001, puis classés stupéfiants en 2017,
- le tropicamide était classé parmi les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, alors que, par son mécanisme d'action, il s'agit d'un médicament (article L5111-1 du CSP).

Les stupéfiants sont soumis à la réglementation la plus stricte concernant leurs conditions de détention, de prescription et de délivrance.

Les assimilés stupéfiants sont des médicaments des listes I et II, soumis, pour des raisons de santé publique, en totalité ou en partie à la réglementation des stupéfiants, c'est-à-dire que certaines mesures restrictives peuvent s'appliquer mais pas forcément toutes.

c. Relai de la diffusion par la base de données publique des médicaments

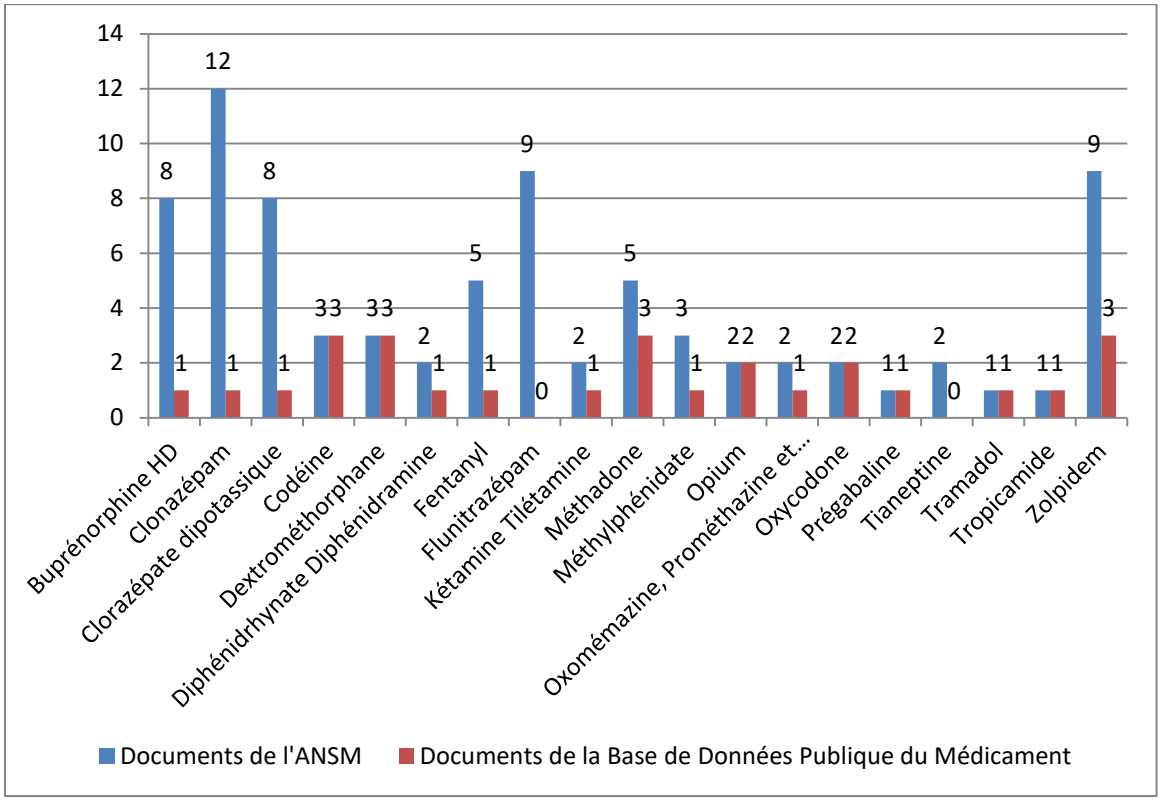


Figure 20 : Comparaison de la communication concernant les substances actives molécules à risque d'abus et d'usage détourné entre l'AFSSAPS puis l'ANSM et la base de données publique du médicament en 2019

Nous avons pu observer que la base de données publique des médicaments relayait la majorité des documents précités, publiés par l'Afssaps, puis l'ANSM.

Seules 2 molécules, la tianeptine et le flunitrazépam ne font pas l'objet d'une communication par la base de données publique du médicament, ce qui était normal pour le Rohypnol®, plus commercialisé depuis 2013.

Notre étude a permis d'identifier 23 substances actives à risque d'abus et d'usage détourné, soit 14 de plus par rapport à la liste[10] publiée sur le site internet de l'ANSM. Nous avons donc pu élaborer une liste récapitulative des documents d'informations communiqués par l'AFSSAPS, puis l'ANSM entre le 1er Janvier 1998 et le 28 Février 2019 sur ces substances actives.

1.4 Présentation synthétique de l'évolution de la communication par substance active

a. Opioïdes

- Les opioïdes indiqués en tant qu'antalgiques ont fait l'objet de :
  - 4 points d'information entre 2013 et 2019,
  - et 3 lettres aux professionnels de santé entre 2010 et 2015.

Substances actives Date de la 1ère AMM	**Points d'information**		**Lettres aux professionnels de santé**	**Communiqués et points presse**
Fentanyl : Abstral® : 23/02/2009 Actiq® : 14/03/2002 Breakyl® : 01/07/2011 Effentora® : 04/04/2008 Instanyl® : 20/07/2007 Pecfent® : 31/08/2010 Recivit® : 27/01/2014	**14/05/2013 : SP** Les dossiers discutés en commission des stupéfiants et psychotropes – Séance du jeudi 25 avril 2013 (Annexe 3) **25/09/2013 : MED** Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications (Annexe 4)	**20/02/2019 : MED** Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France (Annexe 5)	**22/02/2010 : MED et SP** Mise à disposition de la spécialité Effentora® et informations importantes sur le bon usage (Annexe 1) **12/05/2010 : MED** Instanyl® : mise à disposition de la spécialité et informations importantes sur le bon usage (Annexe 2)	-
Opium : Izalgi® : 12/10/2010	-		**08/06/2015 : MED** Izalgi® 500mg/25mg, gélule : informations importantes sur le bon usage (Annexe 6)	-
Oxycodone : Oxsynia® : 15/01/2018 Oxycontin® : 11/07/2000 Oxynorm® : 11/06/2003 Oxynormoro® : 19/07/2007	**30/10/2014 : MED** Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III (Annexe 7)		-	-
Tramadol : Biodalgic® : 25/06/1999 Contramal® : 17/08/1998 Ixprim® Zaldiar® : 05/04/2002 Monoalgic® : 02/02/2005 Monocrixo® : 26/08/2003 Takado® : 24/10/2000 Topalgic® : 27/07/1995 Zamudol® : 15/04/1998 Zumalgic® : 22/09/1998	-		-	-

Tableau 3 : Communication détaillée des agences sur les opioïdes antalgiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

- Les opioïdes indiqués dans la substitution de la dépendance aux opioïdes ont fait l'objet de :
  - 1 point d'information en 2014,
  - 7 lettres aux professionnels de santé entre 2003 et 2014,
  - et 3 communiqués de presse entre 2008 et 2018.

Substances actives Date de la 1ère AMM	**Points d'information**	**Lettres aux professionnels de santé**	**Communiqués et points presse**	
BHD : Orobupré® : 06/11/2017 Suboxone® : 26/09/2006 Subutex® : 31/07/1995 Temgesic® : 17/04/1987	-	**22/07/2003 : MED** Informations sur le bon usage du Subutex® (Annexe 8) **03/04/2006 : MED** Buprénorphine Arrow® : mise à disposition et informations importantes sur le bon usage (Annexe 9) **30/04/2007 : MED** Buprénorphine Merck® : Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage (Annexe 10) **25/01/2010 : MED** Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage de la Buprénorphine Biogaran®, de la Buprénorphine Sandoz® et de la Buprénorphine Téva® (Annexe 12) **29/01/2014 : SP** Mise à disposition de la spécialité Buprénorphine EG® et informations importantes sur le bon usage (Annexe 14)	**14/10/2011 : MED** Traitement substitutif aux opiacés - Mise au point sur le bon usage de la Buprénorphine Haut Dosage (Annexe 13)	**11/04/2008 : MED** Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments (Annexe 11) **21/06/2018 : SP** Buprénorphine et Méthadone : La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès (Annexe 15)
Méthadone : Méthadone AP-HP® (sirop) : 17/01/2000 Méthadone AP-HP® (gélules) : 20/09/2007	**20/10/2014 : MED** Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP®, gélule (Annexe 18)	**14/04/2008 : MED** Mise sur le marché de Méthadone AP-HP® gélule (gélule à 1 mg – 5 mg – 10 mg – 20 mg – 40 mg, boîtes de 7 gélules), – Informations importantes garantissant son bon usage et sa sécurité d'emploi (Annexe 16) **20/10/2011 : MED** Méthadone AP-HP®, sirop et gélule : information importante de bon usage (Annexe 17)	-	

Tableau 4 : Communication détaillée des agences sur les opioïdes indiqués dans le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

- Les opioïdes indiqués en tant qu'antalgiques et/ou antitussifs ont fait l'objet de :
  - 4 points d'information entre 2014 et 2019,
  - et 1 lettre aux professionnels de santé en 2016.

<table>
<tr><th>Substances actives
Date de la 1ère AMM</th><th colspan="2">Points d'information</th><th>Lettres aux professionnels de santé</th><th>Communiqués et points presse</th></tr>
<tr><td>Codéine :
Algisedal® : 28/08/1990
Antarène codéiné® : 05/10/2009
Claradol codéiné® : 27/07/1990
Codoliprane® : 06/12/1983
Dafalgan codéiné® : 06/05/1988
Euphon® : 11/02/1994
Klipal codéiné® : 05/08/1982
Lindilane® : 03/12/1984
Néocodion® : 12/08/1996
Novacétol® : 20/10/1981
Padéryl® : 23/09/1996
Polery® : 29/12/1997
Prontalgine® : 29/09/1997
Pulmosérum® : 17/07/1997
Tussipax® : 05/08/1996</td><td>20/02/2019 : MED Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France (Annexe 5)</td><td rowspan="2">10/03/2016 : MED Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes (Annexe 19)

17/07/2017 : MED L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la Codéine, du Dextrométhorphane de l'Ethylmorphine ou de la Noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance (Annexe 22)</td><td rowspan="2">10/03/2016 : MED Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes (Annexes 20 et 21)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Dextrométhorphane :
Dextrocidine® : 21/10/1996
Nodex® : 01/08/1988
Pulmodexane® : 21/09/2000
Tussidane® : 16/06/2003</td><td>26/11/2014 : MED Usage détourné de médicaments antitussifs à base de Dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes (Annexes 23 et 24)</td><td>-</td></tr>
</table>

Tableau 5: Communication détaillée des agences sur les opioïdes antalgiques et/ou antitussifs à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

b. Autres : antiépileptiques, psychoanaleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, antihistaminiques, anesthésiques et mydriatiques

- Parmi les **antiépileptiques**, 2 substances actives ont retenu notre attention, et ont fait l'objet de :
  - 5 points d'information entre 2011 et 2017,
  - 5 lettres aux professionnels de santé entre 2001 et 2012,
  - et 3 communiqués de presse entre 2005 et 2012.

Substances actives Date de la 1ère AMM	**Points d'information**	**Lettres aux professionnels de santé**	**Communiqués et points presse**
Clonazépam : Rivotril® (solution buvable) : 01/12/1986 Rivotril® (comprimés) : 09/02/1995	**18/10/2011 : MED** Rivotril® (Clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance (Annexe 31) **25/09/2012 : MED** Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines (Annexe 37) **17/12/2012 : MED et SP** Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence (Annexe 38) **08/01/2014 : MED** État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France (Annexe 39) **05/04/2017 : MED** État des lieux de la consommation des benzodiazépines (Annexe 40)	**07/09/2001 : MED** Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés (Annexe 25) **22/07/2005 : SP** Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique (Annexe 26) **07/07/2008 : MED** Informations importantes sur le bon usage du Rivotril® et sur la réduction du conditionnement des comprimés (Annexe 28) **18/10/2011 : MED** Rivotril® (clonazépam) : modifications des conditions de prescription et de délivrance (Annexe 32 et 33) **04/01/2012 : MED** Rivotril® (Clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance (Annexes 34 et 35)	**26/07/2005 : SP** Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique (Annexe 27) **10/06/2011 : MED** Communiqué de presse « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 9 juin 2011 (Annexe 29) **18/10/2011 : MED** Rivotril® (Clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance (Annexe 30) **16/01/2012 : MED** L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (Annexe 36)
Prégabaline : Lyrica® : 06/07/2004	**30/06/2016 : MED** Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la Prégabaline (Lyrica® et génériques) (Annexe 36)	-	-

Tableau 6: Communication détaillée des agences sur les antiépileptiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

- Parmi les **psychoanaleptiques**, 2 substances actives ont fait l'objet de communication, soit :
  - 1 point d'information en 2013,
  - 3 lettres aux professionnels de santé entre 2007 et 2012,
  - et 1 communiqué de presse en 2008.

Substances actives Date de la 1ère AMM	**Points d'information**	**Lettres aux professionnels de santé**	**Communiqués et points presse**
Méthylphénidate : Concerta® : 28/03/2003 Medikinet® : 18/07/2011 Quasym® : 27/12/2006 Ritaline® : 31/07/1995	**17/07/2013 : MED** Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du Méthylphénidate en France : publication par l'ANSM d'un rapport d'analyse et d'une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage (Annexe 38)	**25/09/2012 : MED** Méthylphénidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance (Annexe 37)	**11/04/2008 : MED** Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments (Annexe 11)
Tianeptine : Stablon® : 06/02/1987	-	**16/05/2007 : MED** Information importante de pharmacodépendance : modification du Résumé des Caractéristiques du Produit Stablon® (Annexes 39 et 40) **24/07/2012 : MED** Stablon® (Tianeptine) : modification des conditions de prescription et de délivrance à partir du 03/09/2012 (Annexe 41)	**06/02/2012 : MED** Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 2 février 2012 (Annexe 46)

Tableau 7 : Communication détaillée des agences sur les psychoanaleptiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

- Parmi les **hypnotiques** et les **anxiolytiques**, 3 substances actives font l'objet de :
  - 5 points d'information entre 2012 et 2017,
  - 4 lettres aux professionnels de santé entre 2001 et 2017,
  - et 4 communiqués de presse entre 2001 et 2012.

<table>
<tr><th>Substances actives
Date de la 1ère AMM</th><th colspan="2">Points d'information</th><th colspan="2">Lettres aux professionnels de santé</th><th colspan="2">Communiqués et points presse</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Clorazépate dipotassique :
Tranxène® :
27/07/1988</td><td rowspan="2">-</td><td rowspan="4">25/09/2012 : MED
Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines (Annexe 37)

17/12/2012 : MED et SP
Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence (Annexe 38)

08/01/2014 : MED
État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France (Annexe 39)

05/04/2017 : MED
État des lieux de la consommation des benzodiazépines (Annexe 40)</td><td>22/11/2005 : MED
Arrêt de la commercialisation à la fin du mois d'octobre 2005 de la spécialité Tranxène® 50 mg, comprimé pelliculé sécable (Annexe 48)</td><td rowspan="4">07/09/2001 : MED
Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés (Annexe 25)

22/07/2005 : SP
Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique (Annexe 26)</td><td>-</td><td rowspan="4">26/07/2005 : SP
Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique (Annexe 27)

16/01/2012 : MED
L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (Annexe 36)</td></tr>
<tr><td>Flunitrazépam
Rohypnol® :
24/12/1984</td><td>19/04/2013 : MED
Rohypnol® (Flunitrazépam) 1 mg - Arrêt de commercialisation (Annexe 51)</td><td>19/04/2013 : MED
Rohypnol® (flunitrazépam) 1 mg : Arrêt de commercialisation (Annexe 50)</td><td>12/01/2001 : SP
Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol® (Flunitrazépam) (Annexe 49)

11/04/2008 : MED
Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments (Annexe 11)</td></tr>
<tr><td>Zolpidem :
Elduar® :
03/06/2013
Stilnox® :
09/06/1987</td><td>05/04/2017 : MED & SP
Prescription obligatoire du Zolpidem sur ordonnance sécurisée (Annexe 52)</td><td>02/03/2017 : MED Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) : nouvelles conditions de prescription et délivrance (Annexe 53)</td><td>-</td></tr>
</table>

Tableau 8: Communication détaillée des agences sur les anxiolytiques et les hypnotiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

- Parmi les **antihistaminiques**, 5 substances actives à risque d'abus et de dépendance, font l'objet de :
  - 2 points d'information en 2016,
  - et 2 lettres aux professionnels de santé en 2005.

Substances actives Date de la 1ère AMM	**Points d'information**	**Lettres aux professionnels de santé**	**Communiqués et points presse**
Diménhydrinate : Mercalm® : 16/12/1997 Nausicalm® : 24/12/1984 **Diphénhydramine** : Nautamine® : 10/12/1997	**21/03/2016 : MED** Mercalm®, Nausicalm® (Diménhydrinate), Nautamine® (Diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné (Annexe 54)	**22/07/2005 : SP** Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique (Annexe 26)	-
Oxomémazine : Toplexil® : 05/12/1997 **Prométhazine :** Fluisédal® : 02/05/1997 Rhinathiol prométhazine® : 16/12/1997 Phénergan® : 04/12/1997 Tussissedal® : 08/12/1997 **Alimémazine :** Théralène® : 17/12/1997	**10/03/2016 : MED** Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes (Annexe 19)	**22/07/2005 : SP** Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique (Annexe 24) **10/03/2016 : MED** Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes (Annexes 20 et 21)	-

Tableau 9 : Communication détaillée des agences sur les antihistaminiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

- Parmi les **anesthésiques**, 2 substances actives font l'objet de communication, à savoir :
  - 1 point d'information en 2017,
  - et 1 lettre aux professionnels de santé en 2002.

Substances actives Date de la 1ère AMM	Points d'information	Lettres aux professionnels de santé	Communiqués et points presse
Kétamine : 26/01/1988 **Tilétamine :** Zolétil® : inconnue	**26/01/2017 : MED** Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de Kétamine à compter du 24 avril 2017 (Annexe 56)	**11/09/2002 : AUT** Usage détourné de Kétamine et de Tilétamine, modifications réglementaires (Annexe 55)	-

Tableau 10 : Communication détaillée des agences sur les anesthésiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

- Parmi les **mydriatiques**, le tropicamide a fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé en 2019.

Molécules Date de la 1ère AMM	Points d'information	Lettres aux professionnels de santé	Communiqués et points presse
Tropicamide : Mydriaticum® (collyre) : 17/11/1988	-	**07/01/2019 : DIV** Mydriaticum® 0,5%, flacon de 10 mL (Tropicamide) : restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 (Annexe 57)	-

Tableau 11: Communication détaillée des agences sur les mydriatiques à risque d'abus et d'usage détourné (1998 – 2019)

2 Présentation détaillée de la communication par médicament (1998-2019)

Notre méthode nous a permis d'identifier une communication portant sur une liste de 23 substances actives à risque d'abus et de pharmacodépendance, soit 14 de plus que celles mentionnées sur la liste[10] des médicaments à risque d'usage détourné et de dépendance que l'ANSM diffuse sur son site internet.

Cette partie de nos résultats détaille le contenu des points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse qui ont porté sur ces médicaments à risque d'abus et de pharmacodépendance. Ils identifient :

- la substance active, son indication, et sa classe thérapeutique,
- le type de communication faite à son sujet, en précisant la date, le format (lettre aux professionnels de santé, points d'information, communiqués ou points presse), le titre du document, avec un court résumé de chacun,
- l'existence d'un suivi national d'addictovigilance ou d'une surveillance renforcée,
- la présence d'un lien avec ce document dans la rubrique « Information de sécurité » de la « Fiche info » de chaque médicament, que publie la base de données publique des médicaments,
- la présence dans la notice d'une mise en garde particulière sur le risque de pharmacodépendance ou d'abus.

2.1 Opioïdes

a Antalgiques

a.1 Fentanyl transmuqueux : Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent®, Recivit® [14-20]

- ✓ ***Indication :***

Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

- ✓ ***Classe :***

Analgésique opioïde de palier III.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Les 4 documents diffusés entre 2010 et 2019 concernent des médicaments dont les règles de prescription et de délivrance n'ont pas été modifiées durant cette période.

• 22/02/2010 : Lettre aux professionnels de santé « Mise à disposition de la spécialité Effentora® et informations importantes sur le bon usage » (Annexe 1)

• 12/05/2010 : Lettre aux professionnels de santé « Instanyl® (Laboratoire Nycomed) : mise à disposition de la spécialité et informations importantes sur le bon usage » (Annexe 2)

Dans ces lettres, l'AFSSAPS rappelle l'indication thérapeutique de ces spécialités, à savoir le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments stupéfiants dont la délivrance est fractionnée à 7 jours sauf mention contraire du prescripteur.

Elle informe les professionnels de santé des principales recommandations de bon usage :

- contre-indications chez les patients n'étant pas traités par un traitement de fond opioïde, en cas de dépression respiratoire sévère ou obstruction sévères des voies aériennes, d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, et contre-indication supplémentaire pour l'Instanyl® en cas de radiothérapie antérieure du visage ou d'épisodes récurrents d'épistaxis,
- contre-indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, du fait du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans cette population,
- modalités d'utilisation par pulvérisation nasale pour l'Instanyl®, pour l'Effentora®, comprimé gingival à placer dans la partie supérieure de la cavité buccale, et à laisser se désagréger,
- nécessité d'une surveillance étroite lors de la titration afin de déterminer la dose minimale efficace.

Elle fait état d'un plan de gestion des risques mis en place pour ces médicaments du fait des risques de mésusage (prescription hors AMM, non respect des règles de titration, passage d'une forme de fentanyl à une autre), des risques d'abus et d'usage détourné (toxicomanie, soumission chimique), et des risques d'effets indésirables graves (dépression respiratoire, hypotension, état de choc) et de surdosage. Elle indique qu'une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de

l'administration répétée d'opioïdes, mais que la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes dans les douleurs d'origine cancéreuse.

• 14/05/2013 : Point d'information « Les dossiers discutés en commission des stupéfiants et psychotropes - Séance du jeudi 25 avril 2013 » (Annexe 3)

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes propose de prendre des mesures (modification des conditions de prescription et de délivrance) afin de limiter le mésusage des spécialités pharmaceutiques à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux), après consultation des sociétés savantes d'algologie et d'oncologie notamment. Ce mésusage s'inscrit en particulier dans un contexte d'utilisation hors AMM (traitement des douleurs non cancéreuses de type douleurs rhumatologiques, soins de pansement ou plaies chroniques ou une utilisation après un traitement de fond opioïde non stabilisé), ou bien il peut être lié à un contexte d'abus et dépendance.

Elle souhaite également une communication rapide de l'ANSM auprès des professionnels de santé pour leur rappeler l'importance du respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), mais également les effets indésirables locaux des spécialités à base de fentanyl transmuqueux.

• 25/09/2013 : Point d'information « Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications » : (Annexe 4)

Suite aux données du suivi de pharmacovigilance, l'ANSM constate que les spécialités à base de fentanyl transmuqueux sont responsables d'effets secondaires liés aux opioïdes et de réactions au niveau du site d'administration, mais également de mésusage (utilisation hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus ou pharmacodépendance).

Dans ce point d'information, l'ANSM rappelle aux professionnels de santé l'indication du fentanyl, notamment du fentanyl transmuqueux, ainsi que la nécessité de titration du traitement pour déterminer la dose minimale efficace avec un minimum d'effets indésirables. Elle rappelle également les conditions de prescription et de délivrance du fentanyl transmuqueux (stupéfiant prescrit pour une durée maximale de 28 jours, avec une délivrance limitée à 7 jours).

Elle souhaite informer les professionnels de santé sur les risques d'effets indésirables du fentanyl transmuqueux : des effets indésirables locaux, en fonction de la voie d'administration (douleurs et irritations de la muqueuse buccale, ulcère et détérioration de l'état dentaire, ou

bien sensation de gêne nasale, rhinorrhée, épistaxis, perforation de la cloison nasale …) et généraux (effets cardiovasculaires, troubles digestifs et neurologiques).

Elle les met en garde également sur le risque de mésusage, à savoir des utilisations hors indication cancéreuse, des utilisations chez des patients ayant un traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives qui justifient la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Il est justifié par les cas d'abus et de dépendance, notamment chez des patients n'ayant pas d'indication cancéreuse.

Ce point d'information précise également que, face à une augmentation des cas de mésusage et de décès liés au mésusage, la Commission des Stupéfiants et Psychotropes propose de modifier les conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux, après consultation des sociétés savantes d'algologie et d'oncologie notamment.

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France » (Annexe 5)

Face à une augmentation de la consommation des antalgiques opioïdes, en lien avec une amélioration de la prise en charge de la douleur, et une augmentation du mésusage ainsi que des intoxications et des décès liés à l'utilisation des opioïdes, faibles ou forts, l'ANSM publie un état des lieux de leur consommation, où elle aborde le fait que ces médicaments font l'objet de mésusage, par leur potentiel élevé d'abus et de dépendance.

Ce risque de pharmacodépendance concerne les patients qui consomment un antalgique opioïde afin de soulager une douleur, et qui développent une dépendance primaire à leur traitement. L'abus de leur traitement peut les exposer à une hospitalisation ou bien au décès (« le nombre d'hospitalisations […] a augmenté de 167% entre 2000 et 2017, et le nombre de décès […] de 146% »). Les utilisateurs d'antalgiques sont majoritairement des femmes, que ce soit pour les opioïdes faibles ou forts. Les utilisateurs d'opioïdes forts sont plus âgés que ceux d'opioïdes faibles (âge médian de 64 et 52 ans).

Dans ce point d'information, l'ANSM fait un état des lieux de la consommation des opioïdes, et a observé qu'en 2017, les antalgiques les plus consommés en France sont :

- non opioïdes (paracétamol, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [78%]),
- suivis par les antalgiques opioïdes faibles (20%), dix fois plus consommés que les antalgiques opioïdes forts (2%).

Elle observe également qu'en 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France est le tramadol (augmentation de + 68% entre 2006 et 2017), puis la codéine en association, et la poudre d'opium associée au paracétamol.

Parmi les antalgiques opioïdes forts, l'ANSM remarque que :

- la morphine est l'antalgique opioïde fort le plus consommé,
- l'oxycodone, est presque autant consommé que la morphine, et qu'il s'agit de l'antalgique opioïde qui marque la plus forte augmentation (soit + 738% entre 2006 et 2017),
- puis le fentanyl transdermique, à action prolongée et transmuqueux, à action rapide sont cités.

Concernant le fentanyl à action prolongée (transdermique), deux profils de consommation sont mis en évidence :

- la « recherche d'effets antalgiques par des femmes d'âge moyen de 49 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques, traitées initialement pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse, et qui mésusent leur traitement,
- et la recherche d'effets psychiques positifs autres qu'antalgiques, majoritairement par des hommes, d'âge moyen de 36 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques et qui obtiennent illégalement le patch de fentanyl. »

Concernant le fentanyl à action rapide (transmuqueux), les cas d'abus et de dépendance sont rapportés chez des patients qui n'auraient pas dû y être exposés, à savoir dans le cadre d'une utilisation hors AMM, dans des douleurs chroniques et/ou non cancéreuses, avec un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant, ou à des doses excessives.

Les notifications d'abus et de dépendance rapportées au réseau d'addictovigilance impliquent autant de femmes que d'hommes, avec un âge médian de 47.5 ans, avec des antécédents psychiatriques et des antécédents d'abus antérieurs ou concomitants.

- ✓ ***Notice :***

• « Effets indésirables : (pharmaco)dépendance (addiction), abus. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Oui.

Ces spécialités sont suivies au niveau national par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance pour les motifs suivants :

- risque d'abus et dépendance,
- risque de surdosage,

- risque d'utilisation hors AMM (mésusage),
- risque d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant,
- risque d'usage détourné (toxicomanie et soumission chimique).

✓ ***Statut :***

Liste des stupéfiants.

Prescription sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, par tout prescripteur.

Durée maximale de prescription : 28 jours.

Délivrance fractionnée de 7 jours.

Chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.

Délai de présentation de l'ordonnance : 3 jours au-delà desquels la quantité est donnée pour la durée de traitement restant à courir, avec déconditionnement possible de la spécialité.
Conservation d'une copie numérique ou papier : 3 ans.

✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France ».

a.2 Opium (poudre) : Izalgi®[19,21,22]

✓ ***Indication :***

Traitement symptomatique des douleurs aiguës modérées à intenses, ou qui ne sont pas soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène (antalgiques de palier I) utilisé seul.

✓ ***Classe :***

Analgésique opiacé palier II.

✓ ***Communication de l'ANSM :***

Les 2 documents diffusés entre 2015 et 2019 ne concernent pas une modification des règles de prescription ou de délivrance de la poudre d'opium.

• 08/06/2015 : Lettre aux professionnels de santé « Izalgi® 500mg/25mg, gélule : informations importantes sur le bon usage » (Annexe 6)

L'ANSM dans cette lettre informe les professionnels de santé des recommandations de bon

usage de cette spécialité à base de paracétamol et de poudre d'opium (25 mg par gélule, ce qui correspond à 2.5 mg de morphine par gélule). En effet, ce médicament expose au risque de pharmacodépendance aux opioïdes, favorisé par une utilisation prolongée et/ou à des doses supérieures à celles recommandées (1 gélule par prise, jusqu'à 4 gélules par jour)

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France » (Annexe 5)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le fentanyl. En ce qui concerne plus spécifiquement les opioïdes faibles, leur consommation globale est restée relativement stable.

Pour sa part, la poudre d'opium associée au paracétamol est le troisième antalgique opioïde le plus consommé, après le tramadol et la codéine en association, et avant les opioïdes forts. Son usage problématique concerne les femmes (75%), d'âge moyen de 51 ans, à la recherche d'un effet antalgique. Des antécédents psychiatriques, et notamment de troubles anxio-dépressifs, mais également des antécédents d'abus ou de prises excessives concomitantes d'autres psychotropes peuvent être associés à ce profil. Un détournement à visée récréative est également identifié dans les enquêtes d'addictovigilance.

- ✓ ***Notice :***

• *«* Mises en garde : dépendance. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :*** Liste I.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 08/06/2015 : Lettre aux professionnels de santé « Izalgi® 500mg/25mg, gélule : informations importantes sur le bon usage ».

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France ».

a.3 Oxycodone : Oxsynia®, Oxycontin®, Oxynorm®, Oxynormoro®[19,23,24]

- ✓ ***Indication :***

Traitement des douleurs sévères intenses qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

- ✓ ***Classe :***

Analgésique opioïde de palier III.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Les 2 documents diffusés entre 2014 et 2019 ne concernent pas une modification des règles de prescription ou de délivrance l'oxycodone.

• **30/10/2014 : Point d'information « Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III »** (Annexe 7)

Face aux problèmes d'abus et d'usage détourné constatés de l'oxycodone aux États-Unis, ces médicaments font l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance.

Suite au dernier bilan d'addictovigilance, l'ANSM rappelle que :

- l'oxycodone est un antalgique de palier III comme la morphine et le fentanyl, et de ce fait, représente un risque de pharmacodépendance et d'abus similaire,
- son indication est réservée aux traitements des seules douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse,
- ses conditions de prescriptions et de délivrance (stupéfiant, prescrit sur ordonnance sécurisée et dont la durée maximale de prescription est de 28 jours).

L'ANSM observe également une augmentation de la consommation des spécialités à base d'oxycodone, cohérente avec l'amélioration de la prise en charge de la douleur, mais également une augmentation des notifications des cas d'abus et de pharmacodépendance. Cependant, le suivi de l'addictovigilance montre que l'usage détourné de l'oxycodone est limité en France en raison de l'encadrement des conditions de prescription et de délivrance.

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France » (Annexe 5)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le fentanyl. Nous signalons le point particulier qui concerne l'oxycodone, à savoir que l'ANSM observe l'augmentation de sa consommation, elle occupe ainsi la 2ème place des antalgiques opioïdes forts les plus consommés, et la 5ème place parmi les antalgiques opioïdes les plus consommés (faibles et forts confondus).

L'Agence remarque également qu'entre 2006 et 2017, alors que la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150%, celle de l'oxycodone a connu l'augmentation la plus importante (+ 738%).

Le profil des patients exerçant un mésusage de l'oxycodone sont ceux initialement traités pour une douleur. Cependant, à la différence des autres opioïdes, un usage récréatif hors contexte douloureux est rapporté par une population plus jeune (âge médian de 27 ans), plus masculine, d'usagers de drogues (utilisation hors AMM de l'oxycodone en tant que médicament de substitution aux opioïdes).

- ✓ ***Notice :***

• « Mises en garde spéciale : Ce médicament s'il est mal utilisé peut entrainer une dépendance physique et psychique. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Oui.

Du fait des problèmes d'abus et d'usage détourné constatés aux États-Unis, ces spécialités font l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM et les CEIP.

- ✓ ***Statut :***

Liste des stupéfiants.

Prescription sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, par tout prescripteur.

Durée maximale de prescription : 28 jours.

Pas de fractionnement.

Chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.

Délai de présentation de l'ordonnance : 3 jours, au-delà desquels la quantité est délivrée pour la durée de traitement restant à courir, avec déconditionnement possible de la spécialité.

Conservation d'une copie numérique ou papier : 3 ans.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 30/10/2014 : Point d'information « Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III »
• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France ».

a.4 Tramadol (seul ou en association avec du paracétamol) : Biodalgic®, Contramal®, Topalgic®, Ixprim®, Zaldiar®, Monoalgic®, Monocrixo®, Takado®, Zamudol®, Zumalgic®[19,25-27]

- ✓ ***Indication :***

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte (> 15 ans).

- ✓ ***Classe*** :

Antalgique opioïde de palier II.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Le document diffusé en 2019 ne concerne pas une modification des règles de prescription ou de délivrance du tramadol.

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France » (Annexe 5)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le fentanyl. Dans cet état des lieux, l'ANSM observe qu'en 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France (forts et faibles confondus) est le tramadol, avec une augmentation de plus de 68 % entre 2006 et 2017, à replacer dans le contexte du retrait du dextropropoxyphène en 2011, qui a été accompagné de l'augmentation de la consommation des autres opioïdes faibles et en particulier du tramadol, qui était un report de prescription prévisible.

Il est également rapporté que le tramadol est le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance, le premier également impliqué dans les décès de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) et cité dans l'enquête Ordonnances Suspectes – Indicateur d'Abus Possible (OSIAP).

Les notifications des cas d'addictovigilance rapportées au réseau des CEIP-A concernent autant les femmes que les hommes, avec un âge moyen de 38,7 ans. Le motif d'initiation de la consommation du tramadol est une prise en charge de la douleur, de céphalées et d'une dépendance aux opioïdes. Il est également consommé et détourné dans un contexte de polytoxicomanie avec recherche d'effets psychoactifs. De plus, un mésusage a été rapporté notamment concernant sa durée de consommation (qui peut dépasser 2 ans (77% en 2016) et la quantité consommée, supérieur à celle recommandée dans l'AMM (qui peut dépasser 3 g/j). Dans cet état des lieux, l'ANSM souhaite renforcer la communication sur les risques liés à la consommation des antalgiques opioïdes, et notamment un point d'information à venir : « Tramadol : augmentation du nombre de décès, des cas d'abus et de dépendance ».

- ✓ ***Notice :***

• « Avertissements et précautions : dépendance physique ou psychique, même aux doses thérapeutiques. »

• « Effets indésirables :

- Affections psychiatriques : dépendance ».

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :***

L'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de tramadol en mettant en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance depuis 2009, pour les motifs suivants :

- risque de modification du profil de sécurité d'emploi en raison du report de prescription suite au retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène,
- risque d'abus et de dépendance,
- risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement,
- risque de surdosage volontaire.

Les résultats[25] de ce suivi confirment le profil de sécurité du tramadol et les signaux déjà identifiés de dépendance, d'usage abusif et de survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. L'augmentation du nombre des effets indésirables et des cas rapportés d'abus et/ou de dépendance est en rapport avec l'augmentation des ventes de tramadol.

- ✓ ***Statut :*** Liste I.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France »

b Médicaments utilisés dans le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes

b.1 Buprénorphine haut dosage (BHD) (doses unitaires > 0.2 mg par prise) : Subutex®, Orobupré®, Suboxone®, Temgesic® [10,28-35]

- ✓ ***Indication :***

Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

- ✓ ***Classe :***

Médicament utilisé dans la dépendance aux opioïdes.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 8 documents de communication diffusés entre 2003 et 2018, un document informe d'une modification des conditions de prescription et de délivrance.

- 7 documents concernent des informations générales sur le bon usage de la BHD.

• 22/07/2003 : Lettres aux professionnels de santé « Informations sur le bon usage du Subutex® » (Annexe 8)

La mise sur le marché en 1996 du Subutex® a permis de diminuer de façon notable le nombre de décès par overdose. Cependant, cette substance psychoactive n'est pas sans effet indésirable, en raison des cas d'atteinte hépatique et de détresse respiratoire rapportés, également de cas d'abus et d'usage détourné, notamment son injection intraveineuse et un trafic de revente.

L'Afssaps rappelle dans cette lettre aux professionnels de santé que l'injection intraveineuse de Subutex® expose :

- au risque de contamination virale,

- à une majoration des risques de dépression respiratoire et de surdosage notamment associée à la consommation de benzodiazépines ou d'alcool.
- aux complications locales (abcès, phlegmons, nécroses, thrombose veineuses),
- aux complications systémiques, parfois sévères, lors de l'injection intraveineuse, en raison des excipients.

Afin de limiter les risques sanitaires liés à son mésusage et à son abus, l'Afssaps rappelle 8 recommandations de 1997 qui visaient à :

- « assurer un suivi régulier des patients, adapter la durée de prescription du Subutex® en fonction de l'état du patient, éviter les associations de médicaments non justifiées,
- rechercher avec le patient la dose qui évite l'apparition du syndrome de manque d'héroïne,
- informer le patient du danger de l'association de benzodiazépines et/ou d'alcool avec le Subutex®
- proposer une prise en charge globale des polytoxicomanies,
- prendre conscience du risque d'usage détourné et/ou abusif et communiquer sur les risques potentiels de l'injection intraveineuse du Subutex®,
- proposer, en collaboration avec le pharmacien, une dispensation fractionnée, voire quotidienne à l'officine, en particulier en début de traitement,
- proposer aux patients un soutien psychologique associé à une prise en charge sociale,
- orienter le patient vers des services spécialisés pour traiter les pathologies associées (VIH, VHC, troubles psychiatriques …) ».

Afin de limiter l'usage détourné, elle recommande de :

- contacter, avec l'accord du patient, un pharmacien référent et préciser son nom sur l'ordonnance sécurisée,
- contacter le médecin conseil de la sécurité sociale lorsque le patient bénéficie de soins continus d'une durée supérieure à 6 mois avec rédaction d'un protocole thérapeutique, à suivre par le patient afin de bénéficier des prestations de la sécurité sociale (art. L324-1, CSS).

• 03/04/2006 : Lettres aux professionnels de santé « Buprénorphine Arrow® : mise à disposition et informations importantes sur le bon usage » (Annexe 9)

• 30/04/2007 : Lettres aux professionnels de santé « Buprénorphine Merck® : mise à disposition et informations importantes sur le bon usage » (Annexe 10)

Suite à la mise sur le marché de différents génériques de la spécialité Subutex®, l'AFSSAPS

rappelle les indications des génériques, qui sont identiques à celles du princeps, de même que leurs règles de prescription et de délivrance (liste I des substances vénéneuses, prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours avec la délivrance fractionnée à 7 jours).

Compte-tenu du risque d'abus et de mésusage (injection intraveineuse, association à des substances psychoactives, trafic de revente), mais également du risque de survenue d'effets indésirables graves (cas d'atteintes hépatiques et de dépression respiratoire), l'Afssaps a de nouveau rappelé les 10 recommandations de bon usage de la BHD, précitées, et notamment :

- la recherche avec le patient la dose minimale évitant l'apparition du syndrome de manque d'héroïne,
- l'organisation, en collaboration avec le pharmacien, d'une dispensation fractionnée, voire quotidienne à l'officine, en particulier en début de traitement,
- l'information du patient que seule la voie sublinguale, en une prise par jour, est efficace et bien tolérée pour l'administration de ces spécialités, l'administration intraveineuse majorant le risque de dépression respiratoire, de surdosage et est responsable de complications locales et systémiques.
- Le fait de préciser le nom du pharmacien référent sur l'ordonnance sécurisée, qui doit être mentionné, afin d'éviter l'usage détourné de ce médicament.

• 11/04/2008 : Communiqué de presse « Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments » (Annexe 11)

Ce communiqué de presse a pour objet de nouvelles conditions de l'accès au remboursement de la BHD, mise en places par arrêté ministériel en 2008, à savoir : l'inscription obligatoire du nom du pharmacien, choisi par le patient, sur l'ordonnance par le prescripteur, et la mise en place d'un protocole de soins en cas de mésusage ou d'usage abusif (art. L162-4-2, CSS), ceci, afin de renforcer la lutte contre le mésusage et le détournement.

Il est indiqué que la BHD, la méthadone, le méthylphénidate et le flunitrazépam sont les molécules concernées par cet arrêté du fait du risque d'abus et d'usage détourné.

En cas d'usage abusif ou de mésusage, la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant et le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie (art. L324-1, CSP, arrêté du 1er avril 2008), signé par le patient.

Ce protocole devra être systématique pour tout traitement par méthadone sous forme de gélule, du fait du risque d'abus et de mésusage.

• 25/01/2010 : Lettres aux professionnels de santé « Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage de la Buprénorphine Biogaran® Téva® et Sandoz® » (Annexe 12)

L'Afssaps rappelle que les conditions de prescription et de délivrance de ces nouveaux génériques sont identiques à celles du princeps, ainsi que les règles précitées d'accès au remboursement de ces médicaments.

Elle rappelle qu'un plan de gestion des risques a été mis en place pour les médicaments contenant de la BHD, du fait du nombre important de patients traités par cette substance, des risques sanitaires liés à son abus et à son mésusage et des risques d'effets indésirables graves.

• 14/10/2011 : Communiqué de presse « Traitement substitutif aux opiacés - Mise au point sur le bon usage de la BHD » (Annexe 13)

L'Afssaps indique que la BHD mise sur le marché en 1996, pour le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés, a permis de diminuer la mortalité par overdose, d'améliorer l'accès aux soins et les conditions de vie de toxicomanes, mais également de réduire les transmissions virales, lorsque la substance est prise correctement.

Elle rappelle que, dès 2003, des utilisations hors AMM avaient été identifiées (usage toxicomaniaque avec des risques de primo-dépendance, recours à une autre voie d'administration que la voie sublinguale, ayant pour conséquences des effets indésirables graves locaux et généraux, risques de nomadisme médical et de trafic) et que malgré la mise en place d'un Plan de Gestion des risques (PGR) ainsi qu'une surveillance renforcée d'addictovigilance et de pharmacovigilance, le mésusage persiste.

Aussi l'Agence diffuse une mise au point destinée aux professionnels de santé pour les aider dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés, et notamment l'importance d'un suivi très rapproché des patients. Elle rappelle ainsi les recommandations de bon usage de la BHD, à savoir :

- « la buprénorphine haut dosage ne soit pas être utilisée dans le traitement des dépendances à des produits non opiacés (cocaïne, cannabis, alcool),
- la voie sublinguale est la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de cette substance, les comprimés ne doivent pas être avalés, mais placés sous la langue, jusqu'à dissolution complète,
- en dehors de la phase d'initiation, le traitement doit être pris quotidiennement une seule fois à une heure fixe,

- dans l'intérêt du patient, celui-ci doit avoir un seul prescripteur et un seul dispensateur pour son traitement de substitution,
- afin de ne pas engager un patient naïf aux opiacés dans ce traitement, il peut être effectué, en accord avec le patient avant l'instauration du TSO une recherche urinaire de produits opiacés,
- la posologie de stabilisation est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés,
- la posologie maximale recommandée par l'AMM est de 16 mg/jour,
- une réévaluation de la prise en charge du patient est nécessaire dans les situations suivantes : absence de stabilisation à la posologie maximale de 16 mg/jour, mauvais usage, comorbidité psychiatrique ou difficultés sociale. En cas de difficultés pour obtenir une stabilisation ou en cas de période de crise avec déstabilisation, il est recommandé au médecin généraliste de rapprocher les consultations et les prescriptions, et éventuellement de solliciter l'avis d'un addictologue, contacter les réseaux de santé ou de prévention en addictologie (CSAPA) ou une consultation hospitalière,
- pour être efficace, ce traitement s'inscrit dans le long terme, et se poursuit pendant plusieurs années. Quand l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être envisagée avec précaution.
- la prescription est faite sur ordonnance sécurisée ; Pendant le premier mois de traitement, il est recommandé de prescrire pour une durée maximale de 7 jours. Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre 28 jours au vu de l'observance et de l'absence de signe de mésusage. »

• 29/01/2014 : Lettres aux professionnels de santé « Mise à disposition de la spécialité Buprénorphine EG® et informations importantes sur le bon usage » (Annexe 14)

L'ANSM rappelle que les conditions de prescription et de délivrance de ces nouveaux génériques sont identiques à celles du princeps, ainsi que les règles précitées d'accès au remboursement de ces médicaments.

Elle rappelle également les recommandations de bon usage de la buprénorphine diffusées en 2011.

• **21/06/2018 : Communiqué « Buprénorphine et Méthadone : la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès »** (Annexe 15)

Dans ce communiqué, l'ANSM rappelle que la mise à disposition de ces médicaments a permis d'améliorer les conditions de vie des usagers d'opioïdes, mais qu'un mésusage et un usage détourné (trafic, administration par voie intraveineuse, nasale ou fumée, …) persistent, et exposent à des risques réels, et parfois mortels. La Commission de stupéfiants et des psychotropes de l'ANSM a organisé une journée d'échange avec les principaux acteurs de l'addiction en juin 2018, et proposera un plan de réduction du nombre d'overdoses aux traitements de substitution de la dépendance aux opioïdes dans les mois à venir, afin d'assurer le maintien d'un accès large à ces médicaments, essentiels dans la prise en charge de l'addiction aux opioïdes, dont l'héroïne.

- ✓ ***Notice :***

• « Informations à prendre en compte :

- mésusage, abus et usage détourné,
- dépendance ».

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :***

L'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de buprénorphine en mettant en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, pour les motifs suivants :

- abus, dépendance et mésusage,
- usage détourné et trafic,
- atteintes hépatiques, endocardites,
- expositions pendant la grossesse, troubles fœtaux et néonataux.

- ✓ ***Statut :***

Liste I. Assimilé stupéfiant (depuis sa mise sur le marché en 1995, AMM de la BHD)
Prescription sur ordonnance sécurisée, par tout prescripteur.
Durée maximale de prescription : 28 jours.
Délivrance fractionnée par période de 7 jours.
Chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.
Délai de présentation de l'ordonnance : 3 mois, délai commun avec les autres médicaments soumis à prescription (Arrêté du 9 mars 2012, JO, 20 mar 2012 : suppression du délai de

carence, mesure issue de la réglementation des stupéfiants, appliquée à ce médicament « assimilé stupéfiant » depuis l'AMM de la BHD en 1995).
Conservation d'une copie numérique ou papier : 3 ans.
A partir de 2008 : accès au remboursement soumis à la mention obligatoire du nom de pharmacien chargé de la délivrance.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 21/06/2018 : Communiqué « Buprénorphine et Méthadone : la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès ».

b.2 Méthadone : Méthadone AP-HP®(36-42)

- ✓ ***Indication :***

• Sirop : Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.
• Gélules : Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

- ✓ ***Classe :***

Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 5 documents de communication diffusés entre 2008 et 2018, 3 documents informent d'un changement des règles de prescription et de délivrance de la méthadone.

• 11/04/2008 : Communiqué de presse « Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments » (Annexe 11)
Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant la buprénorphine, afin de renforcer la lutte contre le mésusage et le détournement de la méthadone, la prise en charge de la méthadone est soumise à 2 conditions : l'inscription obligatoire du nom du pharmacien sur l'ordonnance par le prescripteur, et la mise en place

d'un protocole de soins en cas de mésusage ou d'usage abusif (art. L162-4-2, CSS, arrêté du 1er avril 2008).

Ce protocole devra être systématique pour tout traitement par méthadone sous forme de gélule, du fait du risque d'abus et de mésusage.

• 14/04/2008 : Lettre aux professionnels de santé « Mise sur le marché de Méthadone AP-HP® gélule : informations garantissant son bon usage et sa sécurité d'emploi » (Annexe 16)

L'Afssaps informe les professionnels de santé de la mise à disposition d'une nouvelle forme pharmaceutique de méthadone, réservée aux patients traités par le sirop depuis au moins un an, et stabilisés notamment au plan médical et des conduites addictives. Elle rappelle également que l'instauration d'un traitement de substitution de pharmacodépendance majeure aux opiacés doit se faire avec la forme sirop.

Elle informe les prescripteurs qu'en cas de mésusage de la forme gélule (tentative d'injection, usages illicites), le médecin doit immédiatement arrêter le traitement par la forme gélule et prescrire à nouveau au patient la méthadone sirop, ou envisager un autre traitement. L'AFSSAPS définit un cadre strict de prescription et de délivrance afin de limiter les risques de mésusage et d'abus, mais également du risque d'overdose mortelle en cas de prise du médicament par des patients peu ou non dépendants aux opiacés :

- primo-prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée,
    - prescription initiale semestrielle réservée aux CSAPA ou services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes,
    - mention sur l'ordonnance du nom du médecin traitant et du pharmacien qui assurera la délivrance, avec l'accord du patient,
    - pour une durée maximale de 14 jours.
- renouvellement de prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée,
    - par le médecin traitant,
    - pour une durée maximale de 14 jours.
- délivrance fractionnée par période de 7 jours sauf mention contraire, sur présentation de la primo-prescription et de la prescription de renouvellement lors du premier renouvellement.

• 20/10/2011 : **Lettre aux professionnels de santé « Méthadone AP-HP® gélule et sirop : informations importantes de pharmacovigilance »** (Annexe 17)

L'AFSSAPS communique sur les modifications de l'information des spécialités Méthadone AP-HP®, sirop et gélules, liées :

- aux risques d'intoxication accidentelle chez l'enfant et les personnes peu ou non dépendantes aux opiacés (dose létale de l'ordre de 1mg/kg),
- à l'introduction d'une contre-indication en cas d'association avec la naltrexone, du fait d'un risque de syndrome de sevrage,
- à une modification du cadre de prescription pour la forme gélule.

L'Afssaps rappelle que la forme gélule ne doit être prescrite qu'en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an, et stabilisés notamment au plan médical et des conduites addictives, et qu'elle ne doit pas être prescrite lors de l'instauration d'un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

La prescription initiale de la forme gélule est toujours réservée aux centres spécialisés, mais il n'y a plus d'obligation de renouvellement semestrielle dans ces mêmes centres : après la mise en place du traitement par la gélule en relais de la forme sirop, le primo-prescripteur adresse le patient à son médecin traitant avec une ordonnance de délégation de prescription, qui devra mentionner les noms du médecin et du pharmacien.

• 20/10/2014 : Point d'information « Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP® gélule » (Annexe 18)

L'ANSM communique sur le changement de durée de prescription de la méthadone gélule, destinée à améliorer la prise en charge des patients traités : la durée maximale de prescription passe de 14 à 28 jours, alors que pour la forme sirop, cette durée reste de 14 jours.

• 21/06/2018 : Communiqué « Buprénorphine et Méthadone : la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès » (Annexe 15)

Dans ce communiqué, l'ANSM rappelle que la mise à disposition de ces médicaments a permis d'améliorer les conditions de vie des usagers d'opioïdes, mais qu'un mésusage et un usage détourné (trafic, administration par voie intraveineuse, nasale ou fumée, …) persistent, et exposent à des risques réels, et parfois mortels. La Commission de stupéfiants et des psychotropes de l'ANSM a organisé une journée d'échange avec les principaux acteurs de l'addiction en juin 2018, et proposera un plan de réduction du nombre d'overdoses aux traitements de substitution de la dépendance aux opioïdes dans les mois à venir, afin d'assurer

le maintien d'un accès large à ces médicaments, essentiels dans la prise en charge de l'addiction aux opioïdes, dont l'héroïne.

- ✓ ***Notice :*** Pas de notion d'abus ou de dépendance.

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Oui.

L'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de méthadone en mettant en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, pour les motifs suivants : risque d'abus, mésusage et surdosage accidentel notamment chez l'enfant.

- ✓ ***Statut :***

Liste des stupéfiants.

Prescription sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres.

Prescription initiale hospitalière réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Renouvellement non restreint.

Durée maximale de prescription : 28 jours pour les gélules, 14 jours pour le sirop.

Délivrance fractionnée par période de 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur.

Chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.

Délai de présentation de l'ordonnance : 3 jours, au-delà desquels la quantité est donnée pour la durée de traitement restant à courir, avec déconditionnement possible de la spécialité.

Conservation d'une copie numérique ou papier : 3 ans.

A partir de 2008 : accès au remboursement soumis à la mention obligatoire du nom de pharmacien chargé de la délivrance.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 20/10/2011 : Lettre aux professionnels de santé « Méthadone AP-HP® gélule et sirop : informations importantes de pharmacovigilance »

• 20/10/2014 : Point d'information « Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP® gélule »

• 21/06/2018 : Communiqué « Buprénorphine et Méthadone : la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès ».

c Antalgiques et antitussifs opioïdes : codéine et dextrométhorphane

c.1 Codéine : Algisedal®, Antarène codéiné®, Claradol codéiné®, Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Euphon®, Klipal codéiné®, Lindilane®, Néocodion®, Novacétol®, Padéryl®, Polery®, Prontalgine®, Pulmosérum®, Tussipax®[19,43-45]

- ✓ ***Indication :***

Traitement symptomatique de la toux sèche et d'irritation ou des douleurs d'intensité modérée à intense ne pouvant être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

- ✓ ***Classe :***

Alcaloïde de l'opium antitussif.
Antalgique opioïde palier II.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 3 documents de communication diffusés entre 2016 et 2019, 1 document informe d'une modification des règles de prescription et de délivrance de la codéine.

• 10/03/2016 : Point d'information (Annexes 19) **et lettre aux professionnels de santé** (Annexes 20) **« Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes »** (Annexe 21)

L'ANSM diffuse une mise en garde auprès des professionnels de santé concernant l'abus et l'usage détourné de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1 mis en évidence chez des adolescents et des jeunes adultes. Ces médicaments non obligatoirement soumis à prescription, sont détournés de leur indication à des fins récréatives.

Elle relate l'émergence de cette boisson « purple drank » à base de sirops codéine, de prométhazine et de soda, date de la fin des années 90 aux États-Unis, avec les premiers signalements au réseau d'addictovigilance de l'ANSM datant de 2013. Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine, mais aussi des cas dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Dans ce document l'ANSM indique que ces cas concernent les adolescents, dont le plus jeune avait 12 ans, et les jeunes

adultes. Les effets observés sont des troubles de la vigilance (somnolence), des troubles du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) mais aussi des crises convulsives généralisées. D'autres médicaments peuvent être utilisés comme le dextrométhorphane, ou l'association paracétamol- codéine.

De plus, l'ANSM appelle les pharmaciens à la vigilance face à toute demande, utilisation ou constatation d'usage qui semblerait suspecte, notamment de la part de jeunes adultes ou d'adolescents. Elle recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire ces médicaments, l'absence d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné. Elle leur rappelle également que lorsque l'intérêt du patient lui paraît l'exiger, il peut refuser la dispensation (art. R4235-61, CSP).

Dans ce point d'information, l'ANSM communique la liste des spécialités commercialisées concernées par cette information (Annexe 19).

• 17/07/2017 : Point d'information « L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance » (Annexe 22)

Dans ce point d'information, l'ANSM informe les professionnels de santé de la décision de la ministre des Solidarités et de la Santé d'inscrire tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments uniquement disponibles sur ordonnance. Suite à de nombreux cas d'abus et d'usage détourné, et notamment chez des adolescents et des jeunes adultes, la ministre a supprimé les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant ces substances ont été supprimées, ayant pour conséquences :

- l'inscription des médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirops sur la liste II des substances vénéneuses et sur la liste I pour les autres formes pharmaceutiques,
- l'inscription des médicaments à base de dextrométhorphane ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique sur la liste I des substances vénéneuses.

L'ANSM diffuse également la liste des médicaments concernés par ces modifications de prescription et de délivrance. (Annexe 20)

• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France » : (Annexe 5)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le fentanyl. Concernant la codéine, celle-ci est classée 2ème parmi les opioïdes les plus consommés en France, faibles et forts confondus.
Les résultats des enquêtes menées par le réseau d'addictovigilance montrent que les troubles de l'usage liés à la codéine touchent plutôt une population féminine, d'âge moyen de 40 ans. Le motif initial de consommation est le traitement de la douleur, puis l'usage récréatif, les troubles anxio-dépressifs, et une dépendance aux opioïdes. La durée de consommation est variable avec une médiane de 4 ans.

- ✓ ***Notice :***

• « Mise en garde spéciales : l'usage prolongé de ce médicament peut entraîner une dépendance. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :***

• Suite à l'arrêté de juillet 2017(46) évoqué ci- dessus, le statut des médicaments à base de codéine a été modifié par suppression de la dose d'exonération par rapport à la réglementation des substances vénéneuses, dont ils bénéficiaient. Ils ont été soumis à une prescription médicale obligatoire, classés liste II pour la codéine sirop, liste I pour les autres formes pharmaceutiques.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 10/03/2016 : Point d'information et lettres aux professionnels de santé « Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes »
• 17/07/2017 : Point d'information « L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance »
• 20/02/2019 : Point d'information « Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France »

c.2 Dextrométhorphane : Dextrocidine®, Nodex®, Pulmodexane®, Tussidane® (sirops et comprimés)[43,44,47,48]

- ✓ ***Indication :***

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation.

- ✓ ***Classe :***

Antitussif morphinique.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 3 documents de communication diffusés entre 2014 et 2017, 1 document informe d'un changement de statut réglementaire du dextrométhorphane.

• 26/11/2014 : Point d'information « Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes » (Annexes 23 et 24) L'ANSM met en garde les professionnels de santé par rapport au signalement de cas d'usage détourné, par des poly toxicomanes mais aussi chez des sujets jeunes sans antécédent connu de toxicomanie, de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphane. Ce phénomène déjà observé aux États-Unis et dans d'autres pays européens, avait justifié la mise en place d'une enquête d'addictovigilance en 2012. Cette communication, liée à une augmentation des cas d'usage détourné, un changement de la population concernée par ce mésusage (moyenne d'âge passée de 30,5 à 21,4 ans), avec émergence de consommation chez les jeunes, et des signalements de pharmaciens de demandes récurrentes de dextrométhorphane. Dans ce point d'information, elle demande aux professionnels de santé :

- d'être vigilants face à toute demande qui leur semblerait suspecte, notamment émanant d'adolescents et de jeunes adultes,
- et de s'assurer de l'absence d'antécédents d'abus de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné de ces spécialités.

Il est également recommandé aux prescripteurs de prescrire un autre antitussif en cas de doute, et aux pharmaciens de ne délivrer qu'une seule boîte à la fois.

• 10/03/2016 : Point d'information (Annexes 19) **et lettre aux professionnels de santé** (Annexes 20) **« Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes »** (Annexe 21)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant la codéine. L'ANSM informe les professionnels du risque d'usage détourné de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1 à des fins récréatives mis en évidence chez des adolescents et des jeunes adultes. Le dextrométhorphane peut être utilisé dans cette boisson.

• 17/07/2017 : Point d'information « L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance » (Annexe 24)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant la codéine. Suite à la suppression de la dose d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses, les médicaments à base de dextrométhorphane, quelle que soit leur forme pharmaceutique sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, c'est-à-dire qu'ils sont disponibles uniquement sur ordonnance.

L'ANSM diffuse également la liste des médicaments concernés par ces modifications de prescription et de délivrance. (Annexe 20)

- ✓ ***Notice :***

• « Effets indésirables : des cas d'abus ont été rapportés. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :***

A la suite de signalements de nombreux cas d'abus et d'usages détournés de ces médicaments, à l'origine notamment de deux décès d'adolescents, leur dose d'exonération a été supprimée[46] ce qui a conduit à leur classement sur la liste I des substances vénéneuses, et donc à une délivrance soumise à prescription médicale obligatoire.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 26/11/2014 : Point d'information « Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes »

• 10/03/2016 : Point d'information et Lettre aux professionnels de santé « Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes »

• 17/07/2017 : Point d'information « L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la

codéine, du dextrométhorphane de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance »

2.2 Autres

a Antiépileptiques : clonazépam et prégabaline

a.1 Clonazépam : Rivotril® (formes orales : comprimés quadri sécables et solution buvable)[49-65]

- ✓ ***Indication :***

Traitement de l'épilepsie chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique.

- ✓ ***Classe :***

Benzodiazépine anticonvulsivante.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 13 documents de communication diffusés entre 2001 et 2017, 3 documents informent d'un changement des règles de prescription et de délivrance du clonazépam.

• 07/09/2001 : Lettre aux professionnels de santé « Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés »

(Annexe 25)

Dans cette lettre aux professionnels de santé, l'Afssaps rappelle que les benzodiazépines et apparentés font l'objet d'une surveillance actives afin de limiter leur consommation et d'améliorer leur sécurité d'emploi, notamment en raison d'un risque de dépendance, d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes. De ce fait, de nombreuses mesures ont été prises afin de préserver la santé publique, et notamment la réduction de la durée de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques, respectivement à 12 et 4 semaines en 1991. Cette mise au point rapporte la survenue de troubles du comportement, rares, mais pouvant induire un risque pour le patient lui-même ou pour autrui, à des posologies normales et indépendamment de la durée du traitement. Elle informe les professionnels de santé de ce risque rare, mais

potentiellement grave, et leur a rappelé que celui-ci peut être évité en respectant les recommandations de bon usage.

• 22/07/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 26)

• 26/07/2005 : Communiqué et point presse « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 27)

Dans cette lettre aux professionnels de santé, l'AFSSAPS communique les résultats de son enquête nationale lancée en juillet 2003 sur les cas de soumission chimique, définie comme l'administration d'un ou plusieurs produits psychoactifs à l'insu d'une personne. Cette enquête avait pour but d'identifier les substances mises en cause, de définir les contextes d'agression, le modus operandi des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits. Ces cas de soumission chimique concernent principalement les femmes, âgées en moyenne de 30 ans, et les personnes mineures, victimes le plus souvent d'agression sexuelle.

Les substances les plus fréquemment impliquées sont les benzodiazépines, et notamment le clonazépam, le bromazépam et l'oxazépam. Le zolpidem et le flunitrazépam, ainsi que le diazépam sont également cités. Les antihistaminiques H1 sont également identifiés comme la doxylamine et l'hydroxyzine.

• 07/07/2008 : Lettre aux professionnels de santé « Informations importantes sur le bon usage du Rivotril® et à la réduction de la taille du conditionnement des comprimés » (Annexes 28)

Cette lettre rappelle l'indication du Rivotril®, à savoir uniquement dans la prise en charge de l'épilepsie, et également le fait que le Rivotril® n'est pas indiqué dans le traitement de la douleur, ni dans l'anxiété ou les troubles du sommeil.

Comme toute benzodiazépine, le traitement par Rivotril® peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique, favorisé par la durée de traitement, la dose utilisée ou les antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, notamment une dépendance alcoolique. Une pharmacodépendance peut survenir même à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque identifié.

Elle rappelle qu'une enquête nationale réalisée par les CEIP a mis en évidence une augmentation des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné des formes orales

de Rivotril®, et notamment chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés. Ces cas sont majoritairement observés après une prescription hors AMM de Rivotril®, l'obtention illicite du Rivotril® tend à se développer, et cette substance active est citée dans les enquêtes Soumission chimique.

Elle indique également qu'afin de limiter les cas d'abus, de pharmacodépendance et de détournement d'usage, le conditionnement du Rivotril® comprimé en boîte de 40 est remplacé par un conditionnement en boîte de 28.

• 10/06/2011 : Communiqué de presse « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 9 juin 2011 » (Annexe 29)

Au cours de la séance du 9 juin 2011, la commission d'AMM a notamment discuté des modifications d'AMM des médicaments du système nerveux central, et notamment du clonazépam. Face à une augmentation des déclarations de cas d'abus, de dépendance, d'usage détourné et d'utilisation hors AMM du Rivotril®, il a fait l'objet d'une réévaluation par la commission nationale des stupéfiants et psychotropes. Cette dernière s'est montrée favorable à la prescription des spécialités à base de clonazépam sur ordonnance sécurisée, à une communication de l'Afssaps sur la problématique du trafic du Rivotril®, mais également à la réévaluation du rapport bénéfice/risques de ces spécialités. La Commission d'AMM a donné un avis favorable aux mesures mises en place pour sécuriser et encadrer les conditions de prescription et de délivrance de ce médicament, à savoir sa prescription sur ordonnance sécurisée, et la limitation de sa prescription initiale aux neurologues et pédiatres.

• 18/10/2011 : Communiqué de presse (Annexe 30)**, Point d'information** (Annexe 31) **et Lettre aux professionnels de santé** (Annexe 32) **« Rivotril® (clonazépam) : modifications des conditions de prescription et de délivrance »** :

En raison de sa large prescription en dehors des indications de son AMM, et afin de favoriser son bon usage et limiter son détournement, l'Afssaps modifie les conditions de prescription et de délivrance du Rivotril®.(voir infra « Statut »). Elle indique résultats de la surveillance renforcée par le réseau d'addictovigilance, soit :

- une forte proportion de prescription hors AMM (prise en charge de la douleur, de l'anxiété, des troubles hypnotiques et autres troubles psychiatriques),
- un report de prescription vers le clonazépam, en remplacement du flunitrazépam,

- le potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné avec utilisation dans la soumission chimique, usage détourné croissant chez les toxicomanes, et l'émergence d'un trafic reposant notamment sur la falsification d'ordonnances.

L'Afssaps rappelle les mesures du Plan de Gestion des Risques (PGR) en vigueur, à savoir :

- la réduction de la taille du conditionnement (de 40 à 28 comprimés par boites),
- la modification de la galénique de la solution buvable afin de limiter les risques de soumission chimique,
- une réduction de la durée de prescription à 12 semaines en octobre 2010. Cette benzodiazépine, qui, du fait de son indication dans la prise en charge de l'épilepsie, n'était pas concernée par la limitation à 4 ou 12 semaines de la durée de prescription applicable aux hypnotiques et aux anxiolytiques.

Elle y adjoint 2 mesures supplémentaires afin de garantir le bon usage de cette benzodiazépine, sous forme comprimé et solution buvable, dans la prise en charge de l'épilepsie :

- Le statut de médicament « assimilé stupéfiant » avec prescription sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, chevauchement de prescription interdit, sauf mention expresse du prescripteur, conservation par le pharmacien de l'ordonnance pendant 3 ans (arrêté du 24 août 2011, JO 6 sep 2011).
- Celui de la prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et pédiatres (renouvellements intermédiaires possibles par tout prescripteur) à compter du 02 janvier 2012, afin de permettre aux prescripteurs de proposer une alternative thérapeutique aux patients, ou de mettre en œuvre l'arrêt progressif du Rivotril® afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

• 15/12/2011 : Mise au point « Clonazépam (Rivotril®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) : pourquoi et comment arrêter ? » (Annexe 33)

En raison du risque de syndrome de sevrage, l'ANSM publie une mise au point à destination des professionnels de santé afin de les aider à procéder à l'arrêt progressif du Rivotril® utilisé hors AMM.

• 04/01/2012 : Lettre aux professionnels de santé « Report de mise en application de la restriction de prescription initiale annuelle aux neurologues et pédiatres des formes orales de Rivotril® » (Annexes 34)

Cette lettre informe les professionnels de santé du report de la mise en application de la restriction de prescription initiale annuelle aux neurologues et pédiatres au 15 mars 2012, pour permettre aux prescripteurs de disposer de suffisamment de temps pour entreprendre et obtenir l'arrêt complet du Rivotril®, en effet, celui-ci doit être progressif pour éviter les syndromes de sevrage et peut nécessiter plusieurs mois.

• **10/01/2012 : Questions/Réponses « Rivotril® (clonazépam) : modifications des conditions de prescription et de délivrance »** (Annexe 35)

Dans ce document, l'Afssaps rappelle les raisons des nouvelles règles de prescription des médicaments à base de Rivotril®, ainsi que leurs modalités techniques.

• **16/01/2012 : Communiqué de presse « L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France »** (Annexe 36)

• **25/09/2012 : Point d'information « Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines »** (Annexe 37)

Dans ces documents, l'Afssaps rappelle que les benzodiazépines et apparentés agissent au niveau du système nerveux central, qu'elles ont plusieurs propriétés, à savoir anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. L'AFSSAPS, du fait d'une surconsommation de ces médicaments par les français, a établi un état des lieux de la consommation des benzodiazépines.

Elle constate un mésusage des benzodiazépines, et notamment un temps de traitement médian de 7 mois pour une benzodiazépine anxiolytique et hypnotique ou apparentée, et identifie les femmes, avec un âge médian de 48 ans comme les principales consommatrices de benzodiazépines.

Les résultats de cet état des lieux montrent notamment que la consommation aux benzodiazépines expose à de nombreux risques comme des troubles de la mémoire (amnésie antérograde), du comportement (une altération de l'état de conscience), aux risque d'abus et de dépendance physique et psychique (y compris à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier), avec un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, notamment chez les sujets âgés, d'usage criminel à des fins de soumission chimique ,également mis en évidence avec le zopiclone et le zolpidem, et un lien potentiel entre consommation de benzodiazépines et démence (et notamment maladie d'Alzheimer).

Afin de favoriser le bon usage de ces substances, l'AFSSAPS proposera des mesures d'ordre réglementaire par exemple, comme des modifications des conditions de prescription et de délivrance, ainsi que des mesures d'information et de communication vers les professionnels de santé et le grand public.

Elle rappelle que actions ont déjà été mises en place afin de s'assurer du bon usage des benzodiazépines :

- l'amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients (diffusion de communiqués et lettres aux professionnels de santé, harmonisation des RCP, publication de mises au point et de recommandations de bon usage …),
- l'encadrement des prescriptions et des délivrances, avec notamment :
    - la réduction de la durée de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques, limitée respectivement à 12 et 4 semaines ; une limitation à 14 jours pour celle du flunitrazépam en 2001, et à 12 semaines pour le clonazépam en 2011,
    - la prescription sur ordonnance sécurisée pour le flunitrazépam (2001), clorazépate dipotassique (2003) et clonazépam (2011),
    - le statut de prescription restreinte pour le clonazépam (2012).
- la prévention du risque de soumission chimique par :
    - la réduction de la taille des conditionnements (flunitrazépam et clonazépam),
    - l'ajout d'un colorant (flunitrazépam),
- la surveillance par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Ce rapport envisage également des pistes d'amélioration afin de favoriser le bon usage des benzodiazépines comme :

- le renforcement de la communication vers les professionnels de santé (nécessité de « peser » la première prescription, de limiter les posologies, de limiter la prescription dans le temps, de ne pas associer plusieurs benzodiazépines en même temps, de réévaluer la pertinence du traitement régulièrement), mais également du grand public, afin de l'avertir que ce ne sont pas des médicaments anodins (effets indésirables à court et long termes).
- la limitation du détournement par l'extension de la prescription de l'ensemble des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée,
- la réduction du risque d'abus par la réduction de la taille des conditionnements des benzodiazépines.

Ce rapport met également en évidence un détournement des benzodiazépines et un usage abusif par les usagers de drogues.

Concernant plus spécifiquement le clonazépam, il rappelle que :

- l'enquête OPEMA l'identifie comme l'une des cinq benzodiazépines les plus fréquemment consommées par les patients suivis dans les structures spécialisées dans les soins aux usagers de drogues, et comme l'une des molécules ayant les indicateurs de détournement les plus élevés (à savoir souffrance à l'arrêt du traitement, cas d'abus et de pharmacodépendance, obtention illégale et une dose consommée supérieure à deux fois celle recommandée dans l'AMM (enquête OPPIDUM 2014)),
- cette benzodiazépine figure parmi les médicaments les plus retrouvés sur les ordonnances suspectes de falsifications présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP 2010),
- sa prescription hors AMM (traitement de l'épilepsie), notamment dans le traitement de la douleur, les troubles du sommeil et les troubles anxieux.

•17/12/2012 : Point d'information « Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence » (Annexe 38)

Dans ce point d'information, l'ANSM analyse le lien entre consommation de benzodiazépines et le risque de démence, dont la maladie d'Alzheimer. L'étude « Benzodem » confirme l'existence dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Elle rappelle que la consommation en France reste l'une des plus élevées en Europe. Ce niveau de consommation et l'utilisation de ces médicaments sur des durées plus longues que celles indiquées dans le cadre de l'AMM représente un problème de santé publique, identifié depuis de nombreuses années, et notamment des risques d'abus, de dépendance, de chutes et de roubles de la mémoire et du comportement. L'ANSM rappelle donc les règles de bon usage des benzodiazépines citées plus haut.

• 08/01/2014 : Point d'information « État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France » (Annexe 39)

Ce nouvel état des lieux montre que, les mêmes résultats que le précédent. Il met en évidence une reprise de la consommation de benzodiazépines, après qu'elle ait globalement diminué depuis 2000, et identifie les femmes, avec un âge médian de 56 ans comme les principales

consommatrices de benzodiazépines (augmentation de l'âge médian par rapport au précédent état des lieux).

Dans ce rapport, l'ANSM y rappelle les 3 benzodiazépines ayant fait l'objet de mesures particulières :

- prescription sur ordonnance sécurisée (2011), réduction de la durée de prescription à 12 semaines (2011) et restriction de la prescription aux neurologues et aux pédiatres (2012) pour le clonazépam,
- retrait du marché français du flunitrazépam (2013) par l'exploitant,
- retrait du marché français du tétrazépam du fait d'une réévaluation négative du rapport bénéfices/risques.

Les résultats de cet état des lieux montrent que :

- les patients consomment parfois 2 voire 3 benzodiazépines simultanément ou non,
- l'alprazolam est la benzodiazépine le plus consommée, suivie par le zolpidem et le bromazépam,
- le temps d'exposition aux benzodiazépines est très souvent supérieur aux recommandations de l'AMM (consommation sur plusieurs mois, voire plusieurs années),
- Les risques liés à la consommation des benzodiazépines : neuropsychiatriques (somnolence, comas, pertes de conscience, amnésie, confusion), d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance, notamment un phénomène de tolérance et de sevrage à l'arrêt.

Dans ce point d'information, l'ANSM annonce une concertation des professionnels de santé, médecins prescripteurs et pharmaciens, afin de mettre en place de nouvelles mesures réglementaires pour limiter la consommation et les risques des benzodiazépines, pour le courant de l'année 2014.

Un focus sur le Rivotril® rappelle que le clonazépam, est indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant, et fait l'objet d'une surveillance renforcée depuis 2006 par les réseaux de vigilance de l'Agence et l'Assurance maladie, laquelle a mis en évidence :

- sa forte proportion de prescription hors AMM (environ 88 % hors AMM dont dans la prise en charge de la douleur, de l'anxiété, des troubles du sommeil ou de troubles psychiatriques),
- sa prescription par des psychiatres en remplacement du flunitrazépam,
- son potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné et son utilisation dans la soumission chimique.

Suite à ce constat, un plan de gestion de risque a été mis en place en 2008 au niveau national, comprenant :

- la réduction de la taille du conditionnement,
- la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier,
- la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage et le risque de pharmacodépendance (juin 2008),
- l'ajout d'un colorant bleu brillant dans la composition de la solution buvable afin de limiter les risques de soumission chimique (Soumission chimique 2011).

De plus, la durée de prescription du clonazépam a été limitée à 12 semaines par arrêté du 12 octobre 2010 (JO 19 oct 2012) afin de permettre une harmonisation des conditions de prescription de ce médicament avec les benzodiazépines ayant un profil pharmacologique similaire et présentant un potentiel d'abus et de dépendance similaires.
En 2011, un nouveau bilan d'addictovigilance a montré la persistance de l'utilisation très importante du clonazépam en dehors de ses indications, mais également l'émergence d'un trafic reposant principalement sur la falsification d'ordonnances (OSIAP 2011).

L'Agence a donc proposé de sécuriser les prescriptions par application d'une partie de la réglementation des stupéfiants à savoir la prescription du clonazépam sur ordonnance sécurisée (arrêté du 24 août 2011, JO 6 septembre 2011) et de restreindre la prescription initiale des formes orales de clonazépam aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année (documents du 18 octobre 2011 précités, mesure reportée au 15 mars 2012). Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin.

• **05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines »** (Annexe 40)

Ce dernier état des lieux met en évidence que les mesures mises en place par les autorités sanitaires pour promouvoir le bon usage des benzodiazépines et réduire leur mésusage ont permis une diminution modérée de leur consommation depuis ces trois dernières années.
Il identifie également les femmes, avec un âge médian de 57 ans, comme étant les principales consommatrices de benzodiazépines, comme lors du précédent rapport.
Les dernières données montrent :

- une baisse de la consommation des benzodiazépines, malgré un nombre d'utilisateurs en France élevé,

- l'initiation du traitement par les médecins généralistes (82% des cas), avec une durée du premier traitement prescrit inférieure ou égale à 28 jours dans 75% des cas, inférieure à 12 semaines dans 90% des cas,
- les benzodiazépines les plus utilisées étaient l'alprazolam, suivie du zolpidem et du bromazépam, comme lors du précédent état des lieux,
- les benzodiazépines à demi-vie longue (bromazépam et prazépam) moins consommées que les benzodiazépines à demi-vie courte (alprazolam, oxazépam) qui présentent un risque théorique plus important de dépendance,
- une baisse de la consommation du clonazépam, suite aux mesures réglementaires mises en place par l'ANSM,
- le fait que les benzodiazépines restent les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique.

Concernant les données de vigilance et de sécurité, le profil de ces molécules est déjà connu, avec des risques d'affections du système nerveux (somnolence, coma, convulsion, voire amnésie), des affections psychiatriques (état confusionnel), de chute chez la personne âgée, d'abus et de dépendance physique et psychique, quel que soit l'âge du patient, avec un syndrome de sevrage à l'arrêt, d'usage à des fins de soumission chimique (ce sont les benzodiazépines les substances les plus impliquées dans la soumission chimique), et d'accidents de la route.

Ce rapport rappelle qu'afin de s'assurer du bon usage des benzodiazépines, l'Assurance Maladie a mis en place des mesures incitatives à l'égard des médecins, inscrites dans la rémunération sur objectif de santé (ROSP), avec une fiche d'aide visant à utiliser préférentiellement une benzodiazépine à demi-vie courte, afin de limiter le risque d'accumulation du médicament, et d'indiquer au patient que la durée de prescription d'une benzodiazépine doit être limitée.

Suite à la réévaluation du service médical rendu (SMR) de 7 benzodiazépines hypnotiques et apparentées par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), dont celui du zolpidem, il est passé de « important » à « faible » avec une diminution du taux de remboursement de 65 à 15%, dans le cadre de la prise en charge des troubles sévères du sommeil, du fait de la faible efficacité de ces médicaments sur la durée du sommeil, leurs effets délétères au long cours, et de leur mésusage.

De nouveau un focus sur le Rivotril® est fait. Il fait état de :

- la forte proportion de prescription hors AMM, d'abus, de dépendance, d'usage détourné, d'une utilisation dans la soumission chimique, ainsi que d'un trafic d'ordonnances falsifiées du clonazépam, dès 2008, à l'origine de plusieurs mesures pour réduire ces risques.
- une augmentation des primo-prescriptions par les neurologues et une diminution de celle par les médecins généralistes, suite à ces mesures,
- une diminution de la consommation de clonazépam du fait des mesures réglementaires plus strictes mises en place afin d'assurer sa sécurité d'emploi.

Cependant, le clonazépam reste une des benzodiazépines avec les indicateurs de détournement les plus importants en structures spécialisées (OPPIDUM 2015), notamment l'oxazépam, l'alprazolam et le bromazépam, ou en terme de falsification d'ordonnances (OSIAP de 2015) ou dans le cadres des enquêtes Soumission chimique, bien que le nombre de cas ait diminué en lien avec les différentes mesures mises en place. De ce fait, la surveillance renforcée du clonazépam est maintenue.

- ✓ ***Notice :***

• « Mises en garde : abus et dépendance. »

• « Effets indésirables :

- affections psychiatriques : pharmacodépendance même à doses thérapeutiques et symptômes de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :***

L'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de clonazépam en mettant en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance depuis 2009, pour les motifs suivants :

- Risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné,
- Risque d'usage hors AMM,
- Risque de soumission chimique.

- ✓ ***Statut :***

Liste I.

Durée maximale de prescription : 12 semaines. (2010)

Durée de traitement délivrable : 28 jours.
Délai de présentation de l'ordonnance : 3 mois.
Assimilé stupéfiant (2011) avec prescription sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, et conservation d'une copie numérique ou papier : 3 ans.
Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. (2012)

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines »

a.2 Prégabaline : Lyrica®[66,67]

- ✓ ***Indication :***

Traitement de l'épilepsie partielle et des troubles anxieux généralisés, prise en charge des douleurs neuropathiques.

- ✓ ***Classe :***

Autre antiépileptique.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Le document de 2016 cité ci-dessous concerne une information générale sur le problème de pharmacodépendance et d'abus, mais ne concerne pas une modification des règles de prescription ou de délivrance de la prégabaline.

• **30/06/2016 : Point d'information « Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica® et génériques) » :** (Annexe 41)
L'ANSM met en garde les professionnels de santé sur les conditions de prescription de la prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie.
Elle alerte sur les signalements de cas d'abus, de mésusage à des fins récréatives et de dépendance au Lyrica® notifiés dès 2010 en Europe et en 2011 en France. Face à une utilisation abusive croissante, et des signalements auprès des CEIP, un suivi national d'addictovigilance a été mis en place en 2013, et l'Agence Européenne du Médicament

(EMA) a également mis en place une surveillance particulière dans la cadre d'un plan de gestion des risques.

Le dernier bilan du suivi national d'addictovigilance a mis en évidence :

- des détournements de prescription avec des falsifications d'ordonnances, et des cas de nomadisme médical et/ou pharmaceutique,
- une augmentation de l'utilisation de la prégabaline au sein des populations à risque (sujets traités par des médicaments de substitution aux opiacés ou présentant des antécédents d'abus) pouvant évoluer vers une consommation à finalité non thérapeutique liée à une obtention illégale.

Dans ce point d'information, l'ANSM rappelle aux professionnels de santé de surveiller l'apparition des signes de mésusage, d'abus et de dépendance, comme le développement de tolérance, l'augmentation des doses et un comportement de recherche du médicament.

- ✓ ***Notice :***

• « Avertissements et précautions : avant de prendre ce médicament, vous devez informer votre médecin si vous avez des antécédents d'alcoolisme, d'abus de médicament ou de dépendance. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :***

Depuis 2013, un suivi a été mis en place face aux signalements de cas d'abus et de dépendance en France et en Europe.

- ✓ ***Statut :*** Liste I.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 30/06/2016 : Point d'information « Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica® et génériques) »

b Psychoanaleptiques

b.1 Méthylphénidate : Concerta®, Ritaline®, Quasym®, Medikinet®[10,68-71]

- ✓ ***Indication :***

Prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives (psychologiques, éducatives, sociales et familiales) seules s'avèrent insuffisantes.

- ✓ ***Classe :***

Psychostimulant.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 3 documents de communication diffusés entre 2008 et 2013, 1 concerne une modification des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate.

• 11/04/2008 : Communiqué de presse « Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments » (Annexe 11)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant la buprénorphine. Ce communiqué indique que, désormais, afin de renforcer la lutte contre le mésusage et le détournement du méthylphénidate, sa prise en charge est soumise à 2 conditions :

- l'inscription obligatoire du nom du pharmacien sur l'ordonnance par le prescripteur,
- la mise en place d'un protocole de soins en cas de mésusage ou d'usage abusif (art. L162-4-2, CSS).

• 25/09/2012 : Lettre aux professionnels de santé « Méthylphénidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance » : (Annexe 42)

Cette lettre rappelle l'indication du méthylphénidate, et ses effets indésirables, dont les risque d'abus et d'usage détourné. Elle informe également les professionnels de santé de la mise en évidence d'un mésusage et d'un non respect des règles de prescription et de délivrance.

En effet, compte tenu des effets indésirables neuropsychiatriques, cérébrovasculaires, cardiovasculaire, des effets possibles sur la croissance et la maturation sexuelle ainsi que des risques d'abus et d'usage détourné du méthylphénidate, un suivi national d'addictovigilance a été mis en place en 2006.

Le bilan de ce suivi met en évidence la survenue d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière, ainsi que l'existence d'un mésusage et le non respect des conditions de prescription et de délivrance.

Dans cette lettre adressée aux professionnels de santé, l'ANSM rappelle ces conditions, à savoir que :

- la prescription initiale annuel et le renouvellement annuel de méthylphénidate réservés aux spécialistes hospitaliers et ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie,
- le renouvellement possible par tout prescripteur sur présentation de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an,
- le classement du méthylphénidate en tant que stupéfiant, avec une prescription sur ordonnance sécurisée (posologie, durée de traitement et quantités prescrites en toutes lettres), pour une durée maximale de 28 jours, devant être présentée au pharmacien dans les 3 jours suivants sa rédaction, sous peine d'avoir pour conséquence une réduction des quantités délivrées, avec archivage d'une copie de chaque ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.
- la mention sur cette prescription du pharmacien, choisi par le patient (art. L162-42, CSP, arrêté du 1er avril 2008(2)).

• 17/07/2013 : Point d'information « Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate en France : publication par l'ANSM d'un rapport d'analyse et d'une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage » (Annexe 43)

L'ANSM présente un état des lieux de l'utilisation et de la sécurité d'emploi du méthylphénidate en France.

Il rappelle que du fait du risque d'effets indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires et du risque de mésusage, cette molécule fait l'objet d'une surveillance renforcée en pharmacovigilance et en addictovigilance, et que sa prescription initiale et le renouvellement annuel sont réservés aux spécialistes hospitaliers et ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie.

- ✓ ***Notice :***

• « Avertissement : Vous ou votre enfant peut aussi devenir dépendant à ce médicament. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Oui.

Cette substance active fait l'objet d'une surveillance au niveau national par les réseaux d'addictovigilance pour les motifs suivants :

- Risque d'abus et d'usage détourné,
- Risques neuropsychiatriques, cérébro et cardiovasculaires et effet possible sur la croissance et la maturation sexuelle,
- Usage hors AMM.

- ✓ ***Statut :***

Liste des stupéfiants.

Prescription sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres.

Durée maximale de prescription : 28 jours.

Pas de fractionnement.

Chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.

Délai de présentation de l'ordonnance : 3 jours, au-delà desquels la quantité est délivrée pour la durée de traitement restant à courir, avec déconditionnement possible de la spécialité.

Conservation d'une copie numérique ou papier : 3 ans.

Prescription initiale annuelle hospitalière réservée aux spécialistes et services de neurologie, pédiatrie et psychiatrie.

Renouvellement non restreint.

Depuis 2008 : accès au remboursement soumis à la mention obligatoire du nom du pharmacien chargé de la délivrance.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 17/07/2013 : Point d'information « Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate en France »

b.2 Tianeptine : Stablon®[72-75]

- ✓ ***Indication :***

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

- ✓ ***Classe :***

Antidépresseur.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 2 documents de communication diffusés entre 2007 et 2012, un concerne un changement de statut réglementaire de la tianeptine.

• 16/05/2007 : Lettre aux professionnels de santé « Information importante de pharmacodépendance : modification du RCP du Stablon® » (Annexes 44 et 45)

Cette lettre indique qu'une enquête réalisée par le réseau des CEIP a mis en évidence des cas d'abus et de pharmacodépendance au Stablon®, notamment chez des sujets de moins de 50 ans ayant des antécédents de conduites addictives, abus d'alcool, de tabac, de benzodiazépines et d'héroïne.

L'abus de Stablon® a pour motif la recherche d'un effet anxiolytique.

L'arrêt du traitement est difficile du fait de l'apparition d'un syndrome de sevrage. Afin de préserver la santé publique, l'ANSM diffuse une mise en garde auprès des professionnels de santé et a modifié le RCP et la notice du Stablon®, afin d'induire une surveillance particulière des sujets ayant des antécédents de dépendance ou de pharmacodépendance et pour rappeler l'importance du respect de la posologie et de la durée du traitement.

• 06/02/2012 : Communiqué de presse « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 2 février 2012 » (Annexe 46)

Lors de cette séance, la Commission d'AMM a discuté de la réévaluation du rapport bénéfices/risques du Stablon®. Suite à des notifications d'abus, une enquête d'addictovigilance a été réalisée en 2005 puis actualisée en 2011, et montre la persistance de cas d'abus et de pharmacodépendance, malgré les mesures mises en place en 2007, à savoir la modification de l'information médicale du Stablon (mises en garde des professionnels de santé (RCP) et des patients (notice)), et diffusion d'une lettre aux médecins et aux pharmaciens. La Commission d'AMM a considéré le rapport bénéfices/risques du Stablon

favorable, sous réserve de la mise en place d'actions de minimisation du risque afin de limiter le risque d'abus et de pharmacodépendance, c'est-à-dire renforcement des conditions de prescription et de délivrance et information des professionnels de santé et des patients.

• 24/07/2012 : Lettre aux professionnels de santé « Stablon® (tianeptine) : modifications des conditions de prescription et de délivrance à compter du 3 septembre 2012 » (Annexe 47)

L'ANSM modifie les conditions de prescription et de délivrance du Stablon® du fait de la persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance, observés dans les enquêtes d'addictovigilance. Malgré la mise en garde diffusée en 2007 auprès des professionnels de santé, ces cas persistaient. Les sujets concernés par cette surconsommation restent les mêmes, à savoir des femmes de moins de 50 ans, avec des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, pratiquant le nomadisme médical et/ou pharmaceutique, avec une consommation élevée de doses journalières, et sevrage ou tentative de sevrage difficiles.

Le rapport bénéfice/risque a été réévalué, et estimé favorable par la Commission d'AMM, sous réserve de la mise en place d'un encadrement plus strict des conditions de prescription et de délivrance.

Afin de limiter ces risques, le Stablon® est désormais soumis partiellement à la réglementation des stupéfiants, soit pour ce médicament inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, avec pour prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 28 jours, avec interdiction de chevauchement, sauf mention expresse, sans délai de carence et avec conservation 3 ans d'une copie de l'ordonnance par le pharmacien.

- ✓ ***Notice :***

• « Avertissement : L'utilisation prolongée et à fortes doses peut conduire à un état de dépendance. »

• « Effets indésirables : dépendance. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :***

L'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de tianeptine en mettant en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, du fait des risques d'abus et de dépendance.

- ✓ ***Statut :***

Évolution du statut : médicament classé sur la liste I des substances vénéneuses, et partiellement soumis à la réglementation des stupéfiants en 2012. (cf paragraphe supra).

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• La diffusion des documents précités n'étaient pas relayée par cette base de données.

c Hypnotiques et anxiolytiques : zolpidem, flunitrazépam et clorazépate dipotassique

c.1 Clorazépate dipotassique : Tranxène®(59-65,76-79)

- ✓ ***Indication :***

Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes prévention et traitement du délirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

- ✓ ***Classe :***

Benzodiazépine anxiolytique.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 7 documents de communication étudiés, tous concernent des informations générales sur le problème de pharmacodépendance et d'abus du clorazépate dipotassique.

• 07/09/2001 : Lettre aux professionnels de santé « Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés » (Annexe 25)

• 22/07/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 26)

• 26/07/2005 : Communiqué et point presse « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 27)

Nous retrouvons les différents documents précités dans le paragraphe concernant le clonazépam.

• 22/11/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Arrêt de commercialisation à la fin du mois d'octobre 2005 de la spécialité Tranxène® 50 mg » (Annexe 48)

Cette lettre informe de l'arrêt de commercialisation de Tranxène® 50 mg (comprimé pelliculé sécable), en raison de sa réévaluation, qui a conclu à un rapport bénéfices/risques défavorable. Ce dosage unitaire de 50 mg de clorazépate dipotassique administré par voie orale n'est pas justifié, et ne présente pas une sécurité d'emploi satisfaisante, notamment en raison des cas d'abus et de pharmacodépendance avérés.

Le laboratoire informe également de la commercialisation d'une nouvelle spécialité Tranxène® 20 mg (gélule), dont les indications sont identiques à celles du Tranxène® 50, à savoir, le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, et la prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique, médicament réservé à l'adulte, dont la posologie se situe entre 25 et 90 mg par jour.

De même que le Tranxène® 50, ce nouveau dosage inscrit sur la liste I des substances vénéneuses a été « assimilé stupéfiant » (prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours, avec interdiction de chevauchement, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, sans délai de carence et conservation 3 ans d'une copie d'une copie de l'ordonnance par le pharmacien.

Il est également rappelé que les Tranxène® 5 et 10 mg présentent les mêmes indications, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, conservent une durée de prescription limitée à 12 semaines.

• 16/01/2012 : Communiqué de presse « L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France » (Annexe 36)

• 25/09/2012 : Point d'information « Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines » (Annexe 37)

Nous retrouvons le communiqué de presse et le point d'information précités dans le paragraphe concernant le clonazépam.

Il est rappelé qu'afin d'assurer le bon usage des benzodiazépines, la prescription du clorazépate dipotassique est désormais soumise partiellement à la réglementation des stupéfiants.

•17/12/2012 : Point d'information « Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence » (Annexe 38)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le clonazépam.

• 08/01/2014 : Point d'information « État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France » (Annexe 39)

• 05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines » (Annexe 40)

Nous retrouvons les points d'information précités dans le paragraphe concernant le clonazépam.

- ✓ ***Notice :***

•Tranxène® 50 mg : notice introuvable (arrêt de commercialisation en 2005).

•Tranxène® 20 mg 10 et 5 mg :

- « Avertissements et précautions :
  - risque de dépendance : Ce médicament peut entraîner, surtout en cas d'utilisation prolongée, un état de dépendance physique et psychique, la dépendance peut survenir même en l'absence de ces facteurs favorisants. »
- « Effets indésirables fréquents : dépendance physique et psychique même à des doses recommandées par votre médecin, syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :***

• Tranxène® 50 mg : Arrêt de commercialisation en 2005.

• Tranxène® 20 mg :

Liste I. Assimilé stupéfiant.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, par tout prescripteur.

Durée maximale de prescription : 28 jours.

Pas de fractionnement.

Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.

Délai de présentation de l'ordonnance : 3 mois, délai commun avec les autres médicaments

soumis à prescription.

Conservation d'une copie numérique ou papier : 3 ans.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines ».

c.2 Flunitrazépam : Rohypnol®[10,59-65,80-83]

- ✓ ***Indication :***

Troubles sévères du sommeil (insomnie occasionnelle ou transitoire).

- ✓ ***Classe :***

Benzodiazépine hypnotique.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 10 documents de communication étudiés, 2 informent d'une modification des conditions de prescription et de délivrance du flunitrazépam.

• **12/01/2001 : Communiqué de presse « Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol® (flunitrazépam) »** (Annexe 49)
Afin d'améliorer le bon usage des benzodiazépines, de maîtriser leur consommation et d'éviter leur usage détourné, plusieurs mesures ont été mises en place par l'AFSSAPS, à savoir :

- ✓ le retrait du marché de benzodiazépines hypnotiques à fort dosage triazolam (Halcion® 0.5 mg en 1987, Halcion® 0.25 mg en 1991) et flunitrazépam (Rohypnol® 2 mg en 1996),
- ✓ déremboursement du Lysanxia® 40 mg,
- ✓ réduction de la durée maximale de prescription des hypnotiques à 4 semaines, et celle des anxiolytiques à 12 semaines,
- ✓ modification du RCP des benzodiazépines et ajout dans la rubrique « Précautions d'emploi » de la notion du risque de passage à l'acte suicidaire, lorsque ces traitements sont prescrits seuls chez les patients dépressifs,

De plus, en raison du risque d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes, et afin de limiter le mésusage de flunitrazépam, des mesures supplémentaires ont été prises depuis les années 1990 :

- en 1996, restriction de l'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » avec suppression du dosage à 2 mg.
- en 1998, ajout d'un colorant bleu dans le but de limiter les risques de soumission chimique.
- en 1999, retrait des boîtes de 14 et 20 comprimé pour le modèle « ville » (réduction de la taille du conditionnement boîtes de 7 comprimés).

Malgré ces mesures, le flunitrazépam reste le médicament le plus susceptible d'abus par les toxicomanes, souvent associés à des produits de substitution. Ses conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées afin d'améliorer son bon usage et d'éviter son usage détourné, le flunitrazépam est désormais soumis à la réglementation des stupéfiants, c'est-à-dire, une prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 2 semaines, avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Une évaluation de ces mesures sera effectuée un an après leur application. Et une surveillance active d'un report des populations à risque sur les produits ayant des propriétés similaires et pouvant engendrer les mêmes types de problèmes sera mise en œuvre par l'AFSSAPS et le réseau d'addictovigilance.

• 07/09/2001 : Lettre aux professionnels de santé « Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés » (Annexe 25)

Nous retrouvons la lettre aux professionnels de santé précitée dans le paragraphe concernant le clonazépam.

Il y est rappelé que depuis février 2001, le flunitrazépam doit être prescrit sur ordonnance sécurisée[(84)] pour une durée limitée à quatorze jours, sans rappeler la délivrance fractionnée évoquée dans le communiqué de presse précédent.

• 22/07/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 26)

• 26/07/2005 : Communiqué et point presse « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 27)

Nous retrouvons les documents précités dans le paragraphe concernant le clonazépam. Cette enquête identifie les benzodiazépines comme les substances les plus fréquemment impliquées dans la soumission chimique, et notamment le flunitrazépam.

• 11/04/2008 : Communiqué de presse « Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments » (Annexe 11)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant la buprénorphine.

Il fait également état du fait qu'afin de renforcer la lutte contre le mésusage et le détournement du flunitrazépam, sa prise en charge est soumise à 2 conditions :

- l'inscription obligatoire du nom du pharmacien sur l'ordonnance par le prescripteur,
- et la mise en place d'un protocole de soins en cas de mésusage ou d'usage abusif, signé par le patient (article L162-4-2 du code de la sécurité sociale).

• 16/01/2012 : Communiqué de presse « L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France » (Annexe 36)

• 25/09/2012 : Point d'information « Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines » (Annexe 37)

Nous retrouvons le communiqué de presse et le point d'information précités dans le paragraphe concernant le clonazépam.

Dans cet état des lieux, les autorités sanitaires rappellent les mesures déjà mises en place afin de s'assurer du bon usage des benzodiazépines, et notamment :

- un encadrement des conditions de prescription et de délivrance du flunitrazépam par sa prescription sur ordonnance sécurisée, et la limitation de sa durée de prescription à 14 jours, avec une délivrance fractionnée de 7 jours.
- la prévention du risque de soumission chimique par réduction de la taille des conditionnements, et l'ajout d'un colorant.

De plus, le flunitrazépam est identifié comme l'une des molécules avec les indicateurs de détournement les plus élevés, ainsi que l'une des molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsifications présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP 2010).

•17/12/2012 : Point d'information « Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence » (Annexe 38)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le clonazépam.

• 19/04/2013 : Lettre aux professionnels de santé « Informations importantes sur les modalités de sevrage » (Annexe 50) **et Point d'information « Arrêt de commercialisation du Rohypnol® »** (Annexe 51)

Dans cette lettre, l'ANSM rappelle que, dès la fin des années 90, l'Agence et ses réseaux de vigilance avaient mis en évidence un abus et un usage détourné du Rohypnol® par les toxicomanes, associés à un trafic. Cette utilisation problématique avait amené certains médecins à demander son retrait du marché. Il était également utilisé dans le cadre de soumission chimique, c'est-à-dire à des fins criminelles ou délictuelles.

Pour diminuer ces mésusages, des mesures réglementaires strictes avaient été mises en place, et le RCP avait été modifié.

Ces mesures ont restreint les abus et détournements du Rohypnol®, mais un report de prescription vers d'autres benzodiazépines a été observé et notamment vers le Rivotril®, tandis que les problèmes d'abus persistent chez les toxicomanes, le flunitrazépam étant une des molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsification présentées aux pharmaciens d'officine.

Ainsi, l'ANSM informe les professionnels de santé de l'arrêt de commercialisation du Rohypnol® à compter du 30/09/2013, toutefois, sans rapport avec des problèmes de sécurité sanitaire.

Afin de prévenir ou limiter un effet rebond ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, elle recommande un arrêt progressif du traitement par Rohypnol®, conforme aux recommandations Haute Autorité de Santé (HAS) en vigueur.

• **08/01/2014 : Point d'information « État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France »** (Annexe 39)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le clonazépam. Un focus au sujet du Rohypnol® est fait. Il relate qu'il a obtenu son AMM en France en 1984, sa commercialisation en 1985 avec une prescription sur ordonnance sécurisée, dans des indications limitées aux troubles sévères du sommeil. Vers la fin des années 90, l'Agence et ses réseaux de vigilance, en particulier le réseau des CEIP-A, avaient mis en évidence un abus et son usage détourné extrêmement important par les toxicomanes, associés à un trafic, et cette utilisation problématique avait d'ailleurs amené certains médecins à demander son retrait du marché.

Le Rohypnol® était également, à cette époque, très détourné dans le cadre de soumission chimique.

Il rappelle ensuite les mesures réglementaires d'encadrement de sa prescription, de sa délivrance et de son remboursement annoncées dans le communiqué de presse précité, du 12/01/2001.

Il indique que ces mesures ont permis de restreindre les abus et détournements du Rohypnol®, mais que les problèmes d'abus ont persisté chez les toxicomanes. Par ailleurs, le flunitrazépam figure parmi les molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsification présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP 2010). Ceci a mené à un arrêt de commercialisation du Rohypnol® pour des raisons commerciales en 2013.

• **05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines »** (Annexe 40)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe du clonazépam.

Concernant le flunitrazépam, celui-ci n'est plus retrouvé dans les enquêtes Soumission chimique.

- ✓ ***Notice :***

• « Mises en garde : risque de dépendance. »

• **«** Effets indésirables : effets psychiatriques (sur le cerveau) : dépendance physique et psychique, abus. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Oui.

Motif : risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné.

- ✓ ***Statut :***

Liste des assimilés stupéfiants.

Prescription sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, par tout prescripteur.

Durée maximale de prescription : 2 semaines.

Délivrance fractionnée de 7 jours.

En 2008 : accès au remboursement soumis à la mention obligatoire du nom du pharmacien chargé de la délivrance.

En 2013 : arrêt de commercialisation.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

Ce médicament n'est plus commercialisé depuis 2013, soit depuis plus de 2 ans. Aucun message n'apparaît sur la base de données.

c.3 Zolpidem : Stilnox®[59-65,84-87]

- ✓ ***Indication :***

Troubles sévères du sommeil (insomnie occasionnelle ou transitoire).

- ✓ ***Classe :***

Hypnotique apparenté aux benzodiazépines.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 9 documents de communication relatifs au zolpidem diffusés entre 2001 et 2017, 2 informent d'une modification des conditions de prescription et de délivrance de cette substance active.

• 07/09/2001 : Lettre aux professionnels de santé « Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés » (Annexe 25)

• 22/07/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 26)

• 26/07/2005 : Communiqué et point presse « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 27)

Nous retrouvons les documents précités dans le paragraphe concernant le clonazépam.

L'Agence identifie le zolpidem comme l'une des benzodiazépines les plus fréquemment utilisées dans la soumission chimique.

• 16/01/2012 : Communiqué de presse « L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France » (Annexe 36)

• 25/09/2012 : Point d'information « Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines » (Annexe 37)

Nous retrouvons le communiqué de presse et le point d'information précités dans le paragraphe concernant le clonazépam.

Les résultats de cet état des lieux montrent que le zolpidem est utilisé à des fins de soumission chimique.

En 2010, l'enquête OPEMA identifie cette substance active comme l'une des benzodiazépines faisant le plus l'objet d'abus par les patients suivis par les médecins généralistes, mais également comme l'une des benzodiazépines les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsifications présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP 2010).

•17/12/2012 : Point d'information « Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence » (Annexe 38)

Nous retrouvons le point d'information précités dans le paragraphe concernant le clonazépam.

• 08/01/2014 : Point d'information « État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France » (Annexe 39)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le clonazépam.

• 11/01/2017 : Point d'information « Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée » : (Annexe 52)

A compter du 10/04/2017, le zolpidem, hypnotique apparenté aux benzodiazépines, est soumis partiellement à la réglementation des stupéfiants, c'est-à-dire :

- sa prescription doit se faire en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.
- la durée de prescription reste limitée à 28 jours.
- le chevauchement est interdit, sauf mention expresse,
- sans stockage sécurisé, ni obligation pour le patient de présenter l'ordonnance dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement (pas de délai de carence),
- sans obligation pour le pharmacien d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

Dans ce point d'information, l'ANSM rappelle que le zolpidem est indiqué dans les troubles sévères du sommeil, en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire, avec une posologie recommandée est de 10 mg par jour, pour un traitement le plus bref possible, limitée à 4 semaines, période de réduction de la posologie incluse.

Ces modifications des conditions de prescription et de délivrance du zolpidem font suite aux résultats des enquêtes d'addictovigilance, mettant en évidence une augmentation des cas d'abus et de pharmacodépendance se manifestant par :

- une utilisation par des patients dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes,
- un mésusage ou un abus à la recherche d'un autre effet que thérapeutique, notamment récréatif,
- une utilisation détournée par des usagers de drogue, avec notamment des cas d'injections,
- une augmentation depuis plusieurs années des cas de soumission chimique.

• 02/03/2017 : Lettre aux professionnels de santé « Zolpidem : nouvelles conditions de prescription et de délivrance » (Annexe 53)

Cette lettre rappelle les conditions de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants aux spécialités contenant du zolpidem, précitées dans le point d'information du 11 janvier 2011 et applicable à partir du 1er avril 2017.

• **05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines »** (Annexe 40)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant le clonazépam. Un focus sur le zolpidem est fait. Il rappelle qu'il est indiqué dans le traitement à court terme des insomnies occasionnelles et des insomnies transitoires. Suite aux nombreux cas de pharmacodépendance rapportés avec le zolpidem, une enquête d'addictovigilance a été réalisée sur la période 1993-2003. Elle a montré que la pharmacodépendance au zolpidem se manifeste sous deux formes :

- d'une part chez des consommateurs chroniques dans une utilisation thérapeutique, mais à doses élevées,
- et d'autre part, chez des patients qui l'utilisent dans le cadre d'un mésusage ou d'un abus, à la recherche d'un effet autre qu'hypnotique.

La modification du RCP, dès 2004, avait pour but d'informer sur le risque de survenue d'une pharmacodépendance.

Une seconde enquête d'addictovigilance, menée sur la période 2003-2010, a distingué les deux mêmes populations mais a mis en évidence des cas plus graves d'abus impliquant des doses très élevées. Le zolpidem a été identifié comme une substance différente de la zopiclone et des benzodiazépines.

Par conséquent, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM du 21 novembre 2013 avait rendu un avis favorable à l'application au zolpidem d'une partie de la réglementation des stupéfiants, à savoir, une prescription sur ordonnance sécurisée.

En 2014-2015, il était le médicament le plus cité sur les ordonnances suspectes de falsifications présentées aux pharmaciens d'officine (OSIAP 2014-2015) ; suivie par le bromazépam et l'alprazolam, et occupait la deuxième place en termes d'indicateurs de détournement, après le clonazépam (OPPIDUM 2015). Le zolpidem faisait partie des « benzodiazépines » les plus consommées, mais surtout une des plus détournées.

Il faisait également partie des benzodiazépines les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique, devenant la première benzodiazépine citée en 2014 et 2015.

De ce fait, à partir du 10 avril 2017, l'ANSM a renforcé les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de zolpidem en leur appliquant partiellement la réglementation des stupéfiants, plus stricte.

Ainsi, ce point d'information indique que ces médicaments devront être prescrits sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, mais qu'il n'y aura pas d'obligation pour le patient de

présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement (pas de délai de carence).
De plus, le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans, conformément à l'arrêté du 7 janvier 2017[88].

- ✓ ***Notice :***

• *«* Mises en garde : risque de dépendance. »
• *«* Effets indésirables : dépendance physique et psychique. »

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Oui.

L'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de zolpidem en mettant en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, pour les motifs suivants : risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné.

- ✓ ***Statut :***

Liste I.
A partir de 2017 : Assimilé stupéfiant.
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, par tout prescripteur.
Durée maximale de prescription : 28 jours.
Pas de fractionnement.
Chevauchement interdit, sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.
Délai de présentation de l'ordonnance : 3 mois (pas de délai de carence).
Pas de conservation d'une copie numérique ou papier par le pharmacien.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 11/01/2017 : Point d'information « Prescription obligatoire du Zolpidem sur ordonnance sécurisée »
• 02/03/2017 : Lettre aux professionnels de santé : « Zolpidem : nouvelles conditions de prescription et de délivrance »
• 05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines »

d Antihistaminiques : diménhydrinate et diphénhydramine, et oxomémazine, prométhazine et alimémazine

d.1 Diménhydrinate et diphénhydramine : respectivement Mercalm®, Nausicalm® et Nautamine®[59,89-92]

- ✓ ***Indication :***

Prévention et traitement du mal des transports (Mercalm®, Nausicalm®, Nautamine®)
Traitement symptomatique de courte durée des nausées et des vomissements non accompagnés de fièvre (Nausicalm®).

- ✓ ***Classe :***

Nausées et vomissements (antinaupathiques) : antihistaminique H1.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Parmi les 2 documents de communication diffusés entre 2005 et 2016, un document informait d'un changement de statut réglementaire concernant ces antihistaminiques.

• 22/07/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 23)
Nous retrouvons la lettre aux professionnels de santé précitée dans le paragraphe concernant le clonazépam.
Les antihistaminiques H1 sont identifiés parmi les substances les plus fréquemment impliquées dans la soumission chimique.

• 21/03/2016 : Point d'information « Mercalm®, Nausicalm® (diménhydrinate) et Nautamine® (diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné » : (Annexe 54)
Ce point d'information met en garde les professionnels de santé sur l'usage détourné des antinaupathiques, et notamment chez les adolescents, suite aux résultats de l'enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance de ces spécialités.
Celle-ci met en évidence des cas d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné principalement chez les adolescents et les jeunes adultes, à des fins récréatives, mais également chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance. Des cas de syndrome de sevrage, de syndromes atropiniques, de troubles neurologiques et cardiaques ont été rapportés.

En conséquence, les spécialités Mercalm® et Nausicalm® ont été radiées de la liste des médicaments de médication officinale. C'est-à-dire que ces 3 spécialités non soumises à prescription médicale obligatoire, ne sont plus disponibles en accès libre à l'officine, tout comme la Nautamine®qui n'était pas inscrite sur cette liste.

De plus, l'information sur les risques d'abus et de dépendance a été harmonisée : une mise en garde sur ces risques a été ajoutée dans le RCP des spécialités à base de diméhydrinate (Nausicalm® et Mercalm®) (comme tel était déjà le cas dans le RCP de la Nautamine®).

De plus, il est demandé aux professionnels de santé (et notamment aux pharmaciens) de rester vigilants face à toute demande qui semblerait suspecte, notamment de jeunes adultes ou d'adolescents.

- ✓ ***Notice :***

• Mercalm® Nausicalm® et Nautamine® :

- mises en garde : la survenue de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou une pharmacodépendance doit faire l'objet d'une surveillance attentive,
- effets indésirables : des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés.

• Nausicalm® :

- précautions d'emploi : le risque d'abus et de pharmacodépendance est faible […] des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés principalement chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives et/ou des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance.

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :***

Non listé. Non soumis à prescription médicale.

En 2016 : radiation de la liste des médicaments de médication officinale des spécialités Mercalm® et Nausicalm® (Nautamine® n'était pas inscrite sur cette liste).

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 21/03/2016 : Point d'information « Mercalm®, Nausicalm® (diménhydrinate) et Nautamine® (diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné »

d.2 Oxomémazine, prométhazine et alimémazine : respectivement Toplexil®, et Fluisédal®, Rhinathiol prométhazine®, Phénergan®, Tussissedal®, et Théralène®[43,59]

- ✓ ***Indication :***

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne (oxomémazine et prométhazine).

Traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires chez l'adulte (alimémazine).

- ✓ ***Classe :***

Antihistaminiques.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Les 2 documents de communication diffusés concernent une information générale au sujet de ces antihistaminiques.

• 22/07/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » (Annexe 24)

Nous retrouvons la lettre aux professionnels de santé précitée dans le paragraphe concernant le clonazépam.

Les antihistaminiques H1 y sont identifiés parmi les substances les plus fréquemment impliquées dans la soumission chimique.

• 10/03/2016 : Point d'information (Annexes 19) **et lettre aux professionnels de santé** (Annexes 20) **« Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes »** : (Annexe 21)

Nous retrouvons le point d'information précité dans le paragraphe concernant la codéine. L'ANSM informe les professionnels du risque d'usage détourné de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1 à des fins récréatives mis en évidence chez des adolescents et des jeunes adultes. D'autres médicaments peuvent être utilisés pour réaliser le « purple drank » comme le dextrométhorphane, l'alimémazine l'oxomémazine ou l'association paracétamol- codéine.

- ✓ ***Notice :***

Aucune notion d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné dans la notice.

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :***

Oxomémazine et prométhazine : Non listé. Non soumis à prescription médicale.
Alimémazine : Liste I.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 10/03/2016 : Point d'information et lettres aux professionnels de santé « Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes »

e Anesthésiques : kétamine et tilétamine (Zolétil®)[93,94.]

- ✓ ***Indication :***

Anesthésique général utilisé en médecine humaine (réservé à l'usage hospitalier ou à l'utilisation dans des situations d'urgence) et vétérinaire :

- soit comme agent anesthésique unique (particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures),
- soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques,
- soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote.

- ✓ ***Classe :***

Anesthésique général.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Les 2 documents diffusés entre 2002 et 2017 concernent un changement de statut réglementaire de ces substances actives.

• 11/09/2002 : Lettre aux professionnels de santé « Usage détourné de kétamine et de tilétamine, modifications réglementaires » : (Annexe 55)

En raison de l'utilisation détournée de la kétamine et de la tilétamine, anesthésiques utilisés en

médecin vétérinaire, la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes a proposé les mesures suivantes :

- obligation de stockage sécurisé dans des locaux ou armoires fermant à clé,
- classement de la tilétamine matière première comme stupéfiant (la kétamine est inscrite sur la liste des stupéfiants depuis 1997, du fait de cas d'abus dans le milieu médical et d'une consommation dans les milieux festifs (« rave party »)),
- déclaration obligatoire des vols et détournements des médicaments à base de tilétamine (la déclaration des vols des médicaments à base de kétamine étant déjà obligatoire).

Ces mesures ont été prises pour sensibiliser les professionnels à la nécessité de surveiller ces médicaments, et d'essayer d'en limiter l'usage détourné.

- La kétamine, matière première, est inscrite sur la liste de stupéfiants depuis 1997, du fait de cas d'abus observés en milieu médical et de l'émergence de sa consommation dans les milieux festifs (« rave-party »). C'est une enquête d'addictovigilance qui met en évidence ces cas d'abus et de détournement, des médicaments vétérinaires, plus fortement dosés que les médicaments humains. Ceci a abouti dès 2001, à l'obligation de déclaration des vols de médicaments à base de kétamine, afin de mieux évaluer l'importance de ces détournements.
- La tilétamine, présente des similitudes avec la kétamine, au plan de la structure chimique, des effets pharmacologiques et du potentiel d'abus et de dépendance. Des cas de détournement ont également été notifiés.

  De ce fait, les mêmes mesures de surveillance qu'aux médicaments à base de kétamine s'appliquent à la tilétamine, et notamment le fait que les vols doivent être signalés aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'AFSSAPS, par simple courrier mentionnant la date, le lieu du vol, le nom du médicament, les quantités dérobées et le nom du signataire.

• 26/01/2017 : Point d'information « Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 » : (Annexe 56)

La kétamine est un anesthésique utilisé en médecine humaine et vétérinaire. Les spécialités à usage humain sont réservées à l'usage hospitalier, ou à l'utilisation dans des situations d'urgence. L'administration de ces spécialités à usage vétérinaire est réservée à l'usage professionnel des vétérinaires, et la délivrance est interdite au public.

Des cas d'abus et de trafic international ont été observés depuis plusieurs années. Les premiers cas d'abus ont été signalés dès 1992, et une surveillance particulière a été mise en place concernant ces médicaments. Les différents bulletins d'addictovigilance ont mis en évidence des cas d'abus, responsables de signes cliniques parfois graves pouvant conduire à une hospitalisation et au décès.

Des mesures ont été prises afin de limiter cet abus :

- inscription sur la liste des stupéfiants de la substance kétamine et ses sels,
- dans un premier temps, les préparations injectables de kétamine restent des listes I, puis elles sont soumises partiellement à la réglementation des stupéfiants en 2001, impliquant :
    - en 2001, l'obligation de déclaration de vol,
    - en 2003, l'obligation de stockage dans des armoires ou locaux fermés à clé.

Malgré ces mesures, la kétamine reste détournée de son usage à des fins récréatives, des cas d'abus et de dépendance ainsi qu'un trafic sont signalés.

De ce fait, le Ministère des Affaires sociales et de la santé inscrit les préparations injectables à base de kétamine sur la liste des stupéfiants.

Désormais, la prescription de ces spécialités devra se faire sur ordonnance sécurisée et la traçabilité des entrées et sorties se fera sur un registre spécial.

- ✓ ***Notice :***

• Mises en garde particulières en cas d'utilisation prolongée, d'abus ou de mésusage : des complications urinaires telles que cystite non infectieuse, cystite interstitielle (syndrome de la vessie douloureuse) et atteinte du rein liée à une obstruction haute (hydronéphrose) ont été rapportées dans des situations d'exposition prolongée, notamment des contextes d'abus et de mésusage. Des augmentations du taux de cortisol ou de la prolactine dans le sang ont été rapportées dans des contextes d'abus ou de mésusage, notamment.

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :***

Liste des stupéfiants réservés à l'usage hospitalier ou à l'utilisation dans des situations d'urgence.

Liste des stupéfiants réservés à l'usage professionnel des vétérinaires (vente interdite au public).

(Mentions obligatoires : date, nom, qualité, numéro d'inscription à l'Ordre, adresse et signature du praticien, dénomination du médicament, quantités commandées et mention « usage professionnel »).
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.
Durée maximale de prescription : 28 jours.

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• 26/01/2017 : Point d'information « Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 »

f Mydriatique : tropicamide (Mydricaticum®) (flacon)[89]

- ✓ ***Indication :***

Mydriase à visée diagnostique ou thérapeutique.

- ✓ ***Classe :***

Mydriatique anticholinergique et cyclopégique.

- ✓ ***Communication de l'ANSM :***

Le document étudié concerne un changement de statut réglementaire du tropicamide.

• 07/01/2019 : Lettre aux professionnels de santé « Mydriaticum® 0.5% flacon de 10 mL (tropicamide) : restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 » : (Annexe 57)
Dans cette lettre, l'ANSM informe les professionnels de santé des modifications des conditions de prescription et de délivrance du tropicamide en flacon, suite à la mise en évidence de cas de détournement, notamment par injection chez les usagers d'opioïdes. Désormais la prescription est réservée aux spécialistes en ophtalmologie pour un usage professionnel. Cette spécialité ne peut plus être dispensée aux patients.
En revanche, ces modifications ne concernent pas le tropicamide en récipient unidose, qui reste à prescription médicale obligatoire (liste I) qui peut toujours être dispensé aux patients.

Une enquête d'addictovigilance a mis en évidence que ce collyre, indiqué pour la mydriase à visée diagnostique et thérapeutique, fait l'objet d'abus et d'usage détourné à de fins récréatives.

L'ANSM rappelle que l'administration répétée de tropicamide et la consommation de doses rapidement progressives favorisent l'apparition de manifestations cliniques atropiniques graves (rétention urinaire, iléus paralytique …) avec des atteintes neurologiques (troubles du comportement, pseudodémences, comas …).

- ✓ ***Notice :***

Aucune notion d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné dans la notice.

- ✓ ***Suivi national renforcé d'addictovigilance :*** Non.

- ✓ ***Statut :***

Liste I.

En 2019 : prescription réservée aux spécialistes et services ophtalmologie.

Médicament réservé à l'usage professionnel. (Mentions obligatoires : date, nom, qualité, numéro d'inscription à l'Ordre, adresse et signature du praticien, dénomination du médicament, quantités commandées et mention « usage professionnel »).

- ✓ ***Base de Données Publique des Médicaments :***

• - 07/01/2019 : Lettre aux professionnels de santé « Mydriaticum® 0.5% flacon de 10 mL (tropicamide) : restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 »

IV Discussion et conclusion

Ces résultats conduisent à nous interroger sur la manière dont les pharmaciens d'officine peuvent contribuer à la prévention de la pharmacodépendance et de l'abus, en ayant accès à l'information élaborée par l'ANSM, qu'il s'agisse de lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse ou points d'information.

Le pharmacien d'officine, au-delà de son rôle de dispensateur de médicaments, est un acteur clé de son bon usage[(96)].

Il s'inscrit dans le prolongement de la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST)[(97)] qui a élargi et valorisé les compétences du pharmacien d'officine (art. L5125-1-1 A, CSP). Ainsi, il peut favoriser la continuité et la coordination des soins, en réalisant des bilans de médication, par exemple, ou en participant aux conciliations médicamenteuses. Il peut accompagner les patients souffrant de pathologies chroniques lors des entretiens pharmaceutiques, participer aux actions de prévention, comme avec l'expérimentation de la vaccination antigrippale, il peut également participer aux actions de dépistage (campagnes de dépistage du diabète, par exemple, ou des angines à streptocoque)[(98)].

1 Le pharmacien, professionnel de santé essentiel dans l'addictovigilance

1.1 Des devoirs

- Déontologie et devoirs

Le pharmacien d'officine participe à la lutte contre l'abus et la pharmacodépendance. En effet, le code de déontologie stipule qu'il ne doit pas inciter les patients à une consommation abusive de médicaments (art. R.4235-64, CSP) et que, face à une demande suspecte ou une suspicion de mésusage, il peut, dans l'intérêt de la santé du patient, refuser de dispenser un médicament (art. R4235-61, CSP).

De par son accessibilité (répartition sur tout le territoire, disponibilité, orientation dans le système des soins …), le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans de multiples domaines de la prévention[(100)] : il peut participer aux actions de prévention primaire via la vaccination, secondaire via le dépistage ou encore tertiaire, afin d'éviter les complications de

maladie et la iatrogénie. Ainsi, il participe à la promotion des comportements favorables à la santé, notamment en matière de lutte contre les addictions. Il est exposé à des demandes susceptibles de correspondre à des mésusages ou à des abus divers, touchant des tranches d'âge ou des médicaments divers. De ce fait, l'Ordre des pharmaciens a réaffirmé son implication dans la prévention du mésusage et de l'usage détourné. Le pharmacien est un professionnel de santé essentiel dans l'addictovigilance, par sa déclaration des cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave, mais aussi sa participation aux enquêtes des CEIP-A. Il participe également à la prévention du mésusage et de l'usage détourné en exerçant une vigilance accrue lors de la dispensation de certains médicaments sensibles, et peut refuser leur dispensation. Le pharmacien doit ainsi rester vigilant notamment face aux ordonnances falsifiées, pouvant impliquer un abus ou une dépendance, ou à toute demande suspecte de médicaments soumis à prescription obligatoire, ou non.

Nous pouvons observer que ce professionnel de santé, expert en médicaments, par ses connaissances en pharmacologie et pharmacodynamie, notamment, est sensibilisé à ces substances à risque d'abus et de pharmacodépendance durant ses études.

Afin d'actualiser ses connaissances (art. R.4235-11, CSP) et de maintenir ses pratiques à jour, il a également un devoir de développement professionnel continu[9]. Actualiser ses connaissances en matière de substances à risque de détournement est donc essentiel pour sa pratique quotidienne, pour cela, l'accès à l'information est capital.

1.2 Accès à l'information par le site de l'ANSM et la base de données publique des médicaments

- Site de l'ANSM

Comme vu dans notre étude, le pharmacien dispose du site de l'ANSM et donc peut accéder aux différents points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse concernant ces médicaments à risque d'abus et de dépendance, à partir de son site internet (ansm.sante.fr), comme décrit dans la méthode de cette étude.

Figure 21 : Les moyens de communication de l'ANSM : points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse

En effet, l'ANSM, agence responsable de la sécurité sanitaire, participe à la diffusion de l'information auprès des professionnels de santé (retraits de lots, alertes sanitaires, informations de sécurité …) et du grand public.

Le pharmacien peut également s'abonner(101) gratuitement aux informations de l'ANSM en continu et sélectionner les produits de santé qui l'intéressent ou bien s'abonner à la lettre électronique mensuelle « ANSM Actu »(102) qui reprend ses principales actualités.

Les modalités d'abonnement sont simples, à partir de la page d'accueil de l'ANSM, le pharmacien doit cliquer sur « Abonnement » ou bien sur « Abonnez-vous ».

Figure 22:S'abonner à l'ANSM

Ensuite, il peut sélectionner les abonnements qu'il souhaite, parmi les décisions de police sanitaire, les retraits de produits, les ruptures de stock …

Il peut également cibler les produits de santé qui l'intéressent (médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques ou de tatouages, stupéfiants et psychotropes …).

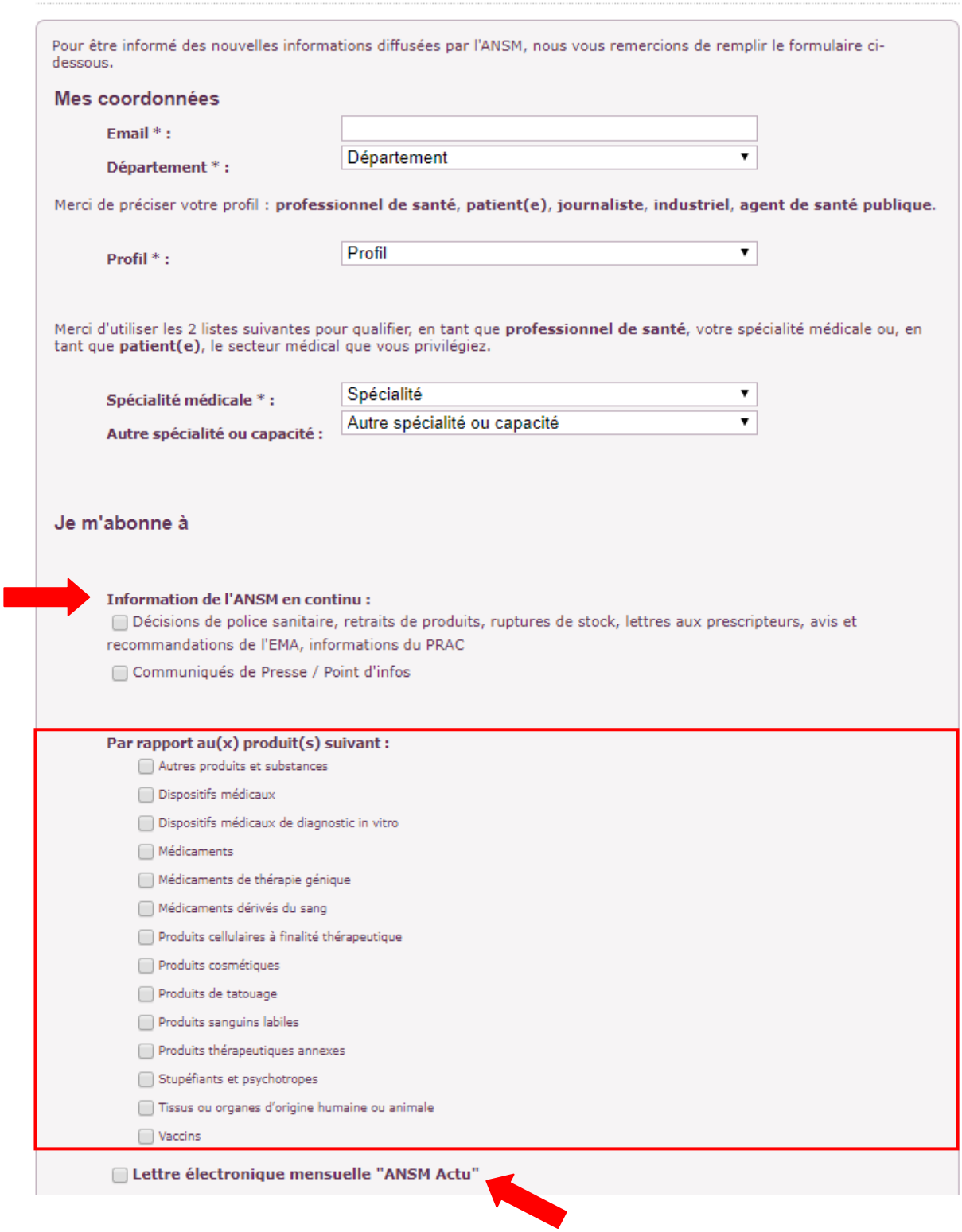


Figure 23 : Les abonnements de l'ANSM

Jusqu'en 2017, le pharmacien pouvait consulter les informations relatives aux différentes vigilances (pharmacovigilance, erreurs médicamenteuses, addictovigilance, matériovigilance …) sous forme de bulletins d'informations, dans l'onglet « Publications » du site internet de l'ANSM. Il semble en effet qu'ils aient été interrompus depuis cette date.

Figure 24 : Bulletins des vigilances de l'ANSM

Figure 25 : Un exemple : bulletin des vigilances de mai 2017

- Base de données publique des médicaments

La base de données publique des médicaments, à laquelle le site de l'ANSM permet d'accéder via sa page d'accueil, autant que par son accès direct, présente des avantages pour accéder aux informations de sécurité sanitaire, et donc en lien avec celles qui concernent la pharmacodépendance, l'usage détourné et l'abus.

Comme observé dans cette étude, cette base de données permet d'accéder au RCP, à la notice, mais également à une rubrique « informations importantes » de sécurité sanitaire, dans la « fiche info », fiche d'information synthétique qu'elle communique.

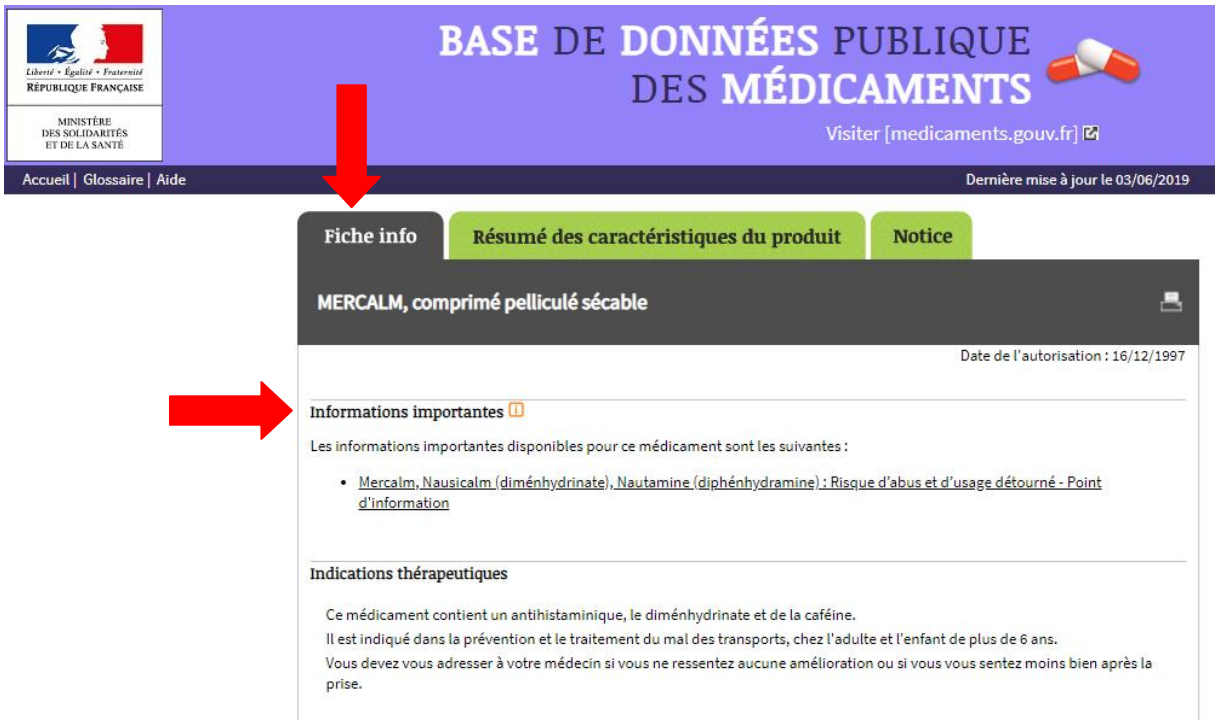


Figure 26 : Lien de la base de données publique du médicament vers les documents d'informations de l'ANSM

L'information y est facile et rapide d'accès, en mettant au même niveau les 3 moyens de communication employés par l'ANSM, destinés aux professionnels de santé ou au grand public A la différence du site internet de l'ANSM, elle associe les informations à chaque médicament trouvé, après un tri par substance active ou nom de spécialité, ce qui est très opérationnel pour un accès immédiat aux documents d'information la concernant.

- Le site Meddispar

Le pharmacien peut également consulter le site MEDicaments à DIspensation PARticulière (Meddispar)[103] en accès libre pour tous, et concentrant toutes les informations réglementaires utiles et relatives à la prescription et à la dispensation à l'officine des médicaments à dispensation particulière et notamment, aux médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance. L'onglet du même nom, sur la page d'accueil de Meddispar, à partir de la rubrique « Catégories de dispensation particulière » permet d'accéder directement à une liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance.

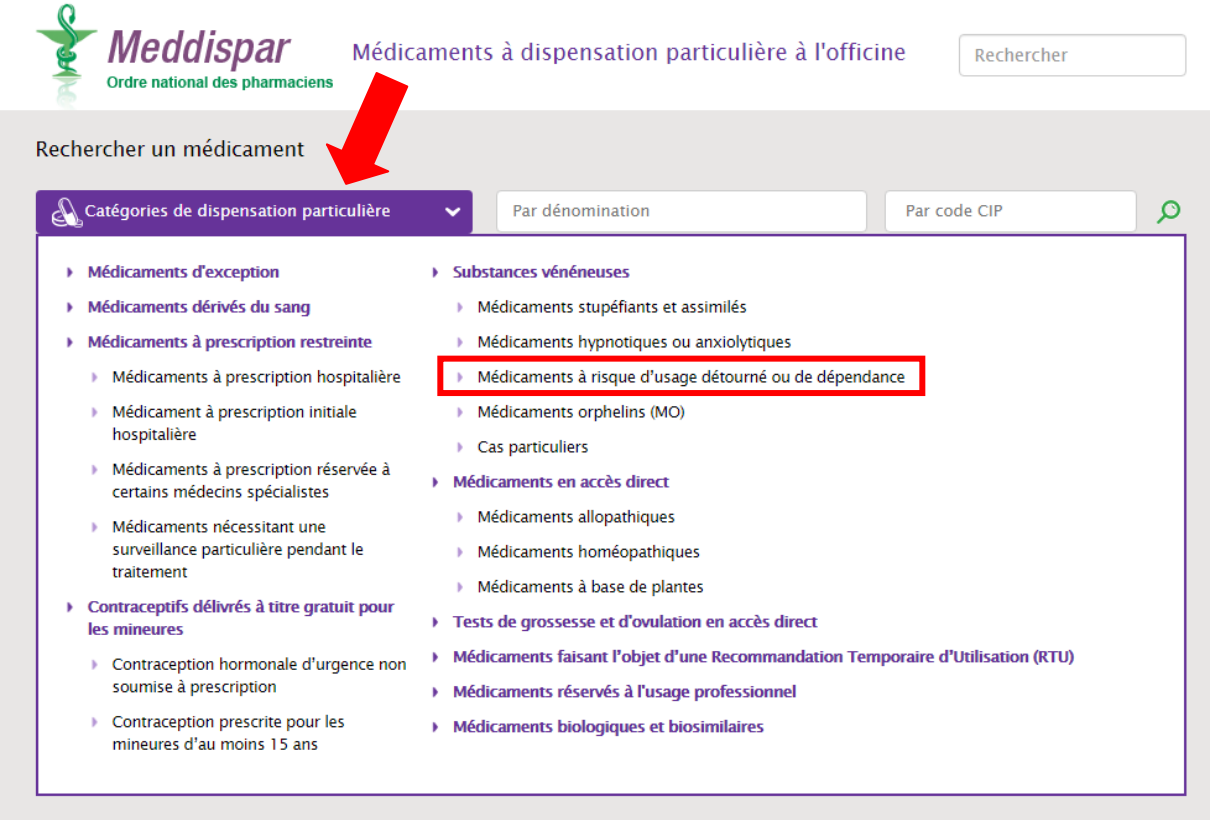


Figure 27 : Page d'accueil de Meddispar

Ces médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance sont classés par ordre alphabétique des dénominations commerciales, avec mention de leur statut (stupéfiant ou assimilé stupéfiant), ainsi que des conditions particulières de prescription (prescription initiale hospitalière par exemple, ou réservée à certains médecins spécialistes).

Figure 28: Liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance communiquée par Meddispar

Au moment de notre étude, ce site n'identifiait que 7 substances actives à risque d'usage détourné et de dépendance (buprénorphine, clonazépam, fentanyl, méthadone, méthylphénidate, tianeptine, zolpidem). Par rapport à la liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance[10] diffusée par l'ANSM, Meddispar ne mentionnait pas le flunitrazépam, qui n'est plus commercialisé, ni le tramadol.

Contrairement à la base de données publique des médicaments, les communiqués de presse, lettres aux professionnels de santé et points d'informations, complémentaires, n'y figurent pas relayés en première approche, y compris dans le cadre d'une recherche portant sur les règles de dispensation d'un médicament en particulier. Il fallait en effet utiliser l'onglet « lien » de chaque médicament, pour trouver des liens vers legifrance afin de consulter les différents arrêtés concernant la substance active, ainsi que vers la base de données publique du médicament et vers le site de l'ANSM.

Figure 29: Exemple du Stilnox

- **Autres outils d'accès à l'information**

Mon expérience professionnelle m'a montré que, de manière plus globale, les pharmaciens peuvent également être informés par l'Agence Régionale de Santé (ARS) de cas de falsification d'ordonnances.

Diffusion ALERTE Médecin généraliste

ars-na-pharmabio@ars.sante.fr 21 juin 2019 14 : 55

L'ARS Nouvelle-Aquitaine a reçu le signalement suivant en provenance du **Dr Stéphanie Arc , médecin généraliste à Gradignan, N° AM 33101**

Elle a signalé qu'un monsieur appelle toutes les pharmacies de la gironde en se faisant passer pour son assistant.

Ce monsieur change de nom à chaque fois. Il a déjà appelé 4 officines ce matin (2 à Villenave d'Ornon, une à Bordeaux et une à Sarcignan).

Il appelle avec le numéro suivant (et répond lorsque les pharmaciens le rappellent) : 07 77

Il a par ailleurs demandé ce matin une délivrance de Subutex à la pharmacie de la Rocade de Villenave d'Ornon avec une ordonnance falsifiée au nom du Dr Arc .

En conséquence je vous invite à la plus grande vigilance, et si nécessaire

- avertir l'ARS (ars33-alerte@ars.sante.fr) et le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance CEIP-A (ceip.addictovigilance@u-bordeaux.fr ou tel : 05 57 57 46 58).

Marie-Pierre SANCHEZ-LARGEOIS

Pharmacien inspecteur de santé publique

ars-na-pharmabio@ars.sante.fr

Figure 30: Exemple de communication de l'ARS

L'ARS Nouvelle Aquitaine a d'ailleurs communiqué sur les signes pour détecter ses ordonnances, sur les réflexes à avoir pour savoir comment agir et comment les signaler (Annexe 52), et sur la possibilité de déclarer en ligne sur ars33-alerte@ars.sante.fr toute ordonnance suspecte.

Enfin, pour conclure ce panorama, il convient de rappeler que le pharmacien peut également consulter le site addictovigilance.fr, site de l'association française des centres d'addictovigilance, qui publie des bulletins nationaux et régionaux d'addictovigilance, mais aussi les sites des CEIP-A (pour Bordeaux : http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacodependance/index.htm dans l'onglet « Pharmacodépendance »). En participant aux différentes enquêtes de déclaration des cas d'abus ou de pharmacodépendance

des CEIP-A, il peut aussi être identifié comme destinataire des bulletins élaborés et diffusés par ces centres.

1.3 L'apport d'outils professionnels

Il est important de rappeler que le pharmacien d'officine dispose d'outils professionnels qui peuvent l'aider.

- **Le Logiciel d'Aide à la Dispensation (LAD)**

Le pharmacien dispose en effet des logiciels d'aide à la dispensation, qui sont des logiciels dont au moins une des fonctions permet l'enregistrement d'une dispensation de médicaments (analyse de prescriptions, conseil et délivrance des médicaments).

Afin d'être certifiés[104-107] par le Comité français d'accréditation (Cofrac), ces derniers doivent :

- ✓ promouvoir des fonctionnalités susceptibles d'améliorer la sécurité de la dispensation, et de faciliter le travail des utilisateurs et favoriser la conformité réglementaire de la dispensation […],
- ✓ améliorer la sécurité de la dispensation des médicaments, c'est-à-dire être capable de détecter les contre-indications, interactions médicamenteuses, incompatibilités physico-chimiques, les allergies répertoriées dans le dossier du patient, la redondance de substances actives, et les posologies journalières se trouvant en dehors des posologies prévues par l'AMM.

Pour se faire, un logiciel d'aide à la dispensation doit « mettre à disposition de tous les utilisateurs toutes les informations exigées par la charte de qualité des bases de données sur les médicaments » (Référentiel de certification par essai de type des logiciels d'aide à la dispensation en officine), c'est-à-dire recourir à une base de données agrées par la Haute Autorité de Santé[100] (Thésorimed, Clickadoc, Claude Bernard ou Vidal) permettant l'accès aux monographies des spécialités pharmaceutiques, et la mise à disposition de l'information sur le médicament au plus tard dans les 3 mois qui suivent la communication des décisions de l'ANSM.

En cas d'information revêtant un intérêt de santé publique ou de sécurité sanitaire, ces bases de données doivent mobiliser tous les moyens nécessaires pour raccourcir ce délai.
Par conséquent, afin de sécuriser la dispensation des médicaments, un logiciel d'aide à la dispensation doit émettre des alertes ou signaux d'informations pour attirer l'attention de l'utilisateur.
Par ailleurs, le pharmacien peut également enregistrer, en plus des textes d'alerte spécifiques en cas de dispensation d'un médicament à risque d'abus et de mésusage, un message dans le logiciel d'aide et le rendre bloquant par rapport à la poursuite des opérations d'enregistrement de la dispensation. Par exemple, pour une dispensation de méthylphénidate, le pharmacien pourra marquer en commentaire bloquant, que la prise en charge de ce médicament par l'assurance maladie nécessite la mention sur l'ordonnance du nom de la pharmacie chargée de la dispensation, ou bien que le chevauchement de prescription est interdit, sauf mention contraire du prescripteur.

- **Le Dossier Pharmaceutique (DP)**[108]

Le dossier pharmaceutique (DP) est également un outil d'aide à la dispensation. En effet, en recensant tous les médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois, il permet ainsi aux pharmaciens de détecter les traitements redondants et notamment les cas d'achats répétés, les surconsommations préférentielles de certains médicaments psychoactifs, par des renouvellements trop rapprochés, ou encore le nomadisme pharmaceutique.

Le DP permet de sécuriser la chaîne pharmaceutique et la dispensation des médicaments, par les « DP-Ruptures », « DP-Rappels » et « DP- Alertes », depuis juillet 2010, l'Ordre des pharmaciens peut diffuser en quelques minutes une alerte sanitaire à l'ensemble des pharmacies qui y sont raccordées. Ce dispositif fonctionne 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Le message d'alerte s'affiche sur tous les postes informatiques de l'officine, et afin de poursuivre son activité, le pharmacien doit obligatoirement valider le message afin qu'il disparaisse. Ceci génère un accusé de réception, envoyé sur le serveur du portail du DP, afin de suivre et mesurer la prise en compte de l'alerte sanitaire. Ainsi, ce système permet de mettre en pratique immédiatement les mesures de sécurité afin de protéger les patients, et donc de diffuser des messages de pharmacovigilance ou d'addictovigilance.

2 Des difficultés et des propositions d'améliorations concernant la communication de l'ANSM

Cette étude a révélé l'intérêt des lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse et points d'informations, qui complètent la liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance diffusée par l'ANSM (tableau I). Alors qu'elle ne comporte que 9 substances actives, notre étude en a identifié 23 nécessitant une vigilance particulière, soit 14 de plus. Or des difficultés ont été rencontrées pour y accéder, et cet accès pourrait être amélioré.

2.1 Une information souvent difficile d'accès

L'information sur les médicaments à risque d'abus et de dépendance est disponible, mais n'est pas facile d'accès. Entre le 1er janvier 1998 et le 28 février 2019, nous avons retenu 57 documents parmi les 2146 publiés, soit seulement 2.66%, et, consulté 354 documents (soit 16.5%). Elle est « noyée » parmi les autres informations, notamment de pharmacovigilance ou concernant les autres produits de santé (dispositifs médicaux, cosmétiques, produits sanguins labiles, autres …).

Ceci peut se justifier par le fait que l'addictovigilance n'est pas la seule activité de l'ANSM, qui en a beaucoup d'autres en matière de police sanitaire (autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques, autorisations de mise sur le marché, contrôle de la publicité pour les médicaments, retrait de lots des médicaments défectueux, pharmacovigilance …). De même, la diffusion de l'information est une de ses missions, mais n'est pas la seule.

A ce titre, la veille poursuivie sur notre sujet, nous a montré le retrait d'AMM du Décontractyl®, à compter du 28 juin 2019, notamment sous forme comprimé, en raison de cas d'abus et de dépendance. Il s'agissait du point d'information[109] portant l'identification Med, ayant pour titre « Décontractyl® (méphésine) : retrait des autorisations sur le marché à compter du 28 juin 2019 » et, où la notion d'abus et de dépendance apparaissaient en phrase introductive du document. Cette information était également reprise en lettre aux professionnels de santé[110].

Les lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse et points d'informations diffusés par l'Agence sont toujours visibles un certain temps sur la page d'accueil de son site, dans la rubrique « Actualité ».

Figure 31 : Document d'information disponible sur la page d'accueil de l'ANSM

En revanche, a posteriori, la recherche d'informations n'est pas facile du fait de la multiplicité des supports précités. A l'exception des lettres aux professionnels de santé, dont les destinataires sont évidents, et parfois identifiés (pharmaciens de ville, d'hôpital, cardiologues, médecins généralistes…), nous n'avons pas réussi à identifier les destinataires des 2 autres moyens de communication. D'un point de vue pratique, ceci conduit à devoir rechercher dans la rubrique « S'informer » de la page d'accueil de l'ANSM :

- les points d'informations, dans l'onglet « Points d'information »,
- les lettres aux professionnels de santé, dans l'onglet « Informations de sécurité »
- et les communiqués et points presse dans l'onglet « Communiqués ».

Il faut donc consulter 3 sous onglets différents pour y accéder, ensuite, la classification par année aide à la recherche.

Figure 32 : Les moyens de communication de l'ANSM : points d'information, lettres aux professionnels de santé, communiqués et points presse

A ce stade, la classification « Med » ou « SP » en tête de document est obscure, et ne permet pas non plus une identification rapide de ces informations. Sur les 57 documents retenus, qui tous concernaient des médicaments 41 étaient classés « Med », 12 « SP », 2 « Med » et « SP », 1 « DIV », et 1 était classé « Aut ». Nos résultats ne nous ont toujours pas permis de comprendre la logique de cette classification, notamment pour les stupéfiants ou assimilés stupéfiants.

Par exemple le méthylphénidate est seulement identifié « médicament » alors qu'il s'agit d'un stupéfiant, ou encore le Mydriaticum® est classé « DIV » alors qu'il s'agit d'un médicament, comme en atteste sa présence dans la base de données publique des médicaments. La recherche d'informations est donc plus difficile. En effet, en ne retenant que les médicaments et les stupéfiants, nous n'aurions pas vu la lettre aux professionnels de santé au sujet des modifications de prescription et de délivrance de ce collyre. Toutefois, ce seul cas de figure peut être assimilé à une erreur de codage.

2.2 Des propositions d'améliorations

- **Simplifier l'accès à la communication**

Nos résultats ne nous ont pas vraiment permis de comprendre la raison du choix de tel ou tel moyen de communication parmi les lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse et points d'information, et nous avons observé que leur nombre variait : l'Afssaps

puis l'ANSM ne communiquent pas de la même manière sur toutes les substances actives à risque d'abus et d'usage détourné, parfois les 3 étaient utilisés, parfois seulement 2 ou bien même 1. Il faudrait déterminer si ces moyens de communication sont complémentaires ou non. En effet :

- s'ils diffusent la même information, adaptée à ses destinataires (professionnels de santé, grand public), la multiplication des supports (lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse et points d'information) peut contribuer à élargir le public visé,
- si l'information n'est pas la même, il faudrait clarifier leurs cibles et mieux identifier leurs destinataires.

Nos résultats ont montré que les lettres aux professionnels de santé ne sont pas toujours doublées de communiqués de presse. Nous pouvons nous interroger sur ce qui conditionne l'ANSM à compléter sa communication dans certains cas.

Toutefois, nous rappelons ici l'intérêt de la coordination de l'ANSM et de la base de données publique des médicaments, qui rappelle les messages importants, qu'il s'agisse de communiqués de presse, lettres aux professionnels de santé ou points d'information. Pour chaque médicament, la base de données publique des médicaments trie et centralise les informations importantes, ce qui, comme nous l'avons déjà noté, n'est pas le cas de Meddispar.

- Proposition de mots clés et d'une identification dans leur titre

Afin de faciliter les recherches sur ces médicaments à risque d'abus et de dépendance, nous pouvons proposer une liste de mots clés, permettant un accès à l'information plus rapide, à rechercher dans les titres et/ou le contenu du texte, à savoir :

- « abus »,
- « addictovigilance »,
- « arrêt de commercialisation »,
- « benzodiazépines »,
- « bon usage »,
- « état des lieux de la consommation »,
- « mésusage »,

- « modification / restriction des / nouvelles conditions de prescription et/ou de délivrance », « uniquement sur ordonnance », « prescription sur ordonnance sécurisée », « modification de la durée maximale de prescription »,
- « opioïde »
- « pharmacodépendance »,
- « sécurité d'emploi », « sécuriser l'emploi »,
- « soumission chimique »,
- « stupéfiants » et « psychotropes »,
- « surveillance »,
- « usage détourné », « détournement ».

En effet, les documents diffusés par l'ANSM étaient triés différemment en fonction du moyen de communication utilisé. Les points d'information sont triés en fonction du produit de santé qu'ils abordent, alors que les lettres aux professionnels de santé et communiqués de presse sont triés par ordre alphabétique, tous les produits de santé confondus. L'apposition du code « SP » n'est pas toujours suffisante ou discriminante, peut être que la mention de la substance active dans le titre, ou de la classe thérapeutique, permettrait de mieux attirer l'attention du pharmacien.

Nous proposons également de compléter les titres des documents en rapport avec un risque d'abus ou de dépendance qui pourraient être signalés par un signe particulier, un logo spécifique, « ADV » par exemple, comme pour les médicaments soumis à une surveillance renforcée particulière, signalés par un triangle noir.

- Enrichissement de la rubrique « Médicament à risque d'usage détourné ou de dépendance »

Par ailleurs, la rubrique « Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance » de l'ANSM, que nous pouvons trouver via l'accès direct « Produits de santé » sur la page d'accueil de l'ANSM (figure 1) puis dans l'onglet « Activités » de la rubrique « SP » (figure 2) pourrait être enrichie et comporter la mention selon laquelle la liste des médicaments qu'elle mentionne, sous forme de tableau, n'est pas exhaustive et qu'il en existe d'autres. Cette mention signalerait aux lecteurs que le tableau n'est pas à jour, et que d'autres médicaments sont susceptibles de cas d'abus et de détournement signalés, faisant l'objet de lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse et points d'information, en

fonction des données recueillies par l'addictovigilance. Ceci permettrait d'inciter ceux qui la lisent, à consulter ces documents et rappellerait l'intérêt de déclarer des cas.

2.3 La question du choix de communiquer

- **Les autres substances actives avec un mécanisme d'action similaire, voire identique**

Nous pouvons également nous interroger sur les autres substances actives ayant un mécanisme d'action similaire aux médicaments identifiés à risque d'abus et de dépendance.
Un principe de précaution pourrait-il s'appliquer ? C'est-à-dire que les substances actives avec un mécanisme d'action similaire soient identifiées, et fassent l'objet d'une communication auprès des professionnels de santé et soumises à une surveillance spécifique ?

Par exemple, lors de notre recherche, nous avons observé que seulement 4 benzodiazépines font l'objet d'une surveillance spécifique (clonazépam, clorazépate dipotassique, flunitrazépam et zolpidem). Or, il n'est pas forcément évident pour les pharmaciens de comprendre pourquoi celles-ci sont soumises à des mesures particulières. Alors que la durée de prescription des autres anxiolytiques et hypnotiques est limitée respectivement à 12 et 4 semaines[(111)], depuis de nombreuses années, ces durées de prescription ne sont que très rarement respectées, comme l'observent les états des lieux de la consommation de 2012, 2013 et 2017, évoqués dans nos résultats (Annexes 32, 34 et 35) favorisant le développement d'une dépendance et d'une tolérance.
Or, c'est la lecture de ces différents rapports sur les benzodiazépines qui permet de comprendre comment les enquêtes spécifiques de l'addictovigilance ont permis de distinguer les substances à risque, y compris dans une même classe thérapeutique.

En revanche, nous pouvons envisager que les connaissances des pharmaciens en pharmacologie leur permettent d'être plus vigilants par rapport au report de prescriptions et de demandes vers de nouveaux médicaments, prévisible, par exemple, vers le zopiclone, après le renforcement des règles de délivrance du zolpidem[(112)], soumis partiellement à la réglementation des stupéfiants en 2017).

- **Seuil et notamment délai de déclenchement de la communication**

Nous pouvons également nous interroger sur le seuil de déclenchement d'une communication, ne faudrait-il pas revoir ce seuil afin de préserver au mieux la santé publique ?

En effet, le détournement par les adolescents et les jeunes adultes de la codéine à des visées récréatives (« purple drank ») a fait l'objet de signalements à partir des années 90 aux États-Unis, et ce mésusage était connu en France depuis 2013. Une mise en garde s'adressant aux professionnels de santé concernant cet usage détourné n'a été diffusée qu'en mars 2016 (Annexe 19).
Malgré les signalements d'abus, les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments n'ont été modifiées par arrêté ministériel[113,114] à effet immédiat inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance, qu'en 2017, après le décès de deux adolescents.
Par ailleurs, concernant la codéine, nous avons noté l'absence de communication aux professionnels de santé à ce sujet, avant la diffusion en juillet 2017 de la liste des médicaments désormais disponibles sur ordonnance uniquement (Annexe 20), alors que, par exemple, une lettre aux professionnels de santé[115] avait informé de restrictions d'utilisation dans le traitement de la toux chez l'enfant, en décembre 2015.

De même, concernant le Mydriaticum®, face aux premiers signaux d'usage détourné en France rapportés fin 2014, le comité technique des CEIP-A[116] du 19 janvier 2017 avait évoqué une délivrance en ville du flacon de 10 mL réservée à l'usage professionnel. Cette mesure n'a été adoptée qu'en janvier 2019, suite à la mise en évidence des cas de détournement, notamment chez les usagers d'opioïdes.

Nous nous sommes également questionnés sur les médicaments non soumis à prescription médicale et pourtant ayant des effets psychoactifs comme l'oxomémazine, qui a été cité dans notre étude, ou bien la doxylamine, également citée dans les résultats de l'enquête Soumission chimique de 2005, mais ces substances ne font l'objet d'aucune communication à part entière par l'Agence. Ces molécules étant disponibles sans ordonnance, feraient-elles moins l'objet de signalements par les pharmaciens ? Ou bien, il n'y a pas de signaux d'abus, de mésusage ou de dépendance ?

Dernièrement, l'ANSM informait du retrait des AMM au 28 juin 2019 du Décontractyl®,comprimé enrobé et pommade, non soumis à prescription médicale obligatoire, (lettre aux professionnels de santé[110] et points d'information[109] du 21 juin 2019) suite à la réévaluation défavorable du rapport bénéfice/risque dans un contexte de signalements de plusieurs cas graves de pharmacovigilance, et de cas de mésusage pouvant conduire à une dépendance pour la forme comprimé, il s'agit d'une mesure qui a été proposée il y a 2 ans, par la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (sa séance du 3 octobre 2017[117]), notamment face aux signalements d'abus et de dépendance.
Encore une fois, nous pouvons nous interroger sur le seuil de déclenchement d'une communication concernant ces substances actives à risque d'abus et de pharmacodépendance.

Pour conclure, cette analyse rétrospective nous a montré que l'information en matière de risque d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné, a été développée au cours de ces dernières années, via le site de l'ANSM. Le nombre de substances actives a également augmenté, ce qui renforce l'enjeu de l'accès à cette information, validée par l'addictovigilance.

En 2018, l'Ordre national des Pharmaciens a publié un rapport[94] concernant la place essentielle du pharmacien dans la prévention, rappelant qu'il doit détecter et prévenir le mésusage (utilisation intentionnelle et inappropriée) et l'usage détourné (consommation à des fins récréatives) des médicaments.
Il proposait la mise à disposition pour les pharmaciens d'une liste des médicaments faisant l'objet d'un mésusage ou d'un usage détourné, soumis ou non à prescription médicale obligatoire, à partir des notifications spontanées des professionnels de santé. Cet outil leur permettrait d'optimiser leur analyse pharmaceutique, et leur vigilance face à certaines demandes spontanées de patients, ou prescriptions médicales suspectes.
Simultanément, il proposait de formaliser une intervention pharmaceutique dédiée au repérage du mésusage et de l'usage détourné des médicaments (refus de dispensation, proposition d'accompagnement des patients).

Bibliographie

(1) Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » et des hypnotiques et des anxiolytiques [Internet] [cité le 22 jun 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/8

(2) Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale [Internet] [cité le 22 jun 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018598614

(3) Définition de l'addictovigilance/pharmacodépendance (ANSM) [Internet] [cité le 10 déc 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0

(4) Convention Unique des Stupéfiants et Psychotropes [Internet] [cité le 3 mar 2019] Disponible sur https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf

(5) Décret n°99-249 du 31 mars 1999 relative aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le Code de la Santé Publique [Internet] [cité le 3 mar 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000393106&categorieLien=id

(6) Thérapie 2018, juin, 74 (3) : 375-382 Baumevieille M, et al. Du médicament psychoactif à l'addictovigilance dans le code de la santé publique en France (1990-2017) [cité le 27 mai 2019] Disponible sur https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595718301276?via%3Dihub

(7) Soumission chimique [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Soumission-chimique/(offset)/6

(8) Les outils de surveillance et d'évaluation de l'addictovigilance [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5#sp

(9) Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, JO, 22 jul 2009 et art. L4236-1, CSP [Internet] [cité le 2 jul 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id

(10) Liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance (ANSM) [Internet] [cité le 23 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-

stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0#sp

(11) Création de la base de données publique du médicament [Internet] [cité le 1 avr 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ouverture-de-la-premiere-base-de-donnees-publique-des-medicaments-Point-d-information

(12) Point d'information concernant la base de données publiques du médicament [Internet] [cité le 1 avr 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-base-de-donnees-publique-des-medicaments-a-un-an-Point-d-information

(13) Décret n° 2013-871 du 27 septembre 2013 relatif à la base de données administratives et scientifiques publique sur les traitements et le bon usage des produits de santé (JO, 29 sep 2013) [Internet] [cité le 1 jul 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/9/27/AFSP1323562D/jo/texte

(14) Fiche de surveillance du fentanyl [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ABSTRAL-ACTIQ-EFFENTORA-INSTANYL-PECFENT

(15) 22/02/2010 Lettre aux professionnels de santé concernant la mise à disposition de la spécialité Effentora® [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-a-disposition-de-la-specialite-EFFENTORA-R-et-informations-importantes-sur-le-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(16) 12/05/2010 Lettre aux professionnels de santé concernant la mise à disposition de la spécialité Instanyl® [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/INSTANYL-R-Laboratoire-Nycomed-mise-a-disposition-de-la-specialite-et-informations-importantes-sur-le-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(17) 14/05/2013 Point d'information relatif aux dossiers discutés en commission des stupéfiants et psychotropes [Internet] [cité le 19 déc 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-dossiers-discutes-en-commission-des-stupefiants-et-psychotropes-Seance-du-jeudi-25-avril-2013-Point-d-Information

(18) 25/09/2013 Point d'information concernant le rappel des effets indésirables du fentanyl transmuqueux et de la nécessité de bien respecter ses indications [Internet] [cité le 19 déc 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information

(19) 20/02/2019 Point d'Information concernant les antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - [Internet] [cité le 24 mar 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information

(20) Base de données publiques des médicaments : Abstral® [Internet] [cité le 19 déc 2018] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68336954
Base de données publiques des médicaments : Pecfent® [Internet] [cité le 19 déc 2018] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68001856

(21) 08/06/2015 Lettre aux professionnels de santé concernant le bon usage de l'Izalgi® [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/IZALGI-500mg-25mg-gelule-informations-importantes-sur-le-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(22) Base de données publiques des médicaments : Izalgi® [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67613291

(23) 30/10/2014 Point d'information relatif aux risques liés à l'utilisation de l'oxycodone [Internet] [cité le 8 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-lies-a-l-utilisation-de-l-oxycodone-antalgique-opioide-de-palier-III-Point-d-information

(24) Base de données publiques des médicaments : Oxycontin® [Internet] [cité le 8 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61200108

(25) Fiche de surveillance du tramadol [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/CONTRAMAL-TOPALGIC-et-generiques-IXPRIM-et-ZALDIAR

(26) Base de données publiques des médicaments : Ixprim® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61137241&typedoc=N

(27) Base de données publiques des médicaments : Topalgic® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68303979

(28) Fiche de surveillance du Subutex® et génériques [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques

(29) 22/07/2003 Lettres aux professionnels de santé concernant le bon usage du Subutex® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-sur-le-bon-usage-du-SUBUTEX-R

(30) 03/04/2006 Lettres aux professionnels de santé concernant la Buprénorphine Arrow [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Buprenorphine-Arrow-mise-a-disposition-et-informations-importantes-sur-le-bon-usage

(31) 30/04/2007 Lettres aux professionnels de santé concernant la Buprénorphine Merck [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/BUPRENORPHINE-MERCK-R-Mise-a-disposition-et-informations-importantes-sur-le-bon-usage

(32) 25/01/2010 Lettres aux professionnels de santé concernant la Buprénorphine Biogaran Téva Sandoz [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-a-disposition-et-informations-importantes-sur-le-bon-usage-de-la-Buprenorphine-Biogaran-R-de-la-Buprenorphine-Sandoz-R-et-de-la-Buprenorphine-Teva-R-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(33) 14/10/2011 Communiqué de presse concernant le traitement substitutif aux opiacés [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Traitement-substitutif-aux-opiaces-Mise-au-point-sur-le-bon-usage-de-la-Buprenorphine-Haut-Dosage-Communique

(34) 29/01/2014 Lettre aux professionnels de santé concernant le bon usage de la Buprénorphine https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-a-disposition-de-la-specialite-Buprenorphine-EG-et-informations-importantes-sur-le-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(35) 21/06/2018 Communiqué concernant la Buprénorphine et la Méthadone : la Commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes proposera un plan de réduction des overdoses et des décès [Internet] [cité le 23 janv 2019] https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Buprenorphine-et-methadone-La-Commission-des-stupefiants-et-psychotropes-de-l-ANSM-proposera-un-plan-de-reduction-des-overdoses-et-des-deces-Communique

(36) Fiche de surveillance du Méthadone [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules

(37) 11/04/2008 Communiqué de presse concernant la lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Lutte-contre-le-mesusage-et-le-detournement-de-certains-medicaments

(38) 14/04/2008 Lettre aux professionnels de santé concernant la mise sur le marché de Méthadone AP-HP gélule [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-sur-le-marche-de-Methadone-AP-HP-R-gelule-gelule-a-1-mg-5-mg-10-mg-20-mg-40-mg-boites-de-7-gelules-Informations-importantes-garantissant-son-bon-usage-et-sa-securite-d-emploi

(39) 20/10/2011 Lettre aux professionnels de santé concernant le bon usage de la Méthadone AP-HP® gélule et sirop [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules

(40) 20/10/2014 Point d'information relatif à la modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone gélule [Internet] [cité le 8 jan 2019] Disponible sur

https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Modification-de-la-duree-maximale-de-prescription-des-specialites-Methadone-AP-HP-gelule-Point-d-Information

(41) Base de données publiques des médicaments : Méthadone (sirop) [Internet] [cité le 23 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result

(42) Base de données publiques des médicaments : Méthadone (gélule) [Internet] [cité le 23 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68726979

(43) Point d'information et Lettre aux professionnels de santé « Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes » [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible surhttps://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(44) Point d'information « L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance » [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphane-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information

(45) Liste des médicaments contenant de la codéine [Internet] [cité le 24 mar 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result

(46) Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses, JO, 16 jul 2017 [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000035187458&categorieLien=id

(47) Point d'information « Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes » [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphane-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information

(48) Notice Tussidane (sirop) [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66819541&typedoc=R#RcpIndicTherap

(49) Fiche de surveillance du Rivotril® [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL

(50) 07/07/2008 Lettre aux professionnels de santé concernant le bon usage du Rivotril® et la réduction du conditionnement des comprimés [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-sur-le-bon-usage-du-RIVOTRIL-R-et-sur-la-reduction-du-conditionnement-des-comprimes

(51) 19/10/2010 Arrêté du Journal Officiel de la République Française du 12 octobre 2010 concernant la durée de prescription du Rivotril® [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20101019&numTexte=28&pageDebut=18679&pageFin=18680

(52) 06/09/2011 Arrêté du Journal Officiel de la République Française du 24 octobre 2011 concernant la sécurisation des prescriptions de Rivotril® par application d'une partie de la réglementation des stupéfiants [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20110906&numTexte=16&pageDebut=15002&pageFin=15003

(53) 18/10/2011 Communiqué de presse concernant les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® [Internet] [cité le 22 jan 2019] https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Rivotril-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Communique

(54) 18/10/2011 Point d'information sur les modifications de prescription et de délivrance du Rivotril® (clonazépam) [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information

(55) 04/01/2012 Lettre aux professionnels de santé concernant Le report de mise en application de la restriction de prescription initiale annuelle aux neurologues et aux pédiatres des formes orales de Rivotril® (clonazépam) [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rivotril-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante-Actualise-le-04-01-2012

(56) 10/01/2012 Questions/réponses concernant les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information

(57) 15/12/2011 Mise au point concernant l'utilisation hors AMM du Clonazépam afin d'aider les prescripteur à procéder à l'arrêt du Rivotril® utilisé hors AMM [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information

(58) Base de données publiques du médicament : Clonazépam (Rivotril®) [Internet] [consulté le 31 jan 2019] http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68429141

(59) 07/09/2001 : Lettre aux professionnels de santé « Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés » [Internet] [consulté le 31 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-au-point-sur-les-troubles-du-comportement-lies-a-l-utilisation-des-benzodiazepines-et-produits-apparentes-BZD

(60) 26/07/2005 : Communiqué et point presse « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » [Internet] [consulté le 31 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Resultats-de-l-enquete-nationale-de-suivi-des-cas-de-soumission-chimique

(61) 22/07/2005 : Lettre aux professionnels de santé « Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique » [Internet] [consulté le 31 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Resultats-de-l-enquete-nationale-de-suivi-des-cas-de-soumission-chimique

(62) 16/01/2012 : Communiqué de presse « L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France » [Internet] [consulté le 31 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-Afssaps-dresse-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Communique

(63) 25/09/2012 : Point d'information « Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines » [Internet] [consulté le 31 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plan-d-actions-de-l-ANSM-visant-a-reduire-le-mesusage-des-benzodiazepines-Point-d-information

(64) 08/01/2014 : Point d'information « État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France » [Internet] [consulté le 31 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information

(65) 05/04/2017 : Point d'information « État des lieux de la consommation des benzodiazépines » [Internet] [consulté le 31 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information

(66) 30/06/2016 Point d'information concernant le risque d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline [Internet] [cité le 13 fév 19] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information

(67) Base de données publiques des médicaments : Lyrica®[Internet] [cité le 13 fév 19] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67243269&typedoc=N

(68) Fiche de surveillance du Concerta®, Ritaline®, Quasym® [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/CONCERTA-QUASYM-RITALINE

(69) 25/09/2012 Lettre aux professionnels de santé concernant le rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance du méthylphénidate [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(70) 17/07/2013 Point d'information concernant les données d'utilisation et mes ures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate en France [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Donnees-d-utilisation-et-mesures-visant-a-securiser-l-emploi-du-methylphenidate-en-France-publication-par-l-ANSM-d-un-rapport-d-analyse-et-d-une-brochure-d-information-a-destination-des-patients-et-de-leur-entourage-Point-d-information

(71) Base de données publiques des médicaments : Concerta®[Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63930084&typedoc=N

(72) Fiche de surveillance du Stablon® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STABLON

(73) 16/05/2007 Information importante de pharmacodépendance : modification du RCP Stablon® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacodependance-modification-du-Resume-des-Caracteristiques-du-Produit-Stablon-R

(74) 24/07/2012 Lettres aux professionnels de santé concernant les modification des conditions de prescriptions et de délivrance du Stablon® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Stablon-R-tianeptine-modification-des-conditions-de-prescriptiion-et-de-delivrance-a-partir-du-3-septembre-2012-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(75) Base de données publiques des médicaments : Stablon® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65411280

(76) 22/11/2005 Lettre aux professionnels de santé « Arrêt de commercialisation à la fin du mois d'octobre 2005 de la spécialité Tranxène® 50 mg » [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Arret-de-la-commercialisation-a-la-fin-du-mois-d-octobre-2005-de-la-specialite-TRANXENE-50-mg-comprime-pellicule-secable

(77) Notice Tranxène® 5 mg http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68494908&typedoc=N

(78) Notice Tranxène® 10 mg http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67956742

(79) Notice Tranxène® 20 mg http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68644101&typedoc=N

(80) Fiche de surveillance du Rohypnol® [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ROHYPNOL

(81) 12/01/2001 Communiqué de presse concernant la sécurité d'emploi du Rohypnol® https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Securite-d-emploi-des-medicaments-psychotropes-point-d-information-sur-le-Rohypnol-flunitrazepam

(82) 19/04/2013 Point d'information concernant l'arrêt de commercialisation du Rohypnol® et Lettre aux professionnels de santé concernant les modalités de sevrage au Rohypnol® [Internet] [cité le 22 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information

(83) Notice Rohypnol® [Internet] [cité le 23 jan 2019] http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60329185&typedoc=N&ref=N0299436.htm

(84) Arrêté du 1er février 2001 relatif à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000020690516&dateTexte=20190613)

(85) Fiche de surveillance du Stilnox® [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques

(86) 02/03/2017 Lettre aux professionnels de santé concernant les nouvelles conditions de prescription du zolpidem [Internet] [cité le 26 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Zolpidem-Edluar-R-Stilnox-R-et-generiques-nouvelles-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(87) Base de données publiques du médicament : zolpidem (Stilnox®) [Internet] [consulté le 23 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63784416&typedoc=R

(88) Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale, JO, 10 jan 2017 [Internet] [consulté le 23 jan 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033843028&categorieLien=id

(89) 21/03/2016 Point d'information concernant le risque d'abus et d'usage détourné des antinaupathiques Mercalm® et Nausicalm® (diménhydrinate) et Nautamine® (diphénhydramine) [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mercalm-Nausicalm-dimenhydrinate-Nautamine-diphenhydramine-Risque-d-abus-et-d-usage-detourne-Point-d-information

(90) Base de données publiques des médicaments : Mercalm® [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68461541&typedoc=N

(91) Base de données publiques des médicaments : Nautamine® [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60173964&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamie

(92) Base de données publiques des médicaments : Nautamine® [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62444574&typedoc=N

(93) 11/09/2002 : Lettre aux professionnels de santé « Usage détourné de kétamine et de tilétamine, modifications réglementaires » [Internet] [cité le 27 nov 2018] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Usage-detourne-de-ketamine-et-de-tiletamine-modifications-reglementaires

(94) 26/01/2017 : Point d'information « Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 » [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-sur-la-liste-des-stupefiants-des-preparations-injectables-a-base-de-ketamine-a-compter-du-24-avril-2017-Point-d-Information

(95) 07/01/2019 Lettres aux professionnels de santé concernant le Mydriaticum® [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/MYDRIATICUM-R-0-5-flacon-de-10-mL-tropicamide-restriction-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-au-1er-janvier-2019-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(96) Décret n°2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes (JO, 5 oct 2018) [Internet] [cité le 2 jul 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037466340&categorieLien=id

(97) Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (JO, 22 jul 2009) [Internet] [cité le 2 jul 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id

(98) 19/10/2018 Enfin les « nouvelles missions » pour les pharmaciens d'officine : une étape essentielle pour la santé publique [Internet] [cité le 2 jul 2019] Disponible sur http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Enfin-les-nouvelles-missions-pour-les-pharmaciens-d-officine-une-etape-essentielle-pour-la-sante-publique

(99) Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L5121-5 du CSP [Internet] [cité le 2 jul 2019] Disponible sur

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033507633&categorieLien=id

(100) 27/11/2018 Rapport – Développer la prévention en France [Internet] [cité le 2 jul 2019] Disponible sur http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/Rapport-Developper-la-prevention-en-France

(101) Abonnement ANSM [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/Abonnement2

(102) ANSM Actu [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/Newsletter

(103) Meddispar [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur http://www.meddispar.fr/Divers/A-propos-de-Meddispar#nav-buttons

(104) HAS : la certification des logiciels d'aide à la dispensation [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1776625/fr/relecture-du-referentiel-de-certification-des-logiciels-daide-a-la-dispensation-d-officine

(105) Base de données sur les médicaments ayant reçu un agrément HAS [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2790851/fr/bases-de-donnees-sur-les-medicaments-ayant-recu-un-agrement-has

(106) Référentiel de certification des logiciels d'aide à la dispensation par la HAS [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/referentiel_lad_officine_2018_12_20.pdf

(107) Charte de qualité des bases de données [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/charte_has_bdm200608.pdf

(108) Le Dossier pharmaceutique [Internet] [cité le 21 mai 2019] Disponible sur http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP

(109) 21/06/2019 Point d'information « Décontractyl (méphénésine) : retrait des autorisations de mise sur le marché à compter du 28 juin 2019 [Internet] [cité le 27 jun 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Decontractyl-mephenesine-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-a-compter-du-28-juin-2019-Point-d-Information

(110) 21/06/2019 Lettre aux professionnels de santé « Méphénésine (Decontractyl® 500mg, comprimé enrobé et Decontractyl® Baume, pommade) : Retrait des autorisations de mise sur le marché le 28 Juin 2019 » [Internet] [cité le 27 jun 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mephenesine-Decontractyl-R-500mg-comprime-enrobe-et-Decontractyl-R-Baume-pommade-Retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-le-28-Juin-2019-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(111) Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite [Internet] [cité le 27 jun 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000872445&categorieLien=cid

(112) Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale (JO, 10 jan 2017) [Internet] [cité le 27 jun 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033843028&categorieLien=id

(113) Arrêté d'Agnès Buzyn concernant l'inscription des médicaments à base de codéine et autres dérivés de l'opium sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/agnes-buzyn-decide-d-inscrire-la-codeine-et-d-autres-derives-de-l-opium-a-la

(114) Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses (JO, 16 jul 2017) [Internet] [cité le 27 jun 2019] Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000035187458&categorieLien=id

(115) 21/12/2015 Lettre aux professionnels de santé « Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux » [Internet] [cité le 27 jun 2019] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-restrictions-d-utilisation-de-la-codeine-dans-le-traitement-de-la-toux-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(116) Compte rendu du comité technique des CEIP A [Internet] [cité le 22 jan 2019] Disponible sur https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5499e453cee18d050be8b35699c98e0.pdf

(117) 03/10/2017 Retour sur la séance du 3 octobre 2017 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé [Internet] [cité le 27 jun 2019] Disponible sur https://www.google.com/search?ei=FKUVXbK4PMKPlwS1rLroBw&q=commission+benefice+risque+mephenisine+2017&oq=commission+benefice+risque+mephenisine+2017&gs_l=psy-ab.3...22045.33698..33956...7.0..0.219.5643.19j29j2.....0....1..gws-wiz.....0i131j0j0i67j0i22i30j0i19j0i22i30i19j0i13i5i30i19j33i22i29i30j33i160j33i21.DBtQ0q0vDzM

Liste des annexes

Annexe 1: Mise à disposition de la spécialité Effentora® et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED et SP – 22/02/2010 156
Annexe 2 : Instanyl® : mise à disposition de la spécialité et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED – 12/05/2010 159
Annexe 3 : Les dossiers discutés en commission des stupéfiants et psychotropes – Séance du jeudi 25 avril 2013 – Point d'information – SP – 14/05/2013 161
Annexe 4 : Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications – Point d'information – MED – 25/09/2013 162
Annexe 5: Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France – Point d'information – MED – 20/02/2019 164
Annexe 6: Izalgi® 500mg/25mg, gélule : informations importantes sur le bon usage – Lettre aux professionnels de santé – MED – 08/06/2015 165
Annexe 7 : Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III – Point d'information – MED – 30/10/2014 167
Annexe 8 : : Informations sur le bon usage du Subutex® - Lettre aux professionnels de santé – MED – 22/07/2003 168
Annexe 9 : Buprénorphine Arrow® : mise à disposition et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED – 03/04/2006 170
Annexe 10 : Buprénorphine Merck® : Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED – 30/04/2007 172
Annexe 11 : Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments – Communiqué de presse – MED – 11/04/2008 174
Annexe 12 : Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage de la Buprénorphine Biogaran®, de la Buprénorphine Sandoz® et de la Buprénorphine Téva® - Lettre aux professionnels de santé – MED – 25/01/2010 175
Annexe 13 : Traitement substitutif aux opiacés - Mise au point sur le bon usage de la Buprénorphine Haut Dosage - Communiqué de presse – MED – 14/10/2011 177
Annexe 14 : Mise à disposition de la spécialité Buprénorphine EG® et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – SP – 29/01/2014 178
Annexe 15 : Buprénorphine et Méthadone : La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès– Communiqué de presse – MED – 11/04/2008 180

Annexe 16 : Mise sur le marché de Méthadone AP-HP® gélule (gélule à 1 mg – 5 mg – 10 mg – 20 mg – 40 mg, boîtes de 7 gélules), – Informations importantes garantissant son bon usage et sa sécurité d'emploi Lettre aux professionnels de santé – MED – 14/04/2008 181
Annexe 17 : Méthadone AP-HP®, sirop et gélule : information importante de bon usage Lettre aux professionnels de santé – MED – 20/10/2011 183
Annexe 18 : Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP®, gélule - Point d'information – MED – 20/10/2011..... 185
Annexe 19 : Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes – Point d'information – MED – 10/03/2016..... 186
Annexe 20 : Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes – Lettre aux professionnels de santé – MED – 10/03/2016 187
Annexe 21 : Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes – Lettre aux professionnels de santé – MED – 10/03/2016 188
Annexe 22 : L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la Codéine, du Dextrométhorphane de l'Ethylmorphine ou de la Noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance – Point d'information – MED – 17/07/2017 190
Annexe 23 : Usage détourné de médicaments antitussifs à base de Dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes – Point d'information – MED – 26/11/2014..... 193
Annexe 24 : Liste indicative des spécialités contenant du dextrométhorphane – Point d'information – MED – 26/11/2014 194
Annexe 25 : Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés – Lettre aux professionnels de santé – MED – 07/09/2001 196
Annexe 26 : Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique – Lettre aux professionnels de santé – MED – 22/07/2005 197
Annexe 27 : Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique - – Communiqué de presse – MED – 26/07/2005 199
Annexe 28 : Informations importantes sur le bon usage du Rivotril® et sur la réduction du conditionnement des comprimés – Lettre aux professionnels de santé – MED – 07/07/2008 ... 200
Annexe 29: Communiqué de presse « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 9 juin 2011 » 204
Annexe 30 : Rivotril® (Clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance – Communiqué de presse – MED – 18/10/2011..... 207
Annexe 31 : Rivotril® (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance – Point d'information – MED – 18/10/2011..... 208
Annexe 32 : Rivotril® (Clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance Lettre aux professionnels de santé – MED – 18/10/2011 210

Annexe 33 : Mise au point « Clonazépam (Rivotril®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) : pourquoi et comment arrêter ? » 212
Annexe 34 : Report de mise en application de la restriction de prescription initiale annuelle aux neurologues et aux pédiatres des formes orales de Rivotril® (clonazépam) – Lettre aux professionnels de santé – MED – 04/01/2012 213
Annexe 35 : Questions/Réponses Rivotril® (clonazépam) – Modifications de prescription et de délivrance – Lettre aux professionnels de santé – MED – 04/01/2012 214
Annexe 36 : L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – Communiqué de presse – MED – 16/01/2012 216
Annexe 37 : Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines – Point d'information – MED – 25/09/2012 218
Annexe 38 : 17/12/2012 : Point d'information « Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence » 221
Annexe 39 : État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France – Point d'information – MED – 08/01/2014 223
Annexe 40 : État des lieux de la consommation des benzodiazépines – Point d'information – MED - 05/04/2017 225
Annexe 41 : Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la Prégabaline (Lyrica® et génériques) – Point d'information – MED – 30/06/2016 227
Annexe 42 : Méthylphénidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance – Lettre aux professionnels de santé – MED – 25/09/2012 228
Annexe 43 : Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du Méthylphénidate en France – Point d'information – MED – 17/07/2013 231
Annexe 44 : Information importante de pharmacodépendance : modification du Résumé des Caractéristiques du Produit Stablon® - Lettre aux professionnels de santé – MED - 16/05/2007 233
Annexe 45 : RCP du Stablon® - Lettre aux professionnels de santé – MED - 16/05/2007 234
Annexe 46 : 06/02/2012 : Communiqué de presse « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 2 février 2012 » 235
Annexe 47 : Stablon® (Tianeptine) : modification des conditions de prescription et de délivrance à partir du 03/09/2012 – Lettre aux professionnels de santé – MED - 24/07/2012 237
Annexe 48 : Arrêt de la commercialisation à la fin du mois d'octobre 2005 de la spécialité Tranxène® 50 mg, comprimé pelliculé sécable – Lettre aux professionnels de santé – MED – 22/11/2005 239
Annexe 49 : Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol® (Flunitrazépam) – Communiqué de presse – SP – 12/01/2001 240
Annexe 50 : Arrêt de commercialisation de Rohypnol® (flunitrazépam) 1 mg, comprimé pelliculé sécable – Lettre aux professionnels de santé – MED – 19/04/2013 241

Annexe 51 : Arrêt de commercialisation du Rohypnol® (Flunitrazépam) 1 mg – Point d'information – MED – 19/04/2013 243
Annexe 52 : Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée – Point d'information – MED – 05/04/2017 245
Annexe 53 : Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) : nouvelles conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de santé – MED – 02/03/2017 246
Annexe 54 : Mercalm®, Nausicalm® (Diménhydrinate), Nautamine® (Diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné – Point d'information – MED – 21/03/2016 248
Annexe 55 : Usage détourné de kétamine et de tilétamine, modifications réglementaires - Lettre aux professionnels de santé – AUT – 11/09/2002 249
Annexe 56 : Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de Kétamine à compter du 24 avril 2017 – Point d'information – MED – 26/01/2017 250
Annexe 57 : Mydriaticum® 0,5%, flacon de 10 mL (Tropicamide) : restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 – Lettre aux professionnels de santé – DIV – 07/01/2019 251
Annexe 58 : Ordonnance suspecte ARS 253

Annexes

Annexe 1: Mise à disposition de la spécialité Effentora® et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED et SP – 22/02/2010

Maisons-Alfort, le 29 Janvier 2010

Objet : Mise à disposition de la spécialité EFFENTORA® et informations importantes sur le bon usage

Cible : Médecins généralistes, oncologues, anesthésistes, médecins de soins palliatifs, médecins exerçant dans les centres de prise en charge du cancer ou dans les centres de prise en charge de la douleur, pharmaciens d'officine et pharmaciens de PUI.

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), le laboratoire CEPHALON souhaite vous informer des recommandations importantes visant à assurer le bon usage de sa spécialité EFFENTORA®, mise à disposition à partir du 1er février 2010.

EFFENTORA® contient du citrate de fentanyl et se présente sous forme **de comprimé gingival.**
Les dosages disponibles sont : 100 µg, 200 µg (boîtes de 4 et de 28), 400 µg, 600 µg et 800 µg (boîtes de 28).

Indication thérapeutique de cette spécialité

EFFENTORA® est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique (ADP) est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant soit :
- au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour ;
- au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure ;
- au moins 30 mg d'oxycodone par jour ;
- au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ;
- ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

Conditions de prescription et de délivrance

- Stupéfiant
- Prescription limitée à 28 jours
- Durée de délivrance limitée à 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois »
- Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance dite « sécurisée »)

1/3

Compte tenu des risques de mésusage (prescription hors AMM, non respect des règles de titration, passage d'une forme de fentanyl à une autre), des risques d'abus et d'usage détourné (toxicomanie, soumission chimique), et des risques d'effets indésirables graves (dépression respiratoire, hypotension, état de choc) et de surdosage, un plan de gestion des risques a été mis en place pour ce médicament, en concertation avec les autorités sanitaires.

Nous souhaitons attirer votre attention sur les principales recommandations pour le bon usage d'EFFENTORA®

- EFFENTORA® est **contre-indiqué** chez les patients non traités par un traitement de fond opioïde, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire, en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas de dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

- EFFENTORA® ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans compte-tenu du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans cette population.

- Le comprimé doit être placé dans la partie supérieure de la cavité buccale le temps de se désagréger, généralement de 14 à 25 minutes. Il ne doit pas être sucé, mâché ou avalé ; l'effet du médicament pourrait être diminué.

La dose optimale d'EFFENTORA® doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. La dose initiale d'EFFENTORA® **doit être de 100 µg**, avec augmentation de la posologie, si nécessaire. La titration ne se fait qu'en utilisant des comprimés de 100 et 200 µg, Il est important de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) EFFENTORA® pour l'initiation du traitement et le traitement d'entretien.

Les patients doivent être étroitement surveillés par les professionnels de santé pendant la phase de titration.

Lors de la phase de titration et le traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre ADP et peuvent prendre un deuxième comprimé au bout de 30 minutes si besoin.

Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à EFFENTORA®, la titration de la dose d'EFFENTORA® doit être réalisée indépendamment **étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement**.

- Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé correspondant à la dose efficace trouvée. Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de reconsidérer la posologie du traitement opioïde de fond, puis celle d'EFFENTORA® si nécessaire.

- Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes.

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'EFFENTORA® contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant (voir section 4.4 du RCP). Ils doivent donc conserver tous les comprimés hors de portée et de la vue des enfants, si possible dans un endroit fermé à clé.

EFFENTORA® sera présenté auprès des professionnels de santé par les Laboratoires Janssen-Cilag dont les délégués médicaux se tiennent à votre disposition pour vous apporter les informations nécessaires.

Les présentations commercialisées sont :

Pour la titration
EFFENTORA 100 microgrammes : CIP 34009 **392 207 1** 0 (4cp)
EFFENTORA 200 microgrammes : CIP 34009 **392 209 4** 9 (4cp)

Pour le traitement
EFFENTORA 100 microgrammes : 34009 **392 208 8** 8 (28 cp)
EFFENTORA 200 microgrammes : 34009 **392 210 2** 1 (28 cp)
EFFENTORA 400 microgrammes : CIP 34009 **392 212 5** 0 (28 cp)
EFFENTORA 600 microgrammes : CIP 34009 **392 214 8** 9 (28 cp)
EFFENTORA 800 microgrammes : CIP 34009 **392 216 0** 1 (28 cp)

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter notre département d'Information Médicale par téléphone au 0 800 25 50 75 ou par mail à medisource@its.jnj.com

CEPHALON met à disposition des **documents d'information pour favoriser le bon usage d'EFFENTORA®** :

- à votre attention : un guide de prescription, un outil d'aide à la titration, un remis contenant des placebos d'EFFENTORA®
- à remettre aux patients : un guide d'initiation au traitement.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) de votre région de rattachement.
Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr) et dans le dictionnaire Vidal®.

En complément, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) EFFENTORA® est joint à ce courrier.

Nous comptons sur votre précieuse collaboration pour que l'ensemble de ces mesures permette une utilisation sûre d'EFFENTORA®.

En vous remerciant de l'accueil que vous réserverez à cette nouvelle spécialité, nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos meilleures salutations.

Dr Patrick MESHAKA
Directeur des Affaires Médicales
Cephalon France

Brigitte SAUNIER
Pharmacien Responsable
Cephalon France

Dr Muriel Malbezin
Vice President Affaires Médicales
Janssen-Cilag

Florence Denonain
Pharmacien Responsable
Janssen-Cilag

Le fichier utilisé pour vous adresser ce courrier est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions de la loi « Informatique et liberté » du 06/01/78 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès du Pharmacien responsable de notre laboratoire.

Annexe 2 : Instanyl® : mise à disposition de la spécialité et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED – 12/05/2010

Paris, le 6 mai 2010

Objet : Mise à disposition de la spécialité INSTANYL® et informations importantes sur le bon usage.

Cible : Médecins généralistes, oncologues, hématologues, anesthésistes, radiothérapeutes, médecins de soins palliatifs, médecins exerçant dans les centres de prise en charge du cancer ou dans les centres de prise en charge de la douleur, pharmaciens d'officine et pharmaciens de PUI.

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire NYCOMED souhaite vous informer des recommandations importantes visant à assurer le bon usage de sa spécialité INSTANYL®, mise à disposition à partir du 6 mai 2010
INSTANYL® contient du citrate de fentanyl et se présente sous forme d'une solution pour pulvérisation nasale.
Les dosages disponibles sont : **50 µg/dose, 100 µg/dose et 200 µg/dose** (boîtes de 1 flacon de 10 doses de 100 µl).

Indication
INSTANYL® est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, ou au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, ou au moins 30 mg par jour d'oxycodone, ou au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équi-analgésique d'un autre opioïde, et ce pendant une durée d'au moins une semaine.

Conditions de prescription et de délivrance
■ Stupéfiant
■ Prescription limitée à 28 jours
■ Durée de délivrance limitée à 7 jours maximum
■ Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance dite « sécurisée »)

Compte tenu des risques de mésusage (prescription hors AMM, non respect des règles de titration, passage d'une forme de fentanyl à une autre), des risques d'abus et d'usage détourné (toxicomanie, soumission chimique), et des risques d'effets indésirables graves (dépression respiratoire, hypotension, état de choc) et de surdosage, un plan de gestion des risques a été mis en place pour ce médicament, en concertation avec les autorités sanitaires.

Nous souhaitons attirer votre attention sur les principales recommandations pour le bon usage d'INSTANYL®
■ INSTANYL® est **contre-indiqué** chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement opioïde, en cas de dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes, en cas de radiothérapie antérieure du visage ou d'épisodes récurrents d'épistaxis et en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,.
■ INSTANYL® ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans compte-tenu du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

■ La dose optimale d'INSTANYL® doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive, sous la surveillance étroite d'un professionnel de santé.
- La posologie initiale d'INSTANYL® **doit être d'une pulvérisation de 50 µg dans une narine**
- En cas de soulagement insuffisant au bout de 10 minutes, une deuxième pulvérisation au même dosage peut être administrée (dans l'autre narine),

Nycomed France
13 rue Watt
CS 41308
75214 PARIS Cedex 13

T +33 (0)1 56 61 48 48
F +33 (0)1 56 61 48 00

www.nycomed.com

Société par Actions
Simplifiée
Capital de 920 000 Euros
R.C.S. Paris 785 750 266
Siret 785 750 266 00062
TVA FR72 785 750 266
Code NAF 4646Z

- Consultez le RCP pour les modalités d'augmentation de posologie, jusqu'à obtention de la dose adéquate.
- Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl.

■ La consommation doit être limitée à **4 doses d'INSTANYL® par jour** (une dose pouvant être égale à 1 ou 2 pulvérisations). Si le patient présente régulièrement plus de 4 accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement opioïde de fond.

■ Tout remplacement d'un autre médicament contenant du fentanyl par INSTANYL® doit donner lieu à une nouvelle titration étant donné que la biodisponibilité entre les médicaments diffère significativement.
■
■ Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes dans les douleurs d'origine cancéreuse.
■ Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'INSTANYL® contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant. Ils doivent également être informés des mesures à prendre en présence de symptômes de surdosage. Par conséquent, les flacons doivent être conservés dans leur emballage extérieur avec ouverture sécurisée et hors de la portée et de la vue des enfants, si possible dans un endroit fermé à clé.

Les présentations commercialisées sont :
INSTANYL 50 µg/dose, flacon de 10 doses : CIP 34009 397 118 7 4
INSTANYL 100 µg/dose, flacon de 10 doses : CIP 34009 397 119 3 5
INSTANYL 200 µg/dose, flacon de 10 doses : CIP 34009 397 120 1 7

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter notre département d'Information Médicale par téléphone au 01 56 61 48 48 ou par mail à infomed.fr@nycomed.com.

NYCOMED met à disposition des documents d'information pour favoriser le bon usage d'INSTANYL® :
- à votre attention : un guide d'utilisation
- à remettre aux patients : un carnet de bord contenant des informations sur l'utilisation et la conservation d'Instanyl®, ainsi qu'un agenda des pics douloureux.

Ces documents peuvent être commandés au numéro suivant : 01 47 04 51 14.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addicto-vigilance (CEIP-Addicto-vigilance) de votre région de rattachement.
Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr) et dans le dictionnaire Vidal®.

En complément, le Résumé des Caractéristiques du Produit INSTANYL® est joint à ce courrier.

Nous comptons sur votre précieuse collaboration pour que l'ensemble de ces mesures permette une utilisation sûre d'INSTANYL®.

En vous remerciant de l'accueil que vous réserverez à cette nouvelle spécialité, nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos meilleures Salutations.

Dr Patrick Loriquet
Directeur Médical

Valérie Laigle
Pharmacien Responsable

Annexe 3 : Les dossiers discutés en commission des stupéfiants et psychotropes – Séance du jeudi 25 avril 2013 – Point d'information – SP – 14/05/2013

Les dossiers discutés en commission des stupéfiants et psychotropes - Séance du jeudi 25 avril 2013- Point d'Information

14/05/2013

SP

La commission des stupéfiants et psychotropes s'est réunie le 25 avril 2013. Les membres ont proposé le classement comme stupéfiant d'une nouvelle drogue de synthèse à laquelle des cas de décès et d'intoxications sont attribués en Europe. Ils ont également proposé des mesures afin de limiter le mésusage des spécialités pharmaceutiques à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux).

Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'une nouvelle substance psycho-active en vue de son classement comme stupéfiant

Plusieurs cas de décès et d'intoxications ont été attribué à cette nouvelle substance psycho-active circulant en Europe en raison notamment de ses effets cardiovasculaires. Elle est déjà sur la liste des stupéfiants ou sous surveillance particulière dans de nombreux pays européens.

Après évaluation de son potentiel d'abus et de dépendance, les membres de la commission ont proposé le classement de cette substance sur la liste des stupéfiants.

Suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux)

Le fentanyl est un antalgique opioïde de palier III indiqué dans le « traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».

Plus de 90% des cas d'effets indésirables issus des réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance, rapportent au moins un mésusage. Ce dernier s'inscrit en particulier dans un contexte d'utilisation hors AMM (traitement de douleurs non cancéreuses de type douleurs rhumatologiques, soins de pansements ou plaies chroniques ou une utilisation après un traitement de fond opioïde non stabilisé). Le mésusage peut aussi être lié à un contexte d'abus et dépendance. Les cas graves surviennent essentiellement lors d'un mésusage.

Comme le Comité technique d'addictovigilance le 28 mars 2013 et le Comité technique de pharmacovigilance le 16 avril 2013, les membres de la commission proposent de modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités pharmaceutiques à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux) pour limiter leur mésusage.

Après la consultation des sociétés savantes, notamment d'algologie et d'oncologie, et des laboratoires titulaires des AMM des spécialités concernées, la commission sera à nouveau saisie sur la nature et les modalités de modification des CPD. La commission souhaite, par ailleurs, une communication rapide de l'ANSM auprès des professionnels de santé, en particulier dentistes et stomatologues, pour leur rappeler l'importance du respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et également les effets indésirables locaux des spécialités à base de fentanyl transmuqueux.

Le dossier « Plan d'actions concernant les benzodiazépines et actions envisagées » a été reporté à une séance ultérieure.

Le compte-rendu des débats sera prochainement publié sur le site internet de l'ANSM de même que la décision finale de l'ANSM.

Annexe 4 : Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications – Point d'information – MED – 25/09/2013

Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information

25/09/2013

Med

Le fentanyl est un antalgique opioïde indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes déjà traités par des morphiniques pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Du fait de leurs risques d'effets indésirables et de mésusage, les spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse à action rapide sont soumises à un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Des données récentes issues du suivi de pharmacovigilance font toujours état d'effets secondaires liés aux opioïdes mais aussi de réactions au niveau du site d'administration (buccal ou nasal). Une augmentation des cas de mésusage est également constatée (utilisations hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus et pharmacodépendance).

En conséquence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) attire l'attention des professionnels de santé sur ces effets indésirables, en particulier les réactions locales et rappelle aux professionnels de santé la nécessité de bien respecter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) lors de la prescription. Elle les met également en garde sur les risques de mésusage liés à ces spécialités.

Présentation du fentanyl à action rapide (transmuqueux)

Antalgique opioïde de palier III, le fentanyl est classé sur la liste des stupéfiants[1]. Utilisé par voie intraveineuse dans le cadre d'une anesthésie générale[2], il est également utilisé pour ses propriétés antalgiques par voie transdermique (patchs de Durogésic) et par voie transmuqueuse (forme à action rapide). Six spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse sont disponibles en France, dont quatre reposent sur une administration buccale (Abstral, Actiq, Breakyl et Effentora) et deux sur une administration nasale (Instanyl et Pecfent).

Les spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse à action rapide sont indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes[3] recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique correspond à une exacerbation transitoire et spontanée d'une douleur chronique d'origine cancéreuse par ailleurs contrôlée par un traitement de fond à posologie stable.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables en déterminant la dose minimale efficace pour chaque patient, il est indispensable que le patient soit étroitement surveillé pendant la période de titration du traitement. Par ailleurs, ces spécialités ne sont pas équivalentes entre elles. En cas de remplacement de l'une par une autre, il est nécessaire de recommencer la procédure de titration.

En tant que stupéfiant, le fentanyl est prescrit pour une durée maximale de 28 jours, avec une délivrance limitée à 7 jours.

L'ANSM met en garde les professionnels de santé sur les effets indésirables et les risques de mésusage du fentanyl transmuqueux

Compte tenu des effets indésirables liés aux opioïdes mais aussi de leurs risques de mésusage, ces cinq spécialités à base de fentanyl transmuqueux sont soumises, depuis leur commercialisation, à un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Un bilan de ce suivi a été présenté en avril 2013 à la Commission des stupéfiants et des psychotropes (CSP) de l'Agence. Les données présentées couvraient une période de 16 mois (du 1er août 2011 au 31 décembre 2012).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient liés à la voie d'administration et étaient plus fréquents que les effets indésirables classiquement observés avec les opioïdes :

- en cas d'administration par voie buccale : douleurs et irritations de la muqueuse buccale, ulcère, détérioration de l'état dentaire (caries, perte de dents partielle voire totale)[4] ;
- en cas d'administration par voie nasale : sensation de gêne nasale, rhinorrhée (écoulement nasal), épistaxis (saignement de nez), perforation de la cloison nasale.

Les effets indésirables généraux et classiquement rapportés sont :

- des effets cardiorespiratoires : dépression respiratoire, dépression circulatoire, hypotension, voire état de choc ;

- des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation ;
- des troubles neurologiques : somnolence, étourdissements, perte de connaissance, convulsions.

Ces effets indésirables généraux et locaux sont déjà mentionnés dans le RCP et listés dans le plan de gestion des risques des spécialités à base de fentanyl transmuqueux. L'ANSM tient toutefois à les rappeler aux professionnels de santé, en particulier les réactions locales dont certaines peuvent être très invalidantes.

L'actualisation des données de suivi a également mis en évidence une augmentation du mésusage importante des spécialités à base de fentanyl transmuqueux.

Les principaux mésusages observés sont une utilisation du fentanyl transmuqueux pour des douleurs non cancéreuses, une utilisation chez des patients ayant un traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant, et une prescription de doses excessives de fentanyl. Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont également été rapportés, en particulier chez des patients n'ayant pas d'indication cancéreuse.

Cette augmentation du mésusage est préoccupante car elle expose des patients à un risque important d'effets indésirables liés au fentanyl.

Si les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de cas d'intoxication pédiatrique, quelques cas ont été rapportés par le réseau de toxicovigilance.

Des cas de décès ont été rapportés et font apparaître des circonstances suspectes notamment des contextes de mésusages ou de contre-indications.

Au vu de ces données, l'ANSM souhaite rappeler aux professionnels de santé la nécessité de prendre en compte ces effets indésirables en particulier les réactions locales et de bien respecter le RCP des spécialités à base de fentanyl par voie transmuqueuse en cas de prescription.

Elle les met également en garde sur les risques de mésusages liés à ces spécialités en augmentation par rapport au précédent bilan de suivi national.

Devant ce constat, les membres de la CSP ont proposé de modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux) pour en limiter le mésusage. Une fois que les sociétés savantes (d'algologie et d'oncologie notamment) ainsi que les laboratoires concernés auront été consultés, la Commission sera à nouveau saisie pour proposer des modifications des CPD à envisager.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit d'autre part être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont les professionnels de santé dépendent.

Lire aussi

- Compte rendu de la séance du 25 avril 2013 de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes : Résultats du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux - 14/05/2013

---

[1] Il s'agit d'un analgésique classé stupéfiant dont les propriétés sont au moins 80 fois plus puissantes que celles de la morphine.
[2] Analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il peut également être administré par voie péridurale, de façon isolée ou en association aux anesthésiques locaux.

[3] La sécurité et l'efficacité du fentanyl chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies ; son utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée.
[4] Les effets dentaires sont particulièrement graves pour la spécialité Actiq selon les dernières données de suivi.

Annexe 5: Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France – Point d'information – MED – 20/02/2019

Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - Point d'Information

20/02/2019

Med

La prévention des risques liés aux antalgiques opioïdes est une préoccupation majeure des autorités de santé. L'Agnce nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) publie un rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes en France, s'inscrivant ainsi dans une démarche de surveillance globale de l'utilisation des médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur.

En 10 ans, la consommation des antalgiques opioïdes a augmenté ; cela s'inscrit dans la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur de part, notamment, des plans ministériels de lutte contre la douleur ayant été mis en place depuis 1998.

En parallèle, l'ANSM observe une augmentation du mésusage, ainsi que des intoxications et des décès liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes, qu'ils soient faibles[1] ou forts[2] . Cependant, la situation n'est pas comparable avec celle observée aux Etats-Unis et au Canada.

L'enjeu pour les autorités sanitaires françaises consiste à sécuriser au mieux l'utilisation des antalgiques opioïdes sans restreindre leur accès aux patients qui en ont besoin.

En France, l'ANSM mène régulièrement des actions visant à contrôler l'encadrement de ces médicaments en termes de conditions de prescription et de délivrance, d'interdiction de publicité auprès du grand public, d'informations à destination des professionnels de santé. Elle surveille attentivement la consommation des antalgiques opioïdes et des risques associés.

Les principaux enseignements du rapport :

- D'après les données de l'assurance maladie, près de 10 millions de français ont eu une prescription d'antalgique opioïde en 2015. En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France est le tramadol puis la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol. Viennent ensuite la morphine, premier antalgique opioïde fort, l'oxycodone, à présent pratiquement autant consommé que la morphine, puis le fentanyl transdermique et transmuqueux à action rapide.
- Entre 2006 et 2017, la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150 %[3] . L'oxycodone est l'antalgique opioïde qui marque l'augmentation la plus importante.
- La consommation globale des opioïdes faibles est restée relativement stable. Le retrait du dextropropoxyphène en 2011 a été accompagné de l'augmentation de la consommation des autres opioïdes faibles et en particulier du tramadol. Il devient l'antalgique opioïde le plus consommé (forts et faibles confondus) avec une augmentation de plus de 68 % entre 2006 et 2017.
- Les opioïdes ont un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur et restent moins consommés que les antalgiques non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS). Cependant, la consommation des antalgiques opioïdes peut s'accompagner de complications graves. Cette problématique touche principalement des patients qui consomment un antalgique opioïde pour soulager une douleur, et qui développent une dépendance primaire à leur traitement, et parfois le détournent de son indication initiale. Ainsi, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167 % entre 2000 et 2017 passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants. Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 146 %, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine.

Lire aussi

- État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques - Rapport (27/02/2019) (4013 ko)
- Use and abuse of opioid analgesics - Situation report - English version (09/05/2019) (4095 ko)

- [1] par exemple le tramadol, la codéine et la poudre d'opium
- [2] par exemple la morphine, l'oxycodone et le fentanyl
- [3] patients ayant eu au moins une prescription dans l'année

Annexe 6: Izalgi® 500mg/25mg, gélule : informations importantes sur le bon usage – Lettre aux professionnels de santé – MED – 08/06/2015

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2015

IZALGI 500 mg/25 mg, gélule : informations importantes sur le bon usage

Information destinée aux médecins généralistes, rhumatologues, gynécologues, internistes, médecins des centres antidouleur et aux pharmaciens

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Abbott Products SAS souhaite vous informer des recommandations importantes visant à assurer le bon usage de la spécialité IZALGI 500 mg/25 mg, gélule associant 500 mg de paracétamol et 25 mg de poudre d'opium par gélule, mise à disposition à partir du 8 juin 2015.

Résumé

- IZALGI 500 mg/25 mg, gélule est indiqué dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls,
- IZALGI 500 mg/25 mg, gélule est inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses et est donc uniquement délivré sur prescription médicale,
- Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 15 ans, compte-tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité,
- La posologie usuelle est de 1 gélule, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 4 gélules par jour,
- Pour éviter tout risque de surdosage en paracétamol (maximum 4 g/jour), il faut prendre en considération les autres médicaments associés à base de paracétamol,
- Un risque de pharmacodépendance existe en raison de la présence de 25 mg de poudre d'opium par gélule.

Informations complémentaires

Pour éviter un risque de **surdosage en paracétamol**, il convient de vérifier l'absence de paracétamol dans la composition **d'autres médicaments associés** et/ou d'attirer l'attention des patients sur ce risque notamment pour les produits pris en **automédication**.
Il est rappelé que la dose totale journalière de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes/jour dans les situations suivantes : poids < 50 kg, jeûne prolongé, sujet âgé, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), alcoolisme chronique, dénutrition chronique.

Compte tenu du **dosage à 25 mg en poudre d'opium par gélule (correspondant à 2,5 mg de morphine par gélule), un risque de pharmacodépendance existe**. En particulier, l'utilisation prolongée et/ou à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance. Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.

Le respect de la posologie, de la durée du traitement et de ces recommandations est important pour éviter tout risque d'erreur et/ou de confusion avec d'autres spécialités contenant du paracétamol et/ou de la poudre d'opium, et ainsi garantir la sécurité des patients traités.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.
Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr

Information médicale

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter notre service d'information médicale au 01 46 25 85 00.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.

Blandine KENNEDY
Pharmacien Responsable

Dr Roger LESAUNIER
Directeur Médical

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr

Annexe 7 : Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III – Point d'information – MED – 30/10/2014

Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III - Point d'information

30/10/2014

Med

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite rappeler aux prescripteurs que l'oxycodone est un antalgique de palier III, comme le sont la morphine et le fentanyl, et qu'elle présente, à ce titre, un risque d'abus et de pharmacodépendance similaire. Par conséquent, son utilisation doit être réservée aux traitements des seules douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Les spécialités pharmaceutiques à base d'oxycodone sont disponibles en France depuis 2002 sous formes de comprimé[1] , de solution buvable[2] et de solution injectable[3] .

Ces spécialités sont indiquées dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

Comme le sont la morphine et le fentanyl, l'oxycodone est un antalgique opioïde de palier 3 selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et est inscrite sur la liste des stupéfiants : elle doit être prescrite sur ordonnance sécurisée et sa prescription et sa délivrance sont limitées à 28 jours.

En raison des propriétés pharmacologiques de l'oxycodone et de l'ampleur des problèmes d'abus et d'usage détourné constatés aux Etats-Unis, ces médicaments font l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance (CEIP[4]).

Le dernier bilan portant sur la période de 2008 à juin 2013 a mis en évidence une augmentation de la consommation en France des spécialités à base d'oxycodone, en particulier depuis 2008-2009, qui est cohérente avec l'amélioration de la prise en charge de la douleur.

Cette augmentation d'exposition s'accompagne, dans une moindre mesure, de l'augmentation de la notification de cas d'abus et de pharmacodépendance qui font suite majoritairement à un traitement de la douleur par l'oxycodone. Le nombre de cas rapportés de nomadisme médical ou d'injection reste faible.

Le suivi d'addictovigilance montre que l'usage détourné d'oxycodone est limité en France en raison de l'encadrement de ses conditions de prescription et de délivrance sans que l'accès au traitement soit réduit.

L'ANSM rappelle ainsi que l'oxycodone est un antalgique opioïde de palier 3, comme le sont la morphine et le fentanyl, et qu'elle présente, à ce titre, un risque d'abus et de pharmacodépendance similaire. Ce risque doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement, et nécessite une surveillance étroite pendant le traitement.

L'usage des médicaments contenant de l'oxycodone doit ainsi être réservé aux traitements des seules douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Il est également rappelé que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être déclaré à un centre régional de pharmacovigilance (CRPV), ainsi que les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à un centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Les coordonnées des centres sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ou dans le dictionnaire Vidal®.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM

[1] - Oxycontin® comprimé pelliculé à libération prolongée à des dosages allant de 5 mg à 120 mg - Oxynorm®, gélule, de 5 mg à 20 mg - Oxynormoro®, comprimé orodispersible, de 5 mg à 20 mg

[2] - Oxynorm®, 10 mg/ml

[3] - Oxynorm®, solution injectable 10 mg et 50 mg

[4] - Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

Annexe 8 : : Informations sur le bon usage du Subutex® - Lettre aux professionnels de santé – MED – 22/07/2003

Informations sur le bon usage du SUBUTEX®

22/07/2003

Med

Madame, Monsieur, Cher(e) Confrère,

La mise sur le marché du SUBUTEX® (buprénorphine) en 1996, dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, a permis de diminuer de façon notable le nombre de décès par overdose, tout en réduisant la consommation de l'héroïne et d'améliorer l'insertion professionnelle, les conditions de vie et l'accès aux soins des toxicomanes.

Tout ceci n'aurait pu avoir lieu sans l'implication des professionnels de santé dans la prise en charge au long cours de cette population particulière et sans le développement des réseaux.

Le SUBUTEX® a connu une croissance rapide et soutenue des ventes depuis 1996. Environ 80 000 patients sont actuellement traités par ce médicament.

Cependant, sa large utilisation est à l'origine de la survenue d'effets indésirables graves (cas d'atteinte hépatique et de dépression respiratoire), d'abus et d'usage détourné (injection intraveineuse, association de substances psychoactives, trafic de revente) :

- L'injection intraveineuse du SUBUTEX® concerne dans certaines études, jusqu'à 30% des consommateurs selon le mode de prise en charge. Outre le risque de contamination virale, cette pratique d'administration majore le risque de dépression respiratoire et de surdosage, notamment lorsqu'elle est associée à la consommation de benzodiazépines ou d'alcool. Par ailleurs, la présence de certains excipients dans la forme comprimé du SUBUTEX® est responsable de complications locales (abcès, phlegmons, nécroses, thromboses veineuses) ou systémiques (candidoses), parfois sévères.
- L'association du SUBUTEX® avec d'autres produits psychoactifs, notamment l'alcool et les benzodiazépines, concerne jusqu'à 40% des patients selon le mode de prise en charge. Elle majore les risques de surdosage et la survenue de dépressions respiratoires.
- Des atteintes hépatiques de type cytolytique (1 cas pour 3150 patients), d'évolution le plus souvent favorable, ont été observées avec le SUBUTEX® dans les conditions normales d'utilisation. Toutefois, elles peuvent être sévères, en cas de non respect des recommandations préconisées par l'AMM et conduire au décès.
- Un circuit parallèle du médicament avec, notamment, un phénomène de trafic de rue, de revente ou de troc, a été confirmé par des rapports de police, des enquêtes sur le terrain et des observations de professionnels de santé.

Aussi, compte tenu du nombre croissant de patients sous SUBUTEX® et des risques sanitaires liés à son mésusage et à son abus, l'Afssaps souhaite rappeler les recommandations rédigées en 1997, conjointement par la Direction Générale de la Santé et les Conseil nationaux des Ordres des médecins et des pharmaciens :

1. assurer un suivi régulier des patients, adapter la durée de prescription du SUBUTEX® en fonction de l'état du patient et éviter les associations de médicaments non justifiées.
2. rechercher avec le patient la dose qui évite l'apparition du syndrome de manque d'héroïne.
3. proposer, en collaboration avec le pharmacien, une dispensation fractionnée, voire quotidienne à l'officine, en particulier en début de traitement.
4. informer les patients du danger de l'association de benzodiazépines et/ou d'alcool avec le SUBUTEX®.
5. proposer une prise en charge globale des polytoxicomanies.
6. prendre conscience du risque d'usage détourné et/ou abusif. Le médecin doit communiquer avec le patient sur la pratique de l'injection intraveineuse et de ses risques potentiels.
7. proposer aux patients un soutien psychologique associé à une prise en charge sociale.
8. orienter le patient vers des services spécialisés pour traiter les pathologies associées (VIH, VHC, troubles psychiatriques, etc.). Une étroite collaboration dans le cadre d'un réseau multidisciplinaire est indispensable pour garantir la qualité du suivi.

Ces huit recommandations sont déjà prises en compte dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du SUBUTEX®.

De plus, afin de limiter l'usage détourné de ce médicament, l'Afssaps recommande de :

- contacter, avec l'accord du patient, un pharmacien référent et préciser son nom sur l'ordonnance sécurisée. Lorsque le médecin n'a pas déterminé de pharmacien référent, le pharmacien prendra

contact avec le prescripteur et en informera le patient.
- contacter le médecin-conseil de la sécurité sociale lorsque le patient bénéficie de soins continus d'une durée supérieure à 6 mois. Un examen sera alors réalisé conjointement par les deux médecins afin de rédiger un protocole thérapeutique, que le patient devra suivre sous peine de ne plus bénéficier, partiellement ou totalement, des prestations de la sécurité sociale. (article L.324-1 du code de la sécurité sociale).

La politique de substitution est aujourd'hui reconnue. Néanmoins, sa réussite est conditionnée par l'engagement de l'ensemble des professionnels de santé au respect de ces recommandations.

Je vous remercie de nous accompagner dans cette démarche visant à garantir la qualité de la prise en charge du patient toxicomane et vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Annexe 9 : Buprénorphine Arrow® : mise à disposition et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED – 03/04/2006

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), les laboratoires Arrow souhaitent vous informer de la mise à disposition, auprès du corps médical, de Buprénorphine arrow®, médicament générique de la spécialité Subutex®, à partir du 30 mars 2006.

Les spécialités Buprénorphine arrow® se présentent sous forme de comprimés sublinguaux et sont disponibles aux dosages suivants :
• Buprénorphine arrow® 0,4 mg, comprimé sublingual, boîte de 7 - AMM : 371 569 -1
• Buprénorphine arrow® 2 mg, comprimé sublingual, boîte de 7 - AMM : 371627 -1
• Buprénorphine arrow® 8mg, comprimé sublingual, boîte de 7 – AMM : 371 572 -2

Les indications sont identiques à celles de Subutex®, à savoir : le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

Les conditions de prescription et de délivrance sont identiques à celles de la spécialité Subutex® :

• Liste I.

• Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance sécurisée), limitée à 28 jours.

• Délivrance fractionnée de 7 jours.

Compte tenu du nombre important de patients traités par la buprénorphine, des risques sanitaires liés à son abus et à son mésusage (injection intra-veineuse, association de substances psychoactives, trafic de revente), et des risques de survenue d'effets indésirables graves (cas d'atteintes hépatiques et de dépression respiratoire), nous attirons votre attention sur les principales recommandations adressées à l'ensemble des professionnels de santé pour le bon usage de la buprénorphine qui sont :

1. de rechercher avec le patient la dose minimale évitant l'apparition du syndrome de manque d'héroïne ;
2. d'organiser, en collaboration avec le pharmacien, une dispensation fractionnée, voire quotidienne à l'officine, en particulier en début de traitement ;
3. de prévenir les patients que la voie **sublinguale**, en une seule prise par jour, constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Outre le risque de contamination virale, le mésusage de la buprénorphine par voie intra-veineuse majore le risque de dépression respiratoire, de surdosage et est responsable de complications locales et systémiques ;
4. d'assurer un suivi régulier des patients, d'adapter la durée de prescription de la buprénorphine en fonction de l'état du patient et d'éviter les associations médicamenteuses non justifiées. Il est notamment important de revoir le patient une à plusieurs fois par semaine en début de traitement et en cas de difficultés ;
5. d'informer le patient du danger de l'association de benzodiazépines et/ou d'alcool avec la buprénorphine, qui majore le risque d'effets indésirables, en particulier la survenue de dépressions respiratoires (cf. RCP joint) ;

6. d'orienter le patient vers des services spécialisés pour traiter d'éventuelles pathologies associées (VIH, VHC, troubles psychiatriques, etc.). Une étroite collaboration dans le cadre d'un réseau multidisciplinaire est indispensable pour garantir la qualité du suivi ;
7. d'assurer aux patients un soutien psychologique associé à une prise en charge sociale ;
8. de proposer une prise en charge des toxicomanies associées.

De plus, afin d'éviter l'usage détourné de ce médicament, l'Afssaps recommande de :

• contacter, avec l'accord du patient, un pharmacien référent et de préciser son nom sur l'ordonnance sécurisée. Lorsque le médecin n'a pas déterminé de pharmacien référent, le pharmacien prendra contact avec le prescripteur et en informera le patient ;

• contacter le médecin-conseil de la sécurité sociale lorsque le patient bénéficie de soins continus d'une durée supérieure à 6 mois. Un examen sera alors réalisé conjointement par les deux médecins afin de rédiger un protocole thérapeutique, que le patient devra suivre au risque de ne plus bénéficier, partiellement ou totalement, des prestations de la sécurité sociale relatives à ce traitement (article L.324-1 du code de la sécurité sociale).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr et dans le fascicule du dictionnaire Vidal® intitulé « Informations pratiques ».

D'avance, nous comptons sur votre précieuse collaboration pour que l'ensemble de ces mesures permette une utilisation sûre de Buprénorphine arrow®.

Pour toute information complémentaire ou pour toute question relative à la pharmacovigilance de Buprénorphine arrow®, vous pouvez contacter notre Département Pharmacovigilance et Direction Médicale :

Tél : 04 72 72 60 75
Fax : 04 72 72 60 70
e-Mail : contact@arrow-tso.com

En vous remerciant de l'accueil que vous réserverez à cette nouvelle spécialité, nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos salutations confraternelles.

Dr Sophie RICHARD
Direction Médicale

Thierry Coquel
Pharmacien responsable

Annexe 10 : Buprénorphine Merck® : Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – MED – 30/04/2007

Lyon, le 24 avril 2007

BUPRENORPHINE MERCK® :
Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), les laboratoires Merck Génériques souhaitent vous informer de la mise à disposition de la Buprénorphine Merck®, médicament générique de la spécialité Subutex®, à partir du 24 avril 2007.
Les spécialités Buprénorphine Merck® se présentent sous forme de comprimés sublinguaux et sont disponibles aux dosages suivants : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg. Les indications sont identiques à celles de Subutex®, à savoir : le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

Les conditions de prescription et de délivrance sont identiques à celles de la spécialité Subutex® : . Liste I.
. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance sécurisée), limitée à 28 jours.
. Délivrance fractionnée de 7 jours.

Compte tenu du nombre important de patients traités par la buprénorphine, des risques sanitaires liés à son abus et à son mésusage (injection intraveineuse, association de substances psychoactives, trafic de revente), et des risques de survenue d'effets indésirables graves (cas d'atteintes hépatiques et de dépression respiratoire), un plan de gestion des risques, disponible sur le site de l'Afssaps, www.afssaps.sante.fr, rubrique « Sécurité sanitaire et vigilances », a été mis en place pour ce médicament, à la demande des autorités sanitaires.

Nous vous rappelons les principales recommandations pour le bon usage de la buprénorphine qui sont :

1. de rechercher avec le patient la dose minimale évitant l'apparition du syndrome de manque d'héroïne ;
2. d'organiser, en collaboration avec le pharmacien, une dispensation fractionnée, voire quotidienne à l'officine, en particulier en début de traitement ;
3. de prévenir les patients que la voie **sublinguale**, en une seule prise par jour, constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Outre le risque de contamination virale, le mésusage de la buprénorphine par voie

intraveineuse majore le risque de dépression respiratoire, de surdosage et est responsable de complications locales et systémiques ;

4. d'assurer un suivi régulier des patients, d'adapter la durée de prescription de la buprénorphine en fonction de l'état du patient et d'éviter les associations médicamenteuses non justifiées. Il est notamment important de revoir le patient une à plusieurs fois par semaine en début de traitement et, à tout moment, en cas de difficultés ;
5. d'informer le patient du danger de l'association de benzodiazépines et/ou d'alcool avec la buprénorphine, qui majore le risque d'effets indésirables, en particulier la survenue de dépressions respiratoires (cf. RCP joint) ;
6. d'orienter le patient vers des services spécialisés pour traiter d'éventuelles pathologies associées (VIH, VHC, troubles psychiatriques, etc.). Une étroite collaboration dans le cadre d'un réseau multidisciplinaire est indispensable pour garantir la qualité du suivi ;
7. d'assurer aux patients un soutien psychologique associé à une prise en charge sociale ;
8. de proposer une prise en charge des toxicomanies associées.

De plus, afin d'éviter l'usage détourné de ce médicament, il est recommandé au prescripteur de déterminer, avec l'accord du patient, un pharmacien référent, de le contacter et de préciser son nom sur l'ordonnance sécurisée. Lorsque le médecin n'a pas déterminé de pharmacien référent, le pharmacien, après en avoir informé le patient, prendra contact avec le prescripteur.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr et dans le fascicule du dictionnaire Vidal® intitulé « Informations pratiques ».

D'avance, nous comptons sur votre précieuse collaboration pour que l'ensemble de ces mesures permette une utilisation sûre de la Buprénorphine Merck®.

Pour toute information complémentaire ou pour toute question relative à la pharmacovigilance de la Buprénorphine Merck®, vous pouvez contacter notre Département Pharmacovigilance et Information Médicale :

Tél : 04 37 53 20 56
Fax : 04 37 53 20 53
E-Mail : PV-Generiques-France@merckgeneriques.fr

En vous remerciant de l'accueil que vous réserverez à cette nouvelle spécialité, nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos salutations confraternelles.

Anne YVON
Pharmacien Responsable

Dr Hélène GABRIELLE
Pharmacovigilance
Information Médicale

Annexe 11 : Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments – Communiqué de presse – MED – 11/04/2008

Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments

11/04/2008

Med

Pour renforcer la lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments, le Directeur général de la santé et le Directeur de la sécurité sociale viennent de faire publier le 8 avril l'arrêté du 1er avril 2008 pris en application de l'article 162-4-2 du code de la sécurité sociale. Cet arrêté fixe, après avis du directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), la liste des médicaments dont la prise en charge sera subordonnée à deux conditions : d'une part, l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance ; d'autre part, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient.

La parution de cet arrêté était indispensable à la mise en œuvre effective de l'article L 162-4-2 du code de la sécurité sociale (CSS), qui renforce l'encadrement de la prescription et de la délivrance de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'usage abusif, notamment par de nouvelles conditions pour la prise en charge par l'assurance maladie.

Cette disposition répond à un double objectif d'amélioration du bon usage du médicament, de la qualité des soins et de réduction des coûts, en renforçant notamment le lien entre le médecin et le pharmacien.

Le choix des médicaments concernés a fait l'objet d'une large concertation, notamment au sein d'instances réunissant des professionnels et des représentants d'associations (commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de l'Afssaps, commission addictions du ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative).

Sont ainsi concernées l'ensemble des spécialités contenant les substances suivantes : buprénorphine haut dosage[1], flunitrazépam, méthadone et méthylphénidate.

Pour prétendre à la prise en charge par l'assurance maladie de ces médicaments, le patient devra désormais indiquer obligatoirement à son médecin le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance. Le médecin devra quant à lui, mentionner ce nom sur la prescription qui devra être exécutée par le pharmacien ainsi désigné.

Pour ces mêmes médicaments, si les services du contrôle médical de l'assurance maladie constatent un usage abusif ou un mésusage (sur la base de critères intégrant notamment les quantités prescrites et le nombre de prescripteurs), la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie (article L.324-1 du code de la sécurité sociale). Ce protocole devra être signé par le patient.

L'arrêté prévoit, en outre, l'établissement systématique d'un tel protocole pour tout traitement par méthadone sous forme de gélule et ce, dès son initiation. En effet, la mise sur le marché de cette nouvelle galénique pourrait conduire à une augmentation des cas d'abus et de mésusage de la méthadone, entraînant des risques sanitaires plus importants. L'obligation d'établir un tel protocole est une des mesures de précaution qui ont été jugées nécessaires au stade de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

[1] Définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise

Bureau de presse - Tél. 01 55 87 30 33/30 22 - presse@afssaps.sante.fr

Annexe 12 : Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage de la Buprénorphine Biogaran®, de la Buprénorphine Sandoz® et de la Buprénorphine Téva® - Lettre aux professionnels de santé – MED – 25/01/2010

Paris, le 11 janvier 2009

BUPRENORPHINE BIOGARAN
BUPRENORPHINE SANDOZ
BUPRENORPHINE TEVA
Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), les laboratoires BIOGARAN, SANDOZ et TEVA SANTE, souhaitent vous informer de la mise à disposition des spécialités suivantes :

- BUPRENORPHINE BIOGARAN
- BUPRENORPHINE SANDOZ
- BUPRENORPHINE TEVA

courant janvier 2010.

Ces spécialités se présentent sous forme de comprimés sublinguaux et sont disponibles aux dosages suivants : 0,4 mg, 2 mg, et 8 mg. Les laboratoires SANDOZ et TEVA SANTE mettront également à disposition les dosages 1 mg, 4 mg et 6 mg courant mars 2010

Les indications sont identiques à celles de Subutex®, à savoir : le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

Les conditions de prescription et de délivrance sont identiques à celles de la spécialité Subutex® :

. Liste I.
. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance sécurisée), limitée à 28 jours.
. Délivrance fractionnée de 7 jours.

De plus, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance le nom de la pharmacie choisie par le patient pour assurer la délivrance (Arrêté du 1er avril 2008). Il est recommandé au prescripteur de contacter le pharmacien choisi pour l'en informer et organiser la prise en charge du patient.

Par ailleurs, compte tenu du nombre important de patients traités par la buprénorphine, des risques sanitaires liés à son abus et à son mésusage (injection intraveineuse, association de substances psychoactives, trafic), et des risques de survenue d'effets indésirables graves (cas d'atteintes hépatiques et de dépression respiratoire), un plan de gestion des risques, disponible sur le site de l'Afssaps, www.afssaps.fr, rubrique « Activités », a été mis en place, à la demande des autorités sanitaires, pour les médicaments contenant de la buprénorphine.

Nous vous rappelons les principales recommandations pour le bon usage de la buprénorphine qui sont :

1. de rechercher avec le patient la dose minimale évitant l'apparition du syndrome de manque d'héroïne ;
2. d'organiser, en collaboration avec le pharmacien, une dispensation fractionnée, voire quotidienne à l'officine, en particulier en début de traitement ;
3. de prévenir les patients que la voie **sublinguale**, en une seule prise par jour, constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Outre le risque de contamination virale, le mésusage de la buprénorphine par voie intraveineuse majore le risque de dépression respiratoire, de surdosage et est responsable de complications locales et systémiques ;
4. d'assurer un suivi régulier des patients, d'adapter la durée de prescription de la buprénorphine en fonction de l'état du patient et d'éviter les associations médicamenteuses non justifiées. Il est notamment important de revoir le patient une à plusieurs fois par semaine en début de traitement et, à tout moment, en cas de difficultés ;
5. d'informer le patient du danger de l'association de benzodiazépines et/ou d'alcool avec la buprénorphine, qui majore le risque d'effets indésirables, en particulier la survenue de dépressions respiratoires (cf. RCP disponibles sur le site de l'Afssaps, www.afssaps.fr, rubrique « Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques ») ;
6. d'orienter le patient vers des services spécialisés pour traiter d'éventuelles pathologies associées (VIH, VHC, troubles psychiatriques, etc.). Une étroite collaboration dans le cadre d'un réseau multidisciplinaire est indispensable pour garantir la qualité du suivi ;
7. d'assurer aux patients un soutien psychologique associé à une prise en charge sociale ;
8. de proposer une prise en charge des polyconsommations s'il y a lieu

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr et dans le dictionnaire Vidal®.

D'avance, nous comptons sur votre précieuse collaboration pour que l'ensemble de ces mesures permette une utilisation sûre de la buprénorphine.

Pour toute information complémentaire ou pour toute question relative à ces spécialités, vous pouvez contacter respectivement le Département Pharmacovigilance et Information Médicale du laboratoire concerné :

	Pharmacovigilance et Information médicale		
	BUPRENORPHINE BIOGARAN	BUPRENORPHINE SANDOZ	BUPRENORPHINE TEVA
Tél	0 811 907 917	0 800 455 799	0 800 51 34 11
Fax	01 55 72 41 97		01 55 91 78 71

En vous remerciant de l'accueil que vous réserverez à ces nouvelles spécialités, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Emmanuel Le Doeuff Pharmacien Responsable Biogaran	Clotilde Clément Pharmacien Responsable Sandoz	Virginie Collas-Aubert Pharmacien Responsable Teva Sante

Annexe 13 : Traitement substitutif aux opiacés - Mise au point sur le bon usage de la Buprénorphine Haut Dosage - Communiqué de presse – MED – 14/10/2011

REPUBLIQUE FRANÇAISE

14 octobre 2011

Communiqué de presse

Traitement substitutif aux opiacés
L'Afssaps diffuse une mise au point sur le bon usage de la Buprénorphine Haut Dosage

La buprénorphine haut dosage (BHD) a été mise sur le marché en 1996 pour le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés, quelques mois après la méthadone. La mise à disposition de ce traitement a montré des résultats incontestables en termes de santé publique objectivés par une diminution des overdoses et des transmissions virales. Néanmoins, les mésusages, l'usage détourné et le trafic des spécialités à base de buprénorphine ont conduit l'Afssaps à mettre en place un suivi renforcé. Afin de poursuivre la mise à disposition de ces médicaments dans les meilleurs conditions, l'Afssaps diffuse une mise au point destinée aux professionnels de santé pour les aider dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés et de rappeler le bon usage de la buprénorphine haut dosage.

En France en 2009, environ 130 000 personnes ont bénéficié du remboursement d'un traitement de substitution aux opiacés, dont 80% avec la buprénorphine haut dosage (BHD)[1].
La mise à disposition des traitements de substitution de la dépendance aux opiacés en France en 1996 a rapidement montré une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes ainsi qu'une réduction des transmissions virales quand ces traitements étaient pris correctement. Cependant dès 2003, l'Afssaps avait identifié certaines utilisations problématiques et hors AMM comme l'usage toxicomaniaque avec des risques de primo dépendance, le recours à une autre voie que la voie sublinguale (intraveineuse, intramusculaire, « sniff » ou voie fumée) qui avaient comme conséquences des atteintes hépatiques, des candidoses, des problèmes d'atteinte vasculaire et des risques de dépression respiratoire, le nomadisme médical et le trafic.
Malgré la mise en place en 2006, d'un plan de gestion des risques pour la buprénorphine et ses génériques comprenant notamment un plan de surveillance renforcé d'addictovigilance et de pharmacovigilance, certains mésusages persistent.

Afin de continuer à mettre à disposition ces médicaments dans les meilleures conditions, l'Afssaps a élaboré une mise au point destinée aux professionnels de santé sur l' « *Initiation et le suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage* ». Cette mise au point, destinée plus particulièrement aux médecins généralistes, a pour but de les aider dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés et de rappeler le bon usage de la buprénorphine haut dosage.

Introduite pas une liste de « messages clés », la mise au point rappelle notamment les étapes de l'initiation du traitement, les modalités de son suivi, les situations nécessitant une prise en charge particulière comme la prise en charge de la douleur, des co-addictions, la grossesse. Cette mise au point recommande notamment un suivi très rapproché des patients le premier mois de traitement avec une prescription hebdomadaire et le recours à un spécialiste en addictologie quand les posologies journalières sont élevées ou en cas de difficultés pour obtenir une stabilisation du traitement. La mise au point précise également que le pharmacien est un acteur majeur de la prise en charge du patient sous BHD.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance-CRPV et tout cas grave de pharmacodépendance et d'abus doit être déclaré aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP). (Coordonnées disponibles sur www.afssaps.fr).

Contacts presse : *presse@afssaps.sante.fr* – Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Magali Rodde - 01 55 87 30 22

[1] Données CNAMTS

Annexe 14 : Mise à disposition de la spécialité Buprénorphine EG® et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé – SP – 29/01/2014

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

EG LABO
Laboratoires EuroGenerics

Lettre aux professionnels de santé

Le 16 Janvier 2014

Mise à disposition de la spécialité Buprénorphine EG et informations importantes sur le bon usage

Information destinée aux médecins généralistes, psychiatres, médecins de CSAPA et ECIMUD, médecins de service de médecine interne et de maladies infectieuses, pharmaciens titulaires d'officine et pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), EG LABO, laboratoires EUROGENERICS, souhaite vous informer de la mise à disposition de BUPRENORPHINE EG, médicament générique de la spécialité SUBUTEX®.

Cette spécialité se présente sous forme de comprimés sublinguaux et est disponible aux 3 dosages suivants : 0,4 mg, 2 mg, et 8 mg.

Indications

Les indications sont identiques à celles de SUBUTEX®, à savoir : le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

Conditions de prescription et de délivrance

Les conditions de prescription et de délivrance sont identiques à celles de la spécialité SUBUTEX® :

- Liste I.
- Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance sécurisée), limitée à 28 jours.
- Délivrance fractionnée de 7 jours.

De plus, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance le nom de la pharmacie choisie par le patient pour assurer la délivrance (Arrêté du 1er avril 2008). Il est recommandé au prescripteur de contacter le pharmacien choisi pour l'en informer et organiser la prise en charge du patient.

Par ailleurs, compte tenu du nombre important de patients traités par la buprénorphine, des risques sanitaires liés à son abus et à son mésusage (injection intraveineuse, association de substances psychoactives, trafic), et des risques de survenue d'effets indésirables graves (cas d'atteintes hépatiques et de dépression respiratoire), un plan de gestion des risques, disponible sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique « Activités », a été mis en place, à la demande des autorités sanitaires, pour les médicaments contenant de la buprénorphine.

Nous vous rappelons les principales recommandations émises par l'ANSM en octobre 2011 pour le bon usage de la buprénorphine qui sont :

- **La BHD ne doit pas être utilisée dans le traitement des dépendances à des produits non opiacés** (cocaïne, cannabis, alcool,…) mais, elle peut être utilisée dans le cas de co-addiction incluant un opiacé.
- **La voie sublinguale** constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Les comprimés ne doivent pas être avalés. Il est nécessaire d'attendre leur dissolution complète sous la langue.
- En dehors de la phase d'initiation, le traitement par BHD sera pris **quotidiennement en une seule fois à heure fixe**. Les comprimés ne sont pas sécables.

- Dans l'intérêt du patient, celui-ci doit avoir un seul prescripteur et un seul dispensateur pour son traitement de substitution.
- Afin de ne pas engager un patient naïf aux opiacés dans ce traitement et d'objectiver la réalité avec la consommation antérieure d'opiacés, il peut être utile d'effectuer, en accord avec le patient et avant l'instauration du traitement de substitution aux opiacés (TSO), **une recherche urinaire de produits opiacés** (morphine, héroïne, opium, codéine, pholcodine, buprénorphine et méthadone).
- **La posologie de stabilisation** est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés (*craving*). Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour ; elle est atteinte en une à deux semaines.
- **La posologie maximale recommandée** dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.
- Une réévaluation de la prise en charge du patient (traitement des comorbidités, changement de la molécule, etc.) est nécessaire dans les situations suivantes : absence de stabilisation à la posologie maximale de 16 mg, mauvais usage, comorbidité psychiatrique ou difficultés sociales. **En cas de difficultés pour obtenir une stabilisation ou en cas de période de crise avec déstabilisation**, il est recommandé au médecin généraliste de rapprocher les consultations et les prescriptions. Il pourra éventuellement: **solliciter l'avis d'un addictologue**, contacter les réseaux de santé ou de prévention en Addictologie (CSAPA) ou une consultation hospitalière.
- Pour être efficace, ce traitement doit s'inscrire dans le long terme. De manière habituelle, un traitement de substitution se poursuit pendant plusieurs années. Quand l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être réalisée avec précaution.
- La prescription est faite sur **ordonnance "sécurisée". Pendant le 1er mois de traitement**, il est recommandé de **prescrire** pour une **durée maximale de 7 jours**. Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre **28 jours** au vu de l'observance et de l'absence de signe de mésusage.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr et dans le dictionnaire Vidal.

D'avance, nous comptons sur votre précieuse collaboration pour que l'ensemble de ces mesures permette une utilisation sûre de la BUPRENORPHINE EG.

Information médicale

Pour toute information complémentaire ou pour toute question relative à ces spécialités, vous pouvez contacter le Département Pharmacovigilance et Information Médicale:

Tél : 01 46 94 86 96 / Fax : 01 47 61 98 67

Email : contact@eglabo.fr

En vous remerciant de l'accueil que vous réserverez à ces nouvelles spécialités, nous vous prions d'agréer, cher Confère, l'expression de nos salutations distinguées.

Yves Douguet
Pharmacien Responsable

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr

Annexe 15 : Buprénorphine et Méthadone : La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès– Communiqué de presse – MED – 11/04/2008

Buprénorphine et méthadone : La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès - Communiqué

21/06/2018

SP

La méthadone (Méthadone AP-HP) et la buprénorphine haut dosage (Subutex et génériques, Suboxone) ont été mises sur le marché en France en 1995 et 1996, dans le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes.

En 2015, environ 160 000 personnes ont bénéficié en France d'un traitement de substitution aux opioïdes (TSO). La buprénorphine haut dosage est utilisée par environ 65 % d'entre eux (données de l'Assurance maladie).

La mise à disposition de ces traitements, plus large pour la buprénorphine haut dosage, a rapidement montré des résultats positifs incontestables sur les conditions de vie des usagers d'opioïdes.

Ils ont notamment permis de diminuer la mortalité par overdose, d'améliorer l'accès aux soins ainsi que de réduire la transmission du VIH et du virus de l'hépatite C.

Le mésusage de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone est un phénomène connu[1] qui a conduit les autorités de santé à mettre en place diverses mesures pour en réduire les risques. Ces mesures comprennent notamment des conditions de prescription et de délivrance particulières et un suivi continu en addictovigilance.

En effet, l'usage détourné de ces médicaments (trafic ou revente hors prescription), l'administration détournée par voie intraveineuse, nasale ou fumée, ou la consommation en association avec des substances psychoactives présentent des risques réels et parfois mortels.

C'est le cas en particulier pour la méthadone, dont la prise chez des personnes dépendantes ou non dépendantes aux opioïdes peut provoquer des overdoses parfois mortelles. L'incidence des décès est ainsi nettement plus élevée avec la méthadone que la buprénorphine haut dosage[2] .

Le mésusage des TSO, qui diminue la sécurité d'utilisation de ces médicaments, ne remet pas en cause leur efficacité lorsqu'ils sont pris correctement.

Pour faire face à ces risques de mésusage, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a souhaité organiser le 21 juin une journée d'échange avec les principaux acteurs de l'addiction, afin de présenter dans quelques mois un plan de réduction du nombre d'overdoses aux TSO et ainsi assurer le maintien d'un accès suffisamment large à ces médicaments essentiels dans la prise en charge de l'addiction aux opioïdes, dont l'héroïne.

Cette journée est retransmise **en direct sur la chaine Dailymotion de l'ANSM.**

Contacts presse

presse@ansm.sante.fr
Alessandro Evola – 01 55 87 30 66 / David Martinez – 01 55 87 30 33

[1] Etude U.TOPIA sur les données relatives au mésusage des TSO (2009-2015)

[2] Etude DRAMES 2016

Annexe 16 : Mise sur le marché de Méthadone AP-HP® gélule (gélule à 1 mg – 5 mg – 10 mg – 20 mg – 40 mg, boîtes de 7 gélules), – Informations importantes garantissant son bon usage et sa sécurité d'emploi Lettre aux professionnels de santé – MED – 14/04/2008

Avril 2008

Lettre d'information aux médecins prescripteurs et pharmaciens

Objet : Mise sur le marché de Méthadone AP-HP® gélule (gélule à 1 mg – 5 mg – 10 mg – 20 mg – 40 mg, boîtes de 7 gélules), – Informations importantes garantissant son bon usage et sa sécurité d'emploi

Madame, Monsieur, cher confrère,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), les Laboratoires Bouchara-Recordati vous informent de la mise à disposition de chlorhydrate de méthadone sous forme de gélules dosées à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg indiquées dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Cette gamme « gélules » vient en complément de la gamme existante, Méthadone Chlorhydrate AP-HP®, sirop.

Les gélules de méthadone sont réservées aux patients préalablement traités par le sirop de méthadone. **La forme sirop reste la forme utilisée lors de l'instauration du traitement.** Seuls les patients stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives, pourront bénéficier d'un passage à la gélule. **Dans tous les cas, le passage à la gélule ne pourra se faire qu'à l'issue d'une période d'au moins un an de traitement par le sirop de méthadone.**
En cas de mésusage de la gélule (tentative d'injection, usages illicites), le médecin devra obligatoirement arrêter le traitement par la gélule et prescrire à nouveau au patient la méthadone sous forme sirop ou envisager un autre traitement.

Le cadre de prescription et de délivrance de la gélule, tel que défini ci-dessous, a pour objectif de limiter le risque de mésusage de cette forme de méthadone et, notamment, la prise du médicament par des patients peu ou non dépendants aux opiacés, pour lesquels le risque d'overdose mortelle est réel.
Ce cadre de prescription a également pour objectif d'éviter que les gélules de méthadone ne soient prescrites à des patients qui ont des pratiques d'injection.

Statut réglementaire	▪ Stupéfiant
Patients concernés	▪ Patients traités depuis au moins un an par le sirop de méthadone et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives
Primo-prescription	▪ En toutes lettres sur ordonnance sécurisée ▪ Prescription initiale semestrielle réservée aux CSST (CSAPA)[1] ou services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes ▪ Mention sur l'ordonnance, en accord avec le patient, du nom du médecin traitant et du nom du pharmacien ▪ Pour une durée maximale limitée à 14 jours ▪ Analyse urinaire à l'instauration du traitement et à l'occasion de chaque renouvellement semestriel de la primo-prescription
Renouvellement de prescription	▪ Par le médecin traitant ▪ En toutes lettres sur ordonnance sécurisée ▪ Pour une durée maximale limitée à 14 jours
Délivrance	▪ En pharmacie d'officine ▪ Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance « délivrance en une seule fois » ▪ Sur présentation de la primo-prescription et de la prescription de renouvellement lors du premier renouvellement

[1] *Décret n°2008-87 du 24 janvier 2008 relatif au fonctionnement et au financement des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie*

Nous vous rappelons qu'un médecin de ville ne peut, en aucun cas, initier un traitement par la méthadone, sirop ou gélule. L'initiation d'un traitement par méthadone doit faire l'objet d'une primo-prescription par un médecin exerçant en CSST (Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes, nouvellement CSAPA) ou dans un service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes, auquel le médecin traitant aura adressé son patient en accord avec ce dernier. Après la mise en place du traitement, le médecin primo-prescripteur adressera à nouveau le patient à son médecin traitant.

La primo-prescription devra mentionner, en accord avec le patient, le nom du médecin et le nom du pharmacien d'officine qui assurera la délivrance. Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine, la primo-prescription et l'ordonnance du médecin traitant. Dans le cadre du traitement par la forme gélule, la primo-prescription devra être renouvelée tous les six mois.

Le strict respect de ces recommandations est indispensable pour la sécurité des patients et de leur entourage.

Les risques liés à la méthadone, en dehors d'un protocole médical, sont connus : la dose de 1 mg/kg est létale pour des individus naïfs ou peu dépendants aux opiacés. **L'attention des patients doit être attirée sur le fait qu'ils ne doivent en aucun cas céder tout ou partie de leur traitement à un tiers.**

De même, l'absorption de très faibles doses de méthadone peut être mortelle pour des enfants. Les patients doivent être avertis que les gélules de méthadone ne doivent pas être déconditionnées à l'avance et que, comme pour le sirop, elles doivent absolument être tenues hors de portée des enfants.

Une lettre d'information, dont vous trouverez un exemplaire ci-joint, devra être remise aux patients lors de la première délivrance.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez.
De même, tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit faire l'objet d'une déclaration au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez.
Les coordonnées des CRPV et des CEIP sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal.

Pour plus d'informations sur les conditions de prescription et de délivrance des gélules de méthadone, nous vous invitons à contacter les **Laboratoires Bouchara-Recordati, au 01 45 19 10 59.**

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Marie-Pierre CHARNAILLAT
Pharmacien Responsable

Dr Saad ZINAI
Directeur Médical

Pièces jointes : Lettre d'information destinée au patient
Mentions légales
Liste et coordonnées des CRPV et CEIP

Annexe 17 : Méthadone AP-HP®, sirop et gélule : information importante de bon usage Lettre aux professionnels de santé – MED – 20/10/2011

"""""""

Modification du cadre de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule

Il est rappelé que la forme gélule de méthadone n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par méthadone mais en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

L'instauration d'un traitement par la méthadone doit toujours faire l'objet d'une prescription initiale par un médecin exerçant en centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.
En revanche, il n'y a plus d'obligation de renouvellement semestriel dans ces mêmes centres.
Après la mise en place du traitement par la gélule en relais de la forme sirop, le médecin primo-prescripteur adressera, le cas échant, le patient à son médecin traitant avec une ordonnance de délégation de prescription. Cette ordonnance devra mentionner, avec l'accord du patient, les noms du médecin et du pharmacien.

Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) modifiés en accord avec l'Afssaps et la lettre d'information destinée aux patients sont joints à ce courrier.

Notification d'effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez.
De même, tout cas grave d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné doit faire l'objet d'une déclaration au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez.
Les coordonnées des CRPV et des CEIP sont disponibles sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal).

Pour toute information complémentaire, ou pour commander des blocs de documents d'information destinés aux patients, nous vous invitons à contacter les **Laboratoires Bouchara-Recordati au 01 45 19 10 00** ou par mail (pv-infomed@bouchara-recordati.fr).

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Marie-Pierre CHARNAILLAT
Pharmacien Responsable

Dr Véronique MORRIS
Directeur Médical

Pièces jointes : Lettre d'information destinée aux patients
Mentions légales – Version 2011

Annexe 18 : Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP®, gélule - Point d'information – MED – 20/10/2011

Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule - Point d'Information

20/10/2014

Med

La durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule passe de 14 jours à 28 jours. Cette modification ne s'applique pas aux spécialités Méthadone, sirop pour lesquelles la durée maximale de prescription reste de 14 jours.

La Méthadone gélule est indiquée dans le "traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives ".

Afin d'améliorer la prise en charge des patients traités par Méthadone gélule, la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone, gélule passe de 14 jours à 28 jours.

En effet, pour les patients stabilisés au plan médical et des conduites addictives, une consultation tous les 14 jours ne se justifie plus d'un point de vue clinique.

La prescription reste sur ordonnance sécurisée et la délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum, sauf mention du prescripteur sur l'ordonnance "délivrance en une seule fois".

Cette modification est applicable par arrêté du ministre chargé de la santé après avis du Directeur Général de l'ANSM, depuis le 18 octobre 2014, lendemain de la parution au Journal Officiel de l'arrêté modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 modifié.

Cette modification des conditions de prescription des spécialités Méthadone, gélule ne s'applique pas aux spécialités Méthadone, sirop pour lesquelles la durée maximale de prescription reste de 14 jours.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consultez la rubrique " Déclarer un effet indésirable ".

Lire aussi

- Arrêté du 13 octobre 2014 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 modifié fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours (JORF n°0241 du 17 octobre 2014)

Annexe 19 : Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes – Point d'information – MED – 10/03/2016

Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information

10/03/2016

Med

- Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes - Mise en garde (10/03/2016) (261 ko)

L'abus de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1, à des fins récréatives, a été mis en évidence chez des adolescents ou des jeunes adultes.L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite donc mettre en garde l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics sur l'usage détourné de ces médicaments délivrés avec ou sans ordonnance.

Une boisson, appelée "purple drank", composée généralement de sirops à base de codéine, de prométhazine et de soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France. Son émergence date de la fin des années 1990 aux Etats-Unis, où il constitue actuellement un problème de santé publique chez les jeunes.

La codéine est un opiacé indiqué chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte dans le traitement symptomatique de la toux ou des douleurs d'intensité modérée à intense. La prométhazine est un antihistaminique H1 indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques et en cas d'insomnies occasionnelles. Ces deux médicaments se présentent sous différentes formes utilisées pour la fabrication du "purple drank " (comprimé, sirop et solution buvable).

Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance[1] de l'ANSM en 2013, une nette augmentation a été constatée depuis lors. Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation.

Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (somnolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents (dès 12 ans), mais aussi de jeunes adultes.

Compte-tenu de l'augmentation rapide et de la persistance des signalements de l'usage détourné de ces médicaments par une population particulièrement vulnérable, l'ANSM a diffusé une mise en garde aux pharmaciens, médecins généralistes, addictologues, urgentistes, pédiatres, médecins exerçant en centres de planning familial et en PMI, services de médecine scolaire et universitaire ainsi qu'aux professionnels exerçant dans les associations de prévention d'usage de drogues et de prise en charge pour les jeunes.

Il est ainsi demandé à ces professionnels de santé d'être particulièrement vigilants face à toute demande de médicaments contenant un dérivé opiacé ou un antihistaminique qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents.

De la même manière, il est demandé aux professionnels accueillant des jeunes dans des structures de prévention d'être vigilants face à toute constatation d'usage ou toute attitude qui pourrait faire suspecter une consommation abusive de ces médicaments.

Il est également rappelé que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être déclaré à un centre régional de pharmacovigilance (CRPV), ainsi que les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à un centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

Pour plus d'information, consultez la rubrique ***Déclarer un effet indésirable***

Lire aussi

- Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes (26/11/2014) - Point d'Information

Annexe 20 : Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes – Lettre aux professionnels de santé – MED – 10/03/2016

Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Lettre aux professionnels de santé

10/03/2016

Med

Information destinée aux pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes, addictologues, pédiatres, service de santé de la médecine scolaire, planning familial, services de Protection Maternelle Infantile (PMI) et associations de prévention de drogues pour jeunes

L'abus de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1, à des fins récréatives, a été mis en évidence chez des adolescents ou des jeunes adultes.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite donc mettre en garde l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics sur l'usage détourné de ces médicaments délivrés avec ou sans ordonnance.

- Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes - Mise en garde (10/03/2016) (261 ko)

Annexe 21 : Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes – Lettre aux professionnels de santé – MED – 10/03/2016

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Mise en garde

Mars 2016

Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes

Information destinée aux pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes, addictologues, pédiatres, service de santé de la médecine scolaire, planning familial, services de Protection Maternelle Infantile (PMI) et associations de prévention de drogues pour jeunes

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous alerter sur l'usage détourné d'antitussifs opiacés associés aux antihistaminiques H1. Délivrés avec ou sans ordonnance, ces médicaments peuvent être utilisés par des adolescents ou des jeunes adultes à des fins « récréatives » ou de « défonce ».

Une boisson, appelée « **purple drank** », composée de sirops à base de **codéine**, de **prométhazine** et de soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France. Son émergence date de la fin des années 1990 aux Etats-Unis, où il constitue actuellement un problème de santé publique dans la population jeune.

La codéine est un opiacé indiqué chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte dans le traitement symptomatique de la toux ou des douleurs d'intensité modérée à intense. La prométhazine est un antihistaminique H1 indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques et en cas d'insomnies occasionnelles. Ces deux médicaments se présentent sous différentes formes utilisées pour la fabrication du « purple drank » (comprimé, sirop et solution buvable).

Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance[1] de l'ANSM en 2013, on constate depuis une nette augmentation.
Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (somnolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.
Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents, le plus jeune ayant 12 ans, mais aussi de jeunes adultes.

Plus rarement, d'autres médicaments peuvent être utilisés, comme le dextrométhorphane, pour lequel une information aux professionnels de santé sur un usage détourné a déjà été publiée en novembre 2014[2], ou l'association paracétamol-codéine, dont la consommation abusive présente un risque supplémentaire d'hépatotoxicité.

Les médicaments concernés peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage.

Recommandations aux professionnels de santé
Compte-tenu de la facilité d'accès des médicaments utilisés pour la fabrication du « purple drank » ou d'autres mélanges aux mêmes visées et des risques graves encourus par la consommation, seule ou en association, des médicaments opiacés ou antihistaminiques à fortes doses, l'ANSM vous demande d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui vous semblerait suspecte, en particulier si elle émane de jeunes adultes ou d'adolescents. Cette consommation peut également être une porte d'entrée dans l'addiction pour les jeunes.

[1] Réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).
[2] http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphane-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.ansm.sante.fr**

Ainsi, l'ANSM recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire, qu'il n'y a pas d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné.

Enfin, il est rappelé aux pharmaciens que la dispensation doit être refusée lorsque l'intérêt pour la santé du patient leur paraît l'exiger (Article R.4235-61 du Code de la Santé publique).

Déclaration des cas d'abus
Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance dont vous avez connaissance au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.

Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

Spécialités commercialisées concernées par cette information

Spécialités contenant de la noscapine
TUSSISEDAL

Spécialités contenant de la prométhazine
FLUISEDAL, RHINATHIOL PROMETHAZINE, PHENERGAN, TUSSISEDAL

Spécialités contenant de l'alimémazine
THERALENE

Spécialités contenant de l'oxomémazine
TOPLEXIL, OXOMEMAZINE génériques

Spécialités contenant de la codéine seule ou en association avec d'autres substances actives
POLERY, TUSSIPAX, EUPHON, CODEDRILL, NEO-CODION, EUCALYPTINE LE BRUN, PADERYL, THIOPECTOL, PULMOSERUM, DINACODE, NOVACETOL, CODOLIPRANE, DOLIPRANE CODEINE, KLIPAL CODEINE, GAOSEDAL CODEINE, ALGISEDAL, CLARADOL CODEINE, COMPRALGYL, PARACETAMOL CODEINE génériques, PRONTALGINE, MIGRALGINE, SEDASPIR

Spécialités contenant du dextrométhorphane
ATUXANE, BIOCADEXTRO, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE, DEXTROMETHORPHANE ELERTE, DEXTROCIDINE, DEXTUSSIL, DRILL TOUX SÈCHE, ERGIX TOUX SÈCHE, EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETORPHANE, HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, NODEX ADULTES, PULMODEXANE, TUSSIDANE, VICKS, VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE

Annexe 22 : L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la Codéine, du Dextrométhorphane de l'Ethylmorphine ou de la Noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance – Point d'information – MED – 17/07/2017

L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information

17/07/2017

Med

Suite à la décision de la ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn, d'inscrire tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance, l'ANSM publie ci-dessous la liste des médicaments concernés.

Par arrêté en date du 12 juillet , les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphane ou de la noscapine, sont supprimées.

Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop: liste II
- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une forme pharmaceutique autre que sirop: liste I
- pour les médicaments à base de dextrométhorphane ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique: liste I

La vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible.

Cette mesure fait suite à l'identification de nombreux cas d'abus et d'usage détournés de ces médicaments en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes

Lire aussi

- Communiqué du Ministère

Les médicaments suivants, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitent à présent une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017)

Dans la toux	
ATUXANE, sirop	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE SANS SUCRE 15 mg/5 ml, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique
BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE CODETHYLINE 0,1 % SANS SUCRE, solution buvable	HUMEX ENFANTS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique	NEO-CODION, comprimé enrobé
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE ADULTES, sirop	NEO-CODION ADULTES, sirop
CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 POUR CENT, solution buvable édulcorée à la saccharine	NEO-CODION ENFANTS, sirop
DEXTROCIDINE 0,3 %, sirop	NODEX ADULTES, sirop en récipient unidose
DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5 mg/ml, sirop	PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobe
DEXTUSSIL 0,2 %, sirop	PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop
	POLERY ADULTES, sirop
	POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium

DINACODE ADULTES, sirop DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ADULTES 15 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ENFANTS 5 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide ERGIX 20 mg TOUX SECHE, gélule ERGIX ADULTES TOUX SECHE, sirop EUCALYPTINE LE BRUN, sirop EUPHON, sirop EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au sorbitol FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 2 mg/ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltilol liquide	PULMODEXANE 300 mg/100 ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique PULMODEXANE 30 mg, comprimé pelliculé PULMOSERUM, solution buvable SIROP PETER'S 0,049 POUR CENT, sirop SURBRONC TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique THIOPECTOL ADULTES, sirop TUSSIDANE 30 mg, comprimé pelliculé sécable TUSSIDANE 1,5 mg/ml, sirop TUSSIDANE 1,5 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique TUSSISEDAL, sirop TUSSIPAX, comprimé pelliculé TUSSIPAX, sirop VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 7,33 mg ADULTES MIEL, pastille VICKS 0,133 % ADULTES TOUX SECHE MIEL, sirop VEGETOSERUM ADULTES, sirop
Dans la douleur (et fièvre)	
ALGISEDAL, comprimé ALGICALM, 400 mg/25 mg, comprimé CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable COMPRALGYL 400 mg/20 mg, comprimé sécable GAOSEDAL CODEINE, comprimé KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé	LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé MIGRALGINE, gélule NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable PRONTALGINE, comprimé SEDASPIR, comprimé

Les médicaments suivants contenant de la codéine, indiqués dans la douleur, nécessitent déjà une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017)

Dans la douleur (et fièvre)	
ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg, comprimé pelliculé ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé	KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable DOLIPRANE CODEINE 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
Dans la toux	
Aucune spécialité concernée	

Annexe 23 : Usage détourné de médicaments antitussifs à base de Dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes – Point d'information – MED – 26/11/2014

Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information

26/11/2014

Med

- Liste indicative des médicaments antitussifs à base de dextromethorphane (04/12/2014) (26 ko)
  Pour plus d'informations sur les spécialités concernées, consulter la base de données www.medicaments.gouv.fr

L'utilisation détournée de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphane a été mise en évidence ces dernières années chez des sujets toxicomanes mais aussi chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite donc mettre en garde l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics sur l'usage détourné de ces médicaments délivrés avec ou sans ordonnance.

Le dextrométhorphane (DXM) est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale indiqué chez l'enfant et l'adulte dans le traitement de courte durée des toux sèches et d'irritation. Commercialisé dans de nombreuses spécialités, il se présente sous différentes formes (sirop, comprimé, gélule, capsule, pastille et sachet-dose).

Son utilisation à des fins "récréatives" ou de "défonce" s'est développée ces dernières années en France chez certains polytoxicomanes mais aussi chez des sujets jeunes sans antécédent connu de toxicomanie. Cette tendance, également observée depuis quelques années aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, a justifié l'ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance en 2012.

Ainsi, entre 2003 et 2008, 12 cas d'usage détourné ont été signalés, dont un décès, avec une moyenne d'âge de 30,5 ans (11-36 ans). Entre 2009 et 2013, 39 cas ont été signalés, avec une moyenne d'âge de 21,4 ans (11-49 ans). Dans quelques cas, cependant assez rares, l'usage abusif et détourné de ce médicament a conduit à une hospitalisation.

Devant des signalements de pharmaciens rapportant des demandes récurrentes de dextrométhorphane par des adolescents, le plus souvent sous forme de comprimés ou de capsules, et l'augmentation des cas d'usage détourné rapportés par le réseau d'addictovigilance, l'ANSM a attiré l'attention des médecins et des pharmaciens au printemps 2012 sur cette émergence de consommation chez les jeunes.

Du fait d'une augmentation du nombre d'abus depuis lors, une nouvelle information a été diffusée en septembre 2014 auprès d'un public de professionnels élargi. Une mise en garde a ainsi été adressée par l'agence aux pharmaciens, médecins généralistes, addictologues, pédiatres, médecins exerçant en milieu scolaire, en planning familial et en PMI, ainsi qu'aux professionnels exerçant dans les associations de prévention de drogues pour les jeunes.

Il est ainsi demandé à ces professionnels de santé :

- d'être particulièrement vigilants face à toute demande de dextrométhorphane qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents
- de s'assurer que les patients n'ont pas d'antécédents d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné lors de la prescription ou de la délivrance de ces spécialités.

En cas de doute, le professionnel de santé devra prescrire ou délivrer un autre antitussif ou ne délivrer, pour les pharmaciens, qu'une seule boîte à la fois.

De la même manière, il est également demandé aux professionnels accueillant des jeunes dans des structures de prévention des drogues d'être vigilants face à toute constatation de consommation de dextrométhorphane paraissant suspecte.

Par ailleurs, à la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant ces médicaments ont mis en place un plan commun de minimisation des risques développé sous l'égide de l'Afipa.

Il est également rappelé que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être déclaré à un centre régional de pharmacovigilance (CRPV), ainsi que les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à un centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

Annexe 24 : Liste indicative des spécialités contenant du dextrométhorphane – Point d'information – MED – 26/11/2014

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Liste indicative des spécialités commercialisées contenant du dextrométhorphane

Décembre 2014

Pour plus d'informations sur les spécialités concernées, consulter la base de données www.medicaments.gouv.fr

ATUXANE®, sirop

BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol

CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE®, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique

CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE ADULTES®, sirop

DEXTROCIDINE® 0,3%, sirop

DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5 mg/ml, sirop

DEXTUSSIL® 0,2%, sirop

DEXTUSSIL® 30 mg/15 ml, sirop en récipient unidose

DRILL TOUX SÈCHE® 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE sirop édulcoré au maltitol liquide

DRILL TOUX SÈCHE® SANS SUCRE 5 mg/5 ml ENFANTS, sirop édulcoré au maltitol liquide

ERGIX 20 mg TOUX SÈCHE®, gélule

ERGIX ADULTES TOUX SÈCHE®, sirop

ERGIX ENFANTS TOUX SECHE, sirop

EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au sorbitol

FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 2 mg/ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide

HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE SANS SUCRE 15 mg/5 ml, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique

HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop

HUMEX ENFANTS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop

NODEX® ADULTES, sirop en récipient unidose

PULMODEXANE 30 mg, comprimé pelliculé

PULMODEXANE 300 mg/100 ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique

SURBRONC TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique

TUSSIDANE® 1,5 mg/ml, sirop

TUSSIDANE 1,5 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique

TUSSIDANE 30 mg, comprimé pelliculé sécable

ANSM – 04/12/2014

TUXIUM® 30 mg, capsule

VICKS 0,133 % ADULTES TOUX SECHE MIEL, sirop

VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 7,33 mg ADULTES MIEL, pastille

Annexe 25 : Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés – Lettre aux professionnels de santé – MED – 07/09/2001

Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés (BZD)

07/09/2001

Med

Madame, Monsieur,

Comme vous le savez, les benzodiazépines et produits apparentés font l'objet d'une surveillance active par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour limiter la consommation et améliorer le profil de sécurité d'emploi de ces spécialités.

En raison du risque de dépendance, d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes, plusieurs mesures, notamment de retrait, de déremboursement et de suppression de fort dosage, ont été prises successivement au cours des 15 dernières années.

En 1991, la durée de prescription a été réduite à 4 semaines pour les hypnotiques et à 12 semaines pour les anxiolytiques. Depuis février 2001, les spécialités à base de flunitrazépam doivent être prescrites sur ordonnance sécurisée pour une durée limitée à 14 jours.

Les benzodiazépines et produits apparentés ont été rarement impliqués dans la survenue de troubles du comportement, parfois appelés syndromes paradoxaux, pouvant induire un risque pour le patient lui-même ou pour autrui.

Toutefois de telles manifestations ont été observées sous posologie normale, indépendamment de la durée du traitement. Elles semblent être favorisées par des facteurs liés au patient mais aussi à la prescription. Ces données ont conduit l'Afssaps à organiser une réflexion sur le bon usage de ces médicaments.

Ce risque, rare mais potentiellement grave, peut être évité en respectant les recommandations de bon usage rappelées dans la mise au point jointe.

Je vous remercie de nous accompagner dans cette nouvelle démarche visant la réduction du risque iatrogène médicamenteux.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

- Mise au point (01/01/1970) (0 ko)

Annexe 26 : Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique – Lettre aux professionnels de santé – MED – 22/07/2005

Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique

22/07/2005

SP

Information destinée aux urgentistes et aux laboratoires de toxicologie

Lire

- Enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique:

Madame, Monsieur,

En juillet 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective afin d'obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas de soumission chimique survenant en France. La soumission chimique est définie comme "l'administration de substances psychoactives, à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles". Cette enquête avait notamment pour objectif d'identifier les substances mises en cause, de définir les contextes d'agressions, le modus operandi des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

Ainsi, entre juillet 2003 et mars 2005, le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Paris a colligé et évalué 258 cas recueillis par le réseau des CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres anti poison (CAP), en collaboration étroite avec les services hospitaliers et les laboratoires de toxicologie. Parmi ceux-ci, **119 peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée** .

Après analyse des cas recueillis, il ressort de cette enquête que :

- Les femmes (60%) sont les principales victimes de soumission chimique ainsi qu'un nombre assez important de mineurs (13%)
- Les femmes sont le plus souvent victimes d'agression sexuelle et les hommes de vol
- Les benzodiazépines sont les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique (100 mentions chez 82 victimes), notamment le clonazépam, le bromazépam et l'oxazépam. En revanche, le GHB n'est retrouvé que dans 6 cas sur 119, ce qui tend à montrer que son usage criminel est peut être moins répandu que cela a pu être dit. Cette enquête révèle également l'utilisation des anti-histaminiques H1, en particulier de la doxylamine et de l'hydroxyzine.
- La consommation d'alcool et de cannabis est souvent mise en évidence, notamment chez les jeunes. Consommés volontairement par les victimes, l'alcool et le cannabis sont un facteur important de vulnérabilité et potentialisent les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par le criminel ou le délinquant.

Les autres cas collectés concernent des personnes ayant consommé, sous la menace ou volontairement, des substances psychoactives médicamenteuses ou non (alcool, cannabis,…) qui ont pu les fragiliser. La soumission chimique n'a pu être confirmée au vu du contexte et/ou des résultats des analyses toxicologiques.

L'Afssaps rappelle aux cliniciens qu'un cas de soumission chimique doit être suspecté devant toute personne présentant des troubles du comportement (confusion, désorientation, amnésie, troubles de la vigilance) et/ou d'autres signes évocateurs (perte de chéquier ou de carte bancaire, désordres vestimentaires, marques de violence). Ce patient doit alors faire l'objet d'une prise en charge spécifique. Il est notamment important :

- de réaliser des prélèvements biologiques et ce, en double (sang, urines et éventuellement cheveux) le plus rapidement possible après les faits, et de les adresser à un laboratoire d'analyses toxicologiques compétent pour la recherche de substances psychoactives. Une fiche de renseignements cliniques doit accompagner les échantillons ;
- de ne pas administrer d'hypnotiques ou d'anxiolytiques qui risqueraient d'aggraver la confusion et de gêner l'interprétation des résultats toxicologiques;
- de rappeler aux patients que certains traitements médicamenteux peuvent les rendre plus vulnérables à une soumission chimique ;
- d'inciter la victime à porter plainte. En fonction du contexte, il peut être également souhaitable de l'orienter vers une association d'aide aux victimes dont les coordonnées sont disponibles sur le site

du Ministère de la Justice : www.justice.gouv.fr

Les résultats complets ainsi que le protocole de l'enquête et les fiches de procédures pratiques sont disponibles sur le site de l'Afssaps.

Cette enquête est reconduite en 2005 et l'intérêt porté par l'ensemble des acteurs renforce la volonté de développer la collaboration avec de nouveaux partenaires.

L'Afssaps vous remercie par avance pour votre implication, et reste à votre disposition pour toute information complémentaire.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Jean Marimbert

Fiches de procédures pratiques

- le rôle des médecins cliniciens (26/07/2005) (108 ko)
- le rôle des toxicologues analystes (21/07/2005) (103 ko)
- le rôle des CEIP (21/07/2005) (105 ko)
- le rôle du CEIP de Paris(Hopital fernand Widal) (21/07/2005) (101 ko)

Annexe 27 : Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique - – Communiqué de presse – MED – 26/07/2005

Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique

26/07/2005

SP

- Rubrique soumission chimique

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rend publics les résultats d'une enquête nationale lancée en juillet 2003 sur les cas de soumission chimique définie comme l'administration d'un ou de plusieurs produits psychoactifs à l'insu d'une personne. Les cas de soumission chimique concernent principalement les femmes et les personnes mineures, victimes le plus souvent d'agression sexuelle. Les anxiolytiques et les hypnotiques sont les produits les plus fréquemment utilisés.

L'enquête nationale, pilotée par le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Paris, avait pour objectif d'identifier les substances utilisées, de définir le contexte des agressions ainsi que le mode opératoire des agresseurs, et enfin d'évaluer les conséquences cliniques chez les victimes. Les notifications ont été recueillies par le réseau des CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres anti-poison (CAP), en collaboration étroite avec les services hospitaliers et les laboratoires de toxicologie.

La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) d'un ou de plusieurs produits psychoactifs à l'insu de la victime. Parmi les 258 cas étudiés entre juillet 2003 et mars 2005, 119 peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée. Les autres cas collectés concernent des personnes ayant consommé des substances psychoactives (médicaments, alcool, cannabis...) volontairement ou sous la menace.

Les résultats de l'enquête montrent que les faits surviennent au domicile de la victime, de l'agresseur ou dans un lieu festif et qu'ils visent principalement les femmes ainsi que les mineurs, victimes le plus souvent d'agression sexuelle. Les substances les plus fréquemment utilisées sont les anxiolytiques et les hypnotiques, en général ajoutées à des boissons alcoolisées ou non. Les anesthésiques, et en particulier le GHB, sont peu utilisés. En rapport avec les substances consommées ou consécutifs à l'agression, les symptômes les plus souvent décrits sont une perte de mémoire, des troubles de la vigilance, des lésions traumatiques et des troubles de la vue. La consommation volontaire d'alcool et de cannabis, plus fréquemment retrouvée chez les jeunes, est un facteur important de vulnérabilité et accentue les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par l'agresseur.

L'Afssaps a diffusé une information aux cliniciens pour rappeler qu'un cas de soumission chimique doit être suspecté devant toute personne présentant des signes évocateurs. Il peut s'agir de troubles du comportement (confusion, désorientation, amnésie, trouble de la vigilance). D'autres indices tels que perte de chéquier ou de carte bancaire, désordres vestimentaires, marques de violences sont également à prendre en compte. Ces patients doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique dans un service d'urgences médicales ou médico-judiciaires qui réalisera les prélèvements biologiques adaptés et incitera la victime à porter plainte.

Les résultats complets de l'étude sont disponibles sur le site de l'Afssaps.

Contact presse : Henriette Chaibriant Tél. 01 55 87 30 18 - henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr / Magali Rodde Tél. 01 55 87 30 33 - magali.rodde@afssaps.sante.fr

Annexe 28 : Informations importantes sur le bon usage du Rivotril® et sur la réduction du conditionnement des comprimés – Lettre aux professionnels de santé – MED – 07/07/2008

RIVOTRIL® :
- Informations importantes sur le bon usage
- Réduction du conditionnement des comprimés

Neuilly, Juin 2008

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire Roche souhaite porter à votre connaissance des informations importantes destinées à favoriser le bon usage des spécialités RIVOTRIL® (clonazépam).

Comme pour toute benzodiazépine, le traitement par RIVOTRIL® peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique, favorisé par la durée du traitement, la dose utilisée ou les antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, notamment une dépendance alcoolique. Une pharmacodépendance peut également survenir à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque identifié.

Le réseau français des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a réalisé une enquête nationale entre 1998 et 2006 qui révèle, pour les formes orales de RIVOTRIL®, une augmentation importante des cas d'abus de pharmacodépendance et de détournement d'usage, en particulier chez des patients sous traitement de substitution aux opiacés.

La majorité des cas constatés ont été rapportés après une prescription de RIVOTRIL® hors des indications validées pour ce médicament. L'obtention illicite de RIVOTRIL® tend à se développer. Par ailleurs, l'enquête nationale sur la soumission chimique révèle également que RIVOTRIL® est utilisé à des fins criminelles ou délictuelles.

Afin de limiter les abus et détournements d'usage constatés, nous vous informons que le conditionnement de RIVOTRIL® 2 mg, comprimé quadrisécable en boîte de 40 comprimés sera remplacé, à épuisement des stocks, par un conditionnement en boîte de 28 comprimés (code CIP : 381 649-8). Les conditions de prescription et de délivrance restent inchangées.

Par ailleurs, nous vous rappelons que RIVOTRIL® est uniquement indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie, dans les indications suivantes :

- Pour les formes orales de RIVOTRIL® (comprimé et solution buvable) : traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique :
  - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut ;
  - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La forme comprimé est indiquée chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 ans ; la forme solution buvable en gouttes est particulièrement adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans.

- Pour la forme injectable de RIVOTRIL® : traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de RIVOTRIL® ne sont en effet pas établies dans le traitement de la douleur (notamment céphalées, douleurs osseuses, neuropathiques, articulaires, analgésie post-opératoire), ni dans les indications habituelles des autres benzodiazépines (notamment anxiété et troubles du sommeil).

Nous vous remercions de prendre en compte ces informations dans le cadre de la prescription de RIVOTRIL®, et comptons sur votre précieuse collaboration pour permettre une utilisation sûre de ce médicament dont le service médical rendu reste important dans le traitement de l'épilepsie.

Pour une information de prescription complète, nous vous invitons à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit, joint à ce courrier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps **www.afssaps.sante.fr** ou dans le dictionnaire Vidal®.

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez également contacter notre **Service d'Information Médicale et Pharmaceutique au 01 46 40 51 91.**

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sophie Trin
Pharmacien Responsable Intérimaire
N° 91804 - Section B et C

Jérôme d'Enfert
Directeur Médical

RIVOTRIL® 2 mg, comprimé quadrisécable - **RIVOTRIL**® 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes. **RIVOTRIL**® 1 mg/1 ml solution à diluer injectable en ampoules **COMPOSITION : Comprimé :** Clonazépam 2 mg. Excipients : lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium. **Solution buvable en gouttes :** Clonazépam 2,5 mg. Excipients : Saccharine sodique, arôme pêche 85502*, acide acétique, propylèneglycol. *Composition de l'arôme pêche : linalol, lactones en C9 et C11, acétate d'éthyle, benzoate de benzyle, butyrates d'éthyle et de géranyle et autres esters en solution dans de la triacétine. **Solution injectable :** Clonazépam 1 mg. Excipients : Acide acétique, Propylène glycol, Alcool benzylique, Ethanol. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Comprimé :** Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. • traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. **Solution buvable en gouttes :** Dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. • traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. **Solution injectable :** Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Comprimé :** Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route). Dans ce cas, utiliser plutôt la solution buvable en gouttes. **Dose :** Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. La posologie doit tenir compte de l'âge, du poids du malade et de la sensibilité individuelle : 0,05 mg à 0,1 mg/kg et par jour en traitement d'entretien. Cette posologie devra être atteinte progressivement. Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam : les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement inter-individuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre. On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml. Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique: il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam. **Solution buvable en gouttes :** Cette forme est particulièrement adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans. **Dose :** Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. La posologie doit tenir compte de l'âge, du poids du malade et de la sensibilité individuelle : 0,05 mg à 0,1 mg/kg et par jour en traitement d'entretien. Cette posologie devra être atteinte progressivement. Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam : les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement inter-individuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre. On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml. Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique: il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam. **Solution injectable :** Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. Enfant de 1 à 15 ans : en injection intraveineuse très lente, 1/4 à 1/2 ampoule de Rivotril à diluer avec une ampoule de solvant. A partir de 15 ans et adultes : en injection intraveineuse lente, renouvelable par voie intraveineuse ou intramusculaire 4 à 6 fois dans les 24 heures : 1 ampoule de Rivotril à diluer avec une ampoule de solvant. Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam : Les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement inter-individuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées, les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre. On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml. Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de clonazépam (de 0,25 mg à 1 mg soit 0,25 ml à 1 ml de solution) est à DILUER dans une seringue avec le contenu de l'ampoule de solvant 1 ml). Voie injectable (IV et IM) : Etat de mal convulsif : l'effet du clonazépam, par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures. On peut compléter l'administration intraveineuse par une injection intramusculaire de 1/4, de 1/2 ou 1 ampoule entière (après dilution), selon l'âge et la rapidité du résultat obtenu dans l'heure suivant l'injection intraveineuse. Lors de l'administration intraveineuse, une veine de calibre suffisant doit être choisie et l'injection doit être effectuée lentement pour éviter le risque de thrombophlébite, sous surveillance continue de la fonction respiratoire et de la pression artérielle. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes : • hypersensibilité connue au clonazépam, aux benzodiazépines ou à l'un des autres constituants du produit • insuffisance respiratoire sévère • syndrome d'apnée du sommeil • insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie) • myasthénie. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Toutes formes :** L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivi d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne les benzodiazépines, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale. **Comprimé :** En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. **Solution injectable :** Ce produit contient de l'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité grave chez l'enfant de moins de 3 ans, en particulier un risque d'acidose métabolique par accumulation d'acide benzoïque et d'ictère nucléaire par déplacement de la bilirubine conjuguée de son site de fixation à l'albumine chez le nouveau-né et le prématuré compte tenu de leur immaturité enzymatique. **Mises en garde liées à la classe :** Tolérance Pharmacologique : L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines. Dépendance : Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : • durée du traitement • dose • antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage. Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions. Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés. Phénomène de rebond : Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation des troubles qui avaient motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices : Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise. Troubles du comportement : Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire : Peuvent être observés : • aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité • idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique • désinhibition avec impulsivité • euphorie, irritabilité • amnésie antérograde • suggestibilité. Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de : • comportement inhabituel pour le patient • comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient • conduites automatiques avec amnésie post-événementielle. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Risque d'accumulation : Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies. Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament. Une adaptation posologique peut être nécessaire. Sujet âgé : Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. **Précautions d'emploi : Toutes formes :** L'apparition éventuelle en début de traitement de somnolence et/ou d'une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue, chez les sujets particulièrement sensibles, doit conduire à réduire dans les quatre premières semaines de traitement, la progression posologique et à fractionner l'administration quotidienne en sorte que la dose du soir soit la plus forte. Un contrôle de la fréquence et de l'intensité ou de la durée des crises permet de suivre l'efficacité et la tolérance du clonazépam. Dans certains cas, on peut noter une réduction d'efficacité vers le 6e mois de traitement obligeant à aménager les posologies du clonazépam et/ou à compléter le traitement avec un autre antiépileptique. L'absorption d'alcool pendant le traitement est formellement déconseillé. Précautions d'emploi liées à la classe: Le clonazépam doit être utilisé avec la plus grande prudence en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, ainsi que chez les patients atteints d'ataxie. Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur : Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire. Modalités d'arrêt progressif du traitement : Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive. Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase. Enfant : Chez les nourrissons et les enfants, le clonazépam peut augmenter la production de salive et de sécrétion bronchique. Aussi, une surveillance particulière est recommandée afin de maintenir la perméabilité des voies aériennes. Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique : Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique 4.4 Mises en garde). Insuffisant respiratoire : Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs). La posologie de clonazépam doit être ajustée aux besoins individuels des patients présentant une maladie respiratoire (ex : broncho-pneumopathie chronique obstructive), ainsi que chez les patients prenant de façon concomitante un autre dépresseur du système nerveux central ou un autre antiépileptique. **Solution injectable :** Ce médicament contient 159 mg d'alcool par ampoule de 1 mg/ml. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Associations déconseillées :** Alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :** Carbamazépine : Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques du clonazépam par augmentation du métabolisme

hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux antiépileptiques. **Associations à prendre en compte :** Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. Buprénorphine : Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse :** Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques : Tous les antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3% environ) de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. Risques liés au clonazépam : Dans l'espèce humaine, le risque tératogène, s'il existe, est vraisemblablement très faible. Un effet tératogène a été évoqué, pour certaines benzodiazépines, mais non confirmé à la suite d'études épidémiologiques. Dans ces conditions, il paraît préférable d'éviter la prescription de ces substances au cours du premier trimestre de la grossesse. Il convient d'éviter de prescrire des doses élevées au cours du dernier trimestre de la grossesse car il existe une possibilité de survenue, à la naissance, d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né. Après quelques jours à quelques semaines d'âge peut apparaître un syndrome de sevrage. Compte tenu de ces données : Chez une femme épileptique traitée par le clonazépam, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement épileptique. Pendant la grossesse un traitement antiépileptique efficace par le clonazépam ne doit pas être interrompu. Nouveau-né : Par analogie avec les autres benzodiazépines, possibilité de survenue chez le nouveau-né : • d'hypotonie et de difficultés de succion, lors de prise prolongée pendant la grossesse • de dépression respiratoire et d'hypothermie (risque plus rare) lors de posologie élevée et en particulier par voie parentérale, avant l'accouchement • d'un syndrome de sevrage, pouvant apparaître après quelques jours à quelques semaines d'âge. **Allaitement :** L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES :** Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines. Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient. **Effets indésirables neuro-psychiatriques :** • amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose • troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation • dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement • sensations ébrieuses, céphalées, ataxie • confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension • modifications de la libido. Des crises convulsives peuvent apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam. Le clonazépam peut provoquer un état dépressif chez certains patients, particulièrement en cas d'antécédents de dépression, qui est souvent associée à l'épilepsie. **Effets indésirables cutanés :** • éruptions cutanées, prurigineuses ou non • une chute transitoire des cheveux a été rarement observée. **Effets indésirables généraux :** • hypotonie musculaire, une asthénie est fréquemment observée • de rares cas d'hypersensibilité à type d'urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique ont été rapportés. **Effets indésirables oculaires :** • quelques cas de troubles de la vision (diplopie, flou visuel) ont été rapportés. **Manifestations gastro-intestinales :** • Les troubles digestifs les plus fréquents sont les nausées, et l'hypersécrétion salivaire surtout chez le nourrisson et l'enfant. **Manifestations respiratoires :** • Le clonazépam présente un risque de dépression respiratoire, et d'hypersécrétion de mucus bronchique surtout chez le nourrisson et l'enfant. **Manifestations hépatiques :** • Quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés. **Manifestations urinaires :** • Quelques cas de rétention ou d'incontinence urinaire ont été observés. **Manifestations hématologiques :** • De rares cas de thrombopénie ou de leucopénie ont été rapportés ainsi que d'exceptionnelles anémies. **SURDOSAGE :** Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool). En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie. Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès. En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption. Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée. L'utilisation du flumazénil peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Antiépileptiques, Code ATC : **N03AE01** (N : système nerveux central). Le clonazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : • myorelaxante • anxiolytique • sédative • hypnotique • anticonvulsivante • amnésiante. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires Gaba-Omega", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : **Absorption : Comprimé et Solution buvable en gouttes :** La biodisponibilité est d'environ 80%. La solution buvable a une biodisponibilité comparable à celle du comprimé. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre la 1ère et la 4ème heure suivant l'administration. Les concentrations de clonazépam qui permettent d'obtenir un effet optimal se situent entre 20 et 70 ng/mL. **Solution injectable :** Voie intraveineuse : L'effet du clonazépam, par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures.Voie intramusculaire : Après administration intramusculaire de clonazépam, le Tmax est approximativement de 3 heures, et la biodisponibilité est d'environ 93%. **Distribution :** Le volume de distribution du clonazépam est d'environ 3 l/kg. La liaison aux protéines du clonazépam est d'environ 85%. Le clonazépam traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel (le taux de passage dans le lait est de 33%). **Métabolisme et Elimination : Toutes formes :** Le métabolisme du clonazépam est essentiellement hépatique. La principale voie métabolique est la réduction aboutissant à la formation de 7-amino-clonazépam. Le clonazépam et le 7-amino-clonazépam peuvent également être métabolisés par hydroxylation aboutissant à 2 dérivés hydroxylés. **Excrétion : Comprimé et solution buvable en gouttes :** La demi-vie d'élimination est comprise entre 20 et 60 heures. Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée. Durant les 24 heures suivant l'administration par voie orale, 10 à 30% de la dose ingérée son excrétés dans les fèces. La clairance est de 1,55 ml/min/kg. **Solution injectable :** La demi-vie d'élimination est comprise entre 20 et 60 heures. Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée. La clairance est en moyenne de 0,50 ml/min/kg. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE :** Sans objet. **INCOMPATIBILITÉS : Solution injectable :** Le principe actif du Rivotril peut être absorbé sur le PVC. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des récipients en verre. Par ailleurs, en raison de l'absorption du principe actif du Rivotril sur les tubulures en PVC, le mélange pour perfusion doit être administré immédiatement et habituellement dans les 4 heures. **DURÉE DE CONSERVATION : Comprimé :** 5 ans. Pas de précautions particulières de conservation - **Solution buvable en gouttes :** 2ans. A conserver à l'abri de la lumière. **Solution injectable :** Avant ouverture : 3 ans. Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 12 heures maximum à une température ne dépassant pas 25°C ou pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION : Solution injectable :** Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de clonazépam (de 0,25 mg à 1 mg soit 0,25 ml à 1 ml de solution) est à DILUER dans une seringue avec le contenu de l'ampoule de solvant (1 ml). L'ampoule contenant le principe actif Rivotril, utilisée pour perfusion, peut être diluée avec les solutions suivantes dans un rapport de 1 ampoule (1 mg) pour au moins 85 ml (ex. 3 ampoules dans 250 ml) pour éviter une précipitation : chlorure de sodium 0,9%, chlorure de sodium 0,45% + glucose 2,5%, glucose 5% et glucose 10%. **CONDITION DE DÉLIVRANCE** Liste I. Agréé aux collectivités. Remboursé SS à 65%. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Comprimé :** boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium) : CIP 381 649-8, Prix : 1,96 € - **Solution buvable en gouttes :** 20 ml en flacon compte-gouttes (verre brun) : CIP 317 052-4, Prix : 2,06 € - **Solution injectable :** 1 ml en ampoule (verre) + 1 ml en ampoule (verre), boîte de 6 : CIP 344 282.7, Prix 4, 72 €. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : ROCHE** - 52 bd du Parc - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex – Tél. 01 46 40 50 00. **DATE D'APPROBATION/RÉVISION : Comprimé : Novembre 2007 - Solution buvable en gouttes : Décembre 2004 – Solution injectable : mai 2005.** V06/08.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 46 40 50 00.

Annexe 29: Communiqué de presse « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 9 juin 2011 »

REPUBLIQUE FRANÇAISE

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

10 juin 2011

Communiqué de presse

Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM
Séance du jeudi 9 juin 2011

Au cours de la séance du 9 juin 2011, la commission d'AMM a notamment :

- discuté de la modification d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments du système nerveux central ;
- discuté de la mise à disposition de l'ipilimumab en ATU de cohorte ;
- rendu un avis sur la réévaluation du bénéfice/risque de la pioglitazone ;
- discuté des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'autorisation de mise sur le marché de médicaments.

Modifications d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments du système nerveux central

Modification de l'information pour la méthadone (sirop et gélule)
La méthadone est indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés. La toxicité du médicament a conduit l'Afssaps à mettre en place un suivi étroit assuré par les réseaux d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance pour les 2 formes (sirop et gélule).
Plusieurs cas d'intoxication accidentelle chez l'enfant ont été rapportés et sont liés, dans la majorité des cas, au fait que les patients enlèvent les gélules de leur emballage sécurisé, ou ouvrent à l'avance les flacons de sirop munis d'un bouchon sécurisé. Cependant, après 2 ans de suivi, le bilan est rassurant concernant le détournement et le mésusage de la méthadone.
La commission d'AMM, au cours de sa séance du 3 juin 2010, sur proposition de la Commission nationale des Stupéfiants et des psychotropes et de la Commission nationale de pharmacovigilance, avait proposé d'assouplir le renouvellement de prescription de la méthadone gélule. L'Afssaps avait demandé que soient mises en place en parallèle des mesures pour minimiser les risques d'intoxication accidentelle comme ***le renforcement de l'information sur l'emballage, la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ainsi que la diffusion d'une lettre aux professionnels et aux patients***. La commission d'AMM de ce jour a approuvé les mesures proposées par le laboratoire. Le suivi renforcé assuré par les différents réseaux est maintenu et une étude d'impact de ces mesures va être mise en place.

Révia® (naltrexone)
Ce médicament est indiqué dans le traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.
La commission d'AMM a donné un avis favorable à l'***ajout de la contre-indication avec la méthadone, en raison d'un risque de syndrome de sevrage par effet antagoniste***.

Rivotril® (clonazépam)
Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique.
Une augmentation des cas d'abus, de dépendance, d'usage détourné et d'utilisation hors AMM du Rivotril® a été rapportée au réseau d'addictovigilance français (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - CEIP). Le sujet a fait l'objet d'une réévaluation par la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (séance du 17 février 2011).

La Commission d'AMM a donné un avis favorable aux mesures mises en place pour sécuriser et encadrer les conditions de prescription et de délivrance du médicament : ***prescription sur ordonnance sécurisée et limitation de la prescription initiale aux neurologues et pédiatres. L'Afssaps rappelle que depuis octobre 2010, la durée maximale de prescription du Rivotril® est de 12 semaines.***

Botox® (toxine botulinique de type A)
Ce médicament est indiqué dans les troubles de l'oculomotricité chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, et dans le traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans.
La commission d'AMM a donné un avis favorable a l'***extension d'indication à l'hyperactivité détrusorienne (de la vessie) non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'auto-sondage.***

Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de l'ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique

L'ipilimumab est un nouveau médicament anticancéreux destiné au traitement des mélanomes. Il s'agit d'un anticorps qui interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes cytotoxiques (CTLA-4) et conduit à la mort des cellules tumorales.

La commission d'AMM a émis un avis favorable à la mise à disposition précoce d'ipilimumab (Yervoy®) dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, sur la base des résultats d'études de phases 2 et 3. Dans le cadre de cette ATU de cohorte, l'Ipilimumab est indiqué pour le ***traitement des patients atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique), après échec d'au moins une ligne de traitement.*** Les débats se sont tenus en présence d'une représentante de la Ligue Nationale contre le Cancer.

Une étude de phase 3 menée chez des patients atteints de mélanome métastatique ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement a montré une survie globale à 1 an de 46% chez les patients traités par ipilimumab. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des diarrhées, réactions cutanées et autres réactions immunologiques potentiellement sévères et qui reflètent le mode d'action du médicament.
Dans le cadre de cette nouvelle ATU de cohorte, un suivi renforcé des patients traités est mis en place via un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Les données recueillies feront l'objet d'un rapport de synthèse trimestriel à l'Afssaps, un résumé sera diffusé aux professionnels de santé utilisateurs et publié sur le site internet de l'Afssaps.

Ce médicament fait actuellement l'objet d'un développement en première ligne de traitement du mélanome métastatique en association avec d'autres molécules anticancéreuses ainsi que dans d'autres cancers.
L'Afssaps précise que l'Agence européenne du médicament (EMA) a émis un avis positif le 19 Mai 2011 pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Yervoy® (ipilimumab) des laboratoires Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, dans cette indication. Un plan de gestion de risques sera mis en place dans le cadre de la mise sur le marché notamment pour surveiller les effets indésirables immunologiques.

Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®)

Les médicaments contenant de la pioglitazone étaient indiqués en deuxième intention dans le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques.
Le risque potentiel de survenue d'un cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone a conduit l'Afssaps à réévaluer le rapport bénéfices/risques de ces médicaments. La commission d'autorisation de mise sur le marché souhaitait avoir connaissance des résultats d'une étude de cohorte de grande ampleur menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS), à la demande de l'Afssaps, avant de rendre un avis.

Compte tenu des données disponibles et des nouveaux résultats de l'étude présentée par la CNAMTS qui confirment que la pioglitazone entraine un risque faible de survenue de cancer de la vessie, la Commission d'AMM a jugé que le rapport bénéfice/risque de ce produit était désormais défavorable. L'Afssaps a ainsi décidé de ***suspendre l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone.***

L'ensemble des professionnels concernés recevront un courrier pour les informer de cette décision qui prendra effet le 11 juillet 2011 pour permettre aux patients de contacter leur médecin qui adaptera leur traitement antidiabétique.

Les débats se sont tenus en présence de représentants de la CNAMTS, d'un représentant de l'Association Française des Diabétiques (AFD) et d'un représentant de l'Association Alliance Maladies Rares.

Demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'autorisation de mise sur le marché

La commission a de plus examiné :

- des dossiers en procédure nationale : 37 demandes d'AMM pour des médicaments génériques, l'identification du caractère générique de 5 AMM et 21 modifications d'AMM (données cliniques) ;
- des dossiers en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : 24 demandes d'AMM dont 13 pour des médicaments non génériques, et 10 modifications d'AMM (données cliniques) ;
- les conditions de prescription et délivrance de 13 dossiers d'AMM en procédure centralisée ;
- les dossiers du groupe de travail pharmaceutique, du groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et issus des biotechnologies, et du groupe de travail sur les médicaments utilisés en homéopathie.

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : Afssaps-info.
Ce service leur permettra de recevoir immédiatement par e-mail les dernières informations de sécurité sanitaire.

Contacts : presse@afssaps.sante.fr – Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Magali Rodde – 01 55 87 30 22

Annexe 30 : Rivotril® (Clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance – Communiqué de presse – MED – 18/10/2011

REPUBLIQUE FRANÇAISE

18 octobre 2011

Communiqué de presse

Rivotril® (clonazépam)
Modification des conditions de prescription et de délivrance

L'Afssaps a décidé de modifier les conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® (clonazépam) en raison de sa large prescription en dehors des indications de son AMM. Afin de favoriser le bon usage du Rivotril® et de limiter son détournement, ce médicament indiqué dans le traitement de l'épilepsie doit désormais être prescrit sur une ordonnance sécurisée et, à partir du 2 janvier 2012, la prescription ne pourra être initiée que par un neurologue ou un pédiatre. Les professionnels de santé concernés ont été informés de cette mesure. L'Afssaps a mis en ligne un point d'information et un questions/réponses pour informer au mieux les patients et leur famille.

Le Rivotril® (clonazépam) est un médicament autorisé en France depuis 1986 et commercialisé par les laboratoires Roche. Il est indiqué dans traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant.
Depuis 2006, il fait l'objet d'une surveillance renforcée par le réseau d'addictovigilance de l'Afssaps qui a mis en évidence un taux très élevé de **prescription en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des formes orales (comprimé et solution buvable),** en particulier dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Le réseau a également observé un usage détourné croissant chez les toxicomanes ainsi que l'émergence d'un trafic reposant notamment sur la falsification d'ordonnances.

En juin 2008, l'Afssaps a adressé une lettre aux prescripteurs pour leur rappeler les indications du Rivotril®. En 2010, la durée maximale de prescription a été réduite à 12 semaines.
D**evant la persistance de la prescription hors AMM, l'Afssaps a décidé de sécuriser et d'encadrer les conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril®** en leur appliquant une partie de la réglementation des stupéfiants.
Désormais, l**e Rivotril® présenté sous forme de comprimé ou de solution buvable doit être prescrit sur ordonnance dite « sécurisée »**. De plus, la prescription doit être rédigée en toutes lettres, le chevauchement des prescriptions est interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance et enfin le pharmacien doit conserver l'ordonnance pendant 3 ans.

Pour compléter cette mesure, l'Afssaps a décidé de restreindre **la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année.** Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin. **Cette mesure prendra effet le 2 janvier 2012 pour permettre** aux prescripteurs de reconsidérer la prise en charge du patient dans les situations hors AMM, de proposer une alternative thérapeutique et de mettre en œuvre l'arrêt progressif du Rivotril® pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.
En conséquence, l'Afssaps invite les patients suivant un traitement par Rivotril® à se rapprocher de leur médecin traitant pour organiser leur prise en charge.

L'Afssaps a adressé un courrier aux professionnels de santé concernés pour les informer de ces décisions. Pour accompagner ces dispositions, l'Afssaps prépare une mise au point sur les modalités d'arrêt et les alternatives recommandées dans le traitement de la douleur. Afin d'informer au mieux les patients et leur famille, l'Afssaps a mis en ligne un point d'information ainsi qu'un questions/réponses**.**

Contacts presse : *presse@afssaps.sante.fr* – Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Magali Rodde – 01 55 87 30 22

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.fr**

Annexe 31 : Rivotril® (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance – Point d'information – MED – 18/10/2011

Rivotril® (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance - Point d'information

18/10/2011

Med

Actualité

La mise en application de la décision de l'Afssaps de réserver la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres a été reportée au 15 mars 2012, afin de permettre aux prescripteurs de disposer de suffisamment de temps pour entreprendre et obtenir l'arrêt complet du Rivotril® chez les patients pour lesquels la conduite du sevrage nécessite plusieurs mois.Les professionnels de santé ont été informés par courrier le 4 janvier 2012. Par ailleurs, une mise au point a été élaborée afin d'aider le prescripteur à procéder à l'arrêt du Rivotril® utilisé hors AMM.

La spécialité Rivotril® (clonazépam) est indiquée dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles chez l'enfant (forme buvable) ou chez l'adulte et enfant (forme comprimé) soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique. La forme injectable est indiquée dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant.

Son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 9 février 1995 et le laboratoire Roche® le commercialise depuis le 1er juillet 1998.

Actuellement, trois formes sont commercialisées sur le marché français :

- Rivotril® solution buvable en goutte 2,5mg/ml
- Rivotril® comprimé quadrisécable 2mg
- Rivotril® ampoule pour solution injectable 1mg/ml

Chaque année sont vendus en France entre 3 500 000 et 4 000 000 flacons de solution buvables, entre 2 000 000 et 2 500 000 boites de comprimés et entre 40 000 et 45 000 boites d'ampoules.

En 2006, l'Afssaps a instauré une surveillance renforcée du clonazépam (Rivotril®) *via* le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Les premiers résultats ont été présentés à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) en juin 2006 puis en juin 2007.

L'enquête d'addictovigilance a permis de mettre en évidence :

- la forte proportion de prescription hors-AMM du Rivotril®,
- l'apparition de la prescription de ce médicament par des psychiatres en remplacement du Rohypnol® (flunitrazépam) ;
- le potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné du Rivotril®,
- l'utilisation de cette benzodiazépine dans la soumission chimique.

Le Rivotril® s'avère être largement utilisé hors AMM dans la prise en charge de la douleur (douleurs articulaires, douleurs neuropathiques ou autres douleurs) et également dans la prise en charge de l'anxiété, des troubles du sommeil ou autres troubles psychiatriques.

Le Rivotril® a remplacé progressivement le Rohypnol® dont le nombre de prescriptions a nettement diminué depuis la mise en place et l'application d'un cadre strict de prescription et de délivrance en 2001. La prescription médicale est alors le mode d'obtention le plus courant. Toutefois, le clonazépam peut être également obtenu dans une moindre mesure de manière illégale.

En 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective annuelle afin de recueillir les cas de soumission chimique en France et d'identifier les substances impliquées. Les différentes enquêtes ont permis de montrer que les molécules les plus fréquemment retrouvées sont des substances appartenant à la famille des benzodiazépines et apparentés avec une prédominance du clonazépam.

Suite à ce bilan, un plan de gestion de risque (PGR) a été mis en place en 2008 au niveau national comprenant :

- la réduction de la taille du conditionnement (de 40 à 28 comprimés par boites, mis sur le marché en juin 2008),
- la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier (août 2008),
- la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage et le risque de pharmacodépendance (juin 2008) ,
- la modification galénique de la solution buvable afin de limiter les risques de soumission chimique (en cours).

La durée de prescription du clonazépam fut alors limitée à 12 semaines par Arrêté du 12 octobre 2010 (J.O.R.F du 19 octobre 2010 après avis du CNSP du 18 février 2010 (02/06/2010) (277 ko) afin de permettre une harmonisation des conditions de prescription de ce médicament avec les autres benzodiazépines ayant un profil pharmacologique similaire et présentant un potentiel d'abus et de dépendance similaire. En effet, en raison de sa seule indication dans le traitement de l'épilepsie, la durée maximale de prescription du Rivotril® fut jusqu'alors différente de celle des autres benzodiazépines.

En 2011, les résultats du suivi d'addictovigilance présentés à la CNSP du 17 février (31/05/2011) (573 ko) ont montré la persistance de l'utilisation très importante du Rivotril® en dehors de ses indications, mais également l'émergence d'un trafic reposant principalement sur la falsification d'ordonnances. Ce trafic concerne principalement la forme comprimé et touche l'ensemble du territoire français (y compris les Collectivités et les Départements-Régions d'Outre Mer).

En conséquence, face à la persistance de la situation et à l'émergence d'un trafic avec le Rivotril®, l'Afssaps a pris deux mesures supplémentaires afin de mieux encadrer et sécuriser les conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril®.

La première mesure concerne la sécurisation des prescriptions par application d'une partie de la réglementation des stupéfiants : la prescription des formes orales de Rivotril® doit être faite sur des ordonnances dites « sécurisées » depuis le 7 septembre 2011 .

L'Afssaps a adressé un courrier à l'ensemble des professionnels de santé concernés afin de préciser les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Rivotril®.
La deuxième mesure concerne la restriction de la prescription initiale des formes orales de Rivotril® aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveller chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin.

Cette mesure sera mise en œuvre à compter du 2 janvier 2012. Ce délai permet aux prescripteurs, dans le cadre des situations hors AMM, de reconsidérer la prise en charge du patient, d'initialiser l'arrêt du Rivotril®, qui doit être progressif pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage et de proposer une alternative thérapeutique.

Lire aussi

- Rivotril (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance - Questions/Réponses (10/01/2012) (61 ko)
- Clonazépam (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) : Pourquoi et comment arrêter ? - Mise au point (15/12/2011) (203 ko)
- Modification des conditions de prescription et de délivrance (04/01/2012) - Lettre aux professionnels de santé

Annexe 32 : Rivotril® (Clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance Lettre aux professionnels de santé – MED – 18/10/2011

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Septembre 2011

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux médecins prescripteurs et pharmaciens

Modification des conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril® (clonazépam) : Rivotril® 2 mg, comprimé quadrisécable - Rivotril® 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Les formes orales de Rivotril® (clonazépam) sont indiquées dans le traitement de l'épilepsie soit en monothérapie temporaire, soit en association avec un autre traitement antiépileptique :

- dans le traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut;
- dans le traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La forme comprimé est indiquée chez l'adulte et l'enfant, la forme solution buvable est indiquée chez l'enfant.

Depuis 2006, Rivotril® fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'Afssaps et notamment par son réseau d'addictovigilance (CEIP). Cette surveillance a mis en évidence, pour les formes orales, **une prescription très élevée et persistante en dehors des indications de l'AMM et en particulier dans les douleurs neuropathiques**, un usage détourné croissant chez les toxicomanes ainsi que l'émergence d'un trafic reposant notamment sur la falsification d'ordonnances. Une lettre avait été adressée aux prescripteurs en juin 2008.

Afin de favoriser le bon usage du Rivotril® et de limiter le détournement de son utilisation, **l'Afssaps a décidé de sécuriser et d'encadrer ses conditions de prescription et de délivrance.**

- **Mesures avec application immédiate :**
  - Inscription des spécialités sur Liste I
  - Durée de prescription limitée à 12 semaines [1]
  - Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée[2] [3]
  - Chevauchement interdit des prescriptions sauf mention expresse portée sur l'ordonnance
  - Copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

En revanche, il n'y a pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance dans les trois jours suivant sa date d'établissement pour que le pharmacien puisse délivrer la totalité du traitement.

Aussi, seules les prescriptions sur ordonnance sécurisée (et en toutes lettres) peuvent être honorées, même si la date de prescription est antérieure au 7 septembre 2011[3]. Ces dispositions ne s'appliquent pas aux prescriptions exécutées au cours d'une hospitalisation.

- **A partir du 2 janvier 2012 :** prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin.

[1] Arrêté du 12 octobre 2010 (JO du 19 octobre 2010)
[2] Ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999, prévoyant notamment que le support soit un papier filigrané comportant 2 carrés pré-imprimés en bas à droite pour indiquer le nombre de spécialités prescrites.
[3] Arrêté du 24 août 2011 (JO du 6 septembre 2011)

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.fr

En effet, ce délai permettra aux prescripteurs, dans le cadre des situations hors AMM, de reconsidérer la prise en charge du patient, d'initialiser l'arrêt du Rivotril® qui doit être progressif pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage et de proposer une alternative thérapeutique.

Pour accompagner ces mesures, l'Afssaps élabore une mise au point sur les modalités d'arrêt et les alternatives recommandées dans le traitement de la douleur. Cette mise au point sera diffusée d'ici la fin de l'année.

Nous comptons ainsi sur votre collaboration pour garantir le bon usage des formes orales de Rivotril®.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'expression de nos salutations distinguées.

Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : ***Afssaps-info****.*
Ce service vous permettra de recevoir immédiatement par e-mail
les dernières informations de sécurité sanitaire.
Inscrivez-vous sur www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info

Annexe 33 : Mise au point « Clonazépam (Rivotril®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) : pourquoi et comment arrêter ? »

Clonazépam (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM

(notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil)

-

Pourquoi et comment arrêter ?

Indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du clonazépam :

- Le clonazépam (Rivotril®) est uniquement indiqué dans le traitement de l'épilepsie.
- Pour les patients traités hors AMM, il est recommandé de réévaluer la prise en charge thérapeutique et d'arrêter le traitement par clonazépam.
- En effet, **le rapport bénéfice/risque du clonazépam n'est établi ni dans le traitement de la douleur, ni dans les indications habituelles des autres benzodiazépines**, notamment l'anxiété et les troubles du sommeil.

Pourquoi faut-il arrêter d'utiliser le clonazépam hors AMM ?

Arrêter le clonazépam permet de supprimer les risques iatrogéniques qui ne sont pas compensés par des bénéfices établis : pharmacodépendance psychique et physique, altération de certaines fonctions cognitives (vigilance, mémoire, concentration), risque de chute (particulièrement chez le sujet âgé).

Comment préparer l'arrêt du clonazépam ?

- Prévoir une consultation dédiée ;
- Evaluer la difficulté à arrêter (posologie élevée, traitement ancien, autres addictions, etc.) ;
- Prendre en charge des symptômes/troubles anxieux et/ou dépressifs associés ou sous-jacents ;
- Informer le patient des symptômes pouvant survenir pendant l'arrêt et de leur évolution ;
- Impliquer dans la démarche, si le patient le souhaite, son entourage ainsi que son pharmacien ;
- Programmer avec le patient un calendrier de décroissance posologique.

Comment arrêter le traitement par clonazépam ?

- **Arrêter le traitement très progressivement**, particulièrement chez les utilisateurs au long cours ;
- Adapter le rythme de réduction de la dose à la situation de chaque patient (la durée du sevrage s'étend habituellement de 4 à 10 semaines) ;
- Accompagner régulièrement le patient (consultations dédiées, soutien psychologique), y compris pendant plusieurs mois après l'arrêt total du clonazépam.

Renforcement des conditions de prescription et de délivrance du clonazépam per os :

- Durée de **prescription limitée à 12 semaines** sur **ordonnance sécurisée.**
- **A compter du 15 mars 2012** : **prescription initiale et renouvellement annuel réservés aux neurologues et aux pédiatres**, renouvellements intermédiaires par tout médecin.

Motivations du renforcement des conditions de prescription et de délivrance du clonazépam per os :

- Abus, dépendance et usage détourné importants et croissants chez les toxicomanes ;
- Emergence d'un trafic reposant essentiellement sur la falsification d'ordonnances ;
- Utilisation très élevée et persistante dans des situations hors AMM où le rapport bénéfice/risque du clonazépam n'est pas établi.

Version intégrale de la mise au point, téléchargeable sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr Infos de sécurité >> recommandations

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : ***Afssaps-info****.*
Ce service vous permettra de recevoir immédiatement par e-mail
les dernières informations de sécurité sanitaire.
Inscrivez-vous sur www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info

Annexe 34 : Report de mise en application de la restriction de prescription initiale annuelle aux neurologues et aux pédiatres des formes orales de Rivotril® (clonazépam) – Lettre aux professionnels de santé – MED – 04/01/2012

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Décembre 2011

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux médecins prescripteurs et pharmaciens

Report de mise en application de la restriction de prescription initiale annuelle aux neurologues et aux pédiatres des formes orales de Rivotril® (clonazépam)

Rivotril 2 mg, comprimé quadrisécable / Rivotril 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En septembre 2011, nous vous avions informé des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des formes orales du Rivotril®, visant à favoriser son bon usage et à limiter le détournement de son utilisation :
- prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée[1,2],
- chevauchement interdit des prescriptions sauf mention expresse portée sur l'ordonnance,
- copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans par le pharmacien,
- prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres (renouvellements intermédiaires par tout médecin).

La mise en application de cette dernière mesure, initialement prévue le 2 janvier 2012, est reportée au 15 mars 2012 afin de permettre aux prescripteurs de disposer de suffisamment de temps pour entreprendre l'arrêt du Rivotril® lorsqu'il était utilisé en dehors de l'indication de l'AMM**.**

En effet, des professionnels de santé ont attiré l'attention de l'Afssaps sur leur difficulté à obtenir l'arrêt complet du Rivotril® avant la fin de l'année chez les patients pour lesquels la conduite du sevrage nécessite plusieurs mois.

Pour accompagner cette mesure, l'Afssaps a élaboré une mise au point afin d'aider les professionnels de santé à procéder à l'arrêt du Rivotril® utilisé hors AMM.
Cette mise au point est disponible sur le site internet de l'Afssaps. Vous en trouverez les principaux messages au verso de ce courrier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Comptant sur votre collaboration pour garantir le bon usage des formes orales de Rivotril®, je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

[1] Ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999, prévoyant notamment que le support soit un papier filigrané comportant 2 carrés pré-imprimés en bas à droite pour indiquer le nombre de spécialités prescrites.

[2] Arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale (JO du 6 septembre 2011)

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.fr**

Annexe 35 : Questions/Réponses Rivotril® (clonazépam) – Modifications de prescription et de délivrance – Lettre aux professionnels de santé – MED – 04/01/2012

REPUBLIQUE FRANÇAISE

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Octobre 2011
Mise à jour janvier 2012

Questions / Réponses

RIVOTRIL® (clonazépam) – Modifications de prescription et délivrance

1. **Pourquoi l'Afssaps a-t-elle pris des mesures restrictives vis-à-vis du Rivotril® ?**
2. **Quelles sont les présentations de Rivotril® concernées par ces nouvelles mesures modifiant les conditions de prescription et de délivrance ?**
3. **Quelles sont désormais les conditions de prescription des formes orales de Rivotril® ?**
4. **Quelles sont les nouvelles conditions de délivrance des formes orales de Rivotril® ?**
5. **Est-ce que les formes orales de Rivotril® sont classées désormais sur la liste des stupéfiants ?**
6. **Quelles sont les conditions de stockage ?**
7. **Est-ce que ces conditions de prescription et de délivrance s'appliquent également à l'hôpital et en milieu carcéral ?**
8. **Est-ce que ces conditions de prescription et de délivrance s'appliquent également aux établissements médico-sociaux (EHPAD, CSAPA, etc)?**
9. **Pourquoi la restriction de la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres n'est pas effective dès à présent ?**
10. **Est-ce que la restriction de la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres ne s'appliquera qu'aux nouveaux patients?**

1. Pourquoi l'Afssaps a-t-elle pris des mesures restrictives vis-à-vis du Rivotril® ?

L'Afssaps a décidé de mieux encadrer les conditions de prescription du Rivotril® afin de limiter le risque d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné (trafic) ainsi que l'usage hors-AMM.
Depuis le 7 septembre 2011, la prescription des formes orales de clonazépam doit être faite en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. [1, 2]
A partir du 15 mars 2012, la prescription initiale sera restreinte aux neurologues et aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année.
Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin.

2. Quelles sont les présentations de Rivotril® concernées par ces nouvelles mesures modifiant les conditions de prescription et de délivrance ?

Seules les formes orales sont concernées : solution buvable et comprimés quadrisécables.
Les conditions de prescription et délivrance sont inchangées pour la forme injectable.

3. Quelles sont désormais les conditions de prescription des formes orales de Rivotril® ?

Outre le classement sur Liste I et la durée de prescription limitée à 12 semaines[3] :
- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée
- Chevauchement interdit des prescriptions sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.

[1] Ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999, prévoyant notamment que le support soit un papier filigrané comportant 2 carrés pré-imprimés en bas à droite pour indiquer le nombre de spécialités prescrites.
[2] Arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale (JO du 6 septembre 2011)
[3] Arrêté du 12 octobre 2010 fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale (JO du 19 octobre 2010)

4. Quelles sont les nouvelles conditions de délivrance des formes orales de Rivotril®?

- Seules les prescriptions en toutes lettres sur ordonnance sécurisée peuvent être honorées par le pharmacien. Ainsi, toute ordonnance doit-elle être sécurisée même s'il s'agit du renouvellement d'une prescription effectuée avant le 7 septembre.
- La copie de l'ordonnance doit être conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

En revanche, il n'y a pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance dans les trois jours suivant sa date d'établissement pour que le pharmacien puisse délivrer la totalité du traitement.
Le Rivotril® étant toujours classé sur la liste I, les entrées et sorties ne doivent pas être inscrites sur le registre entrées-sorties pour les stupéfiants.

5. Est-ce que les formes orales de Rivotril® sont classées désormais sur la liste des stupéfiants ?

Non, les formes orales à base de clonazépam sont toujours inscrites sur la liste I des substances vénéneuses. Seule une partie de la réglementation des stupéfiants s'applique : elle concerne les conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril® et les modalités de conservation des ordonnances par les pharmaciens (copie de l'ordonnance pendant 3 ans).

6. Quelles sont les conditions de stockage ?

Les conditions de stockage restent inchangées, à savoir stockage non sécurisé.

7. Est-ce que ces conditions de prescription et de délivrance s'appliquent également à l'hôpital et en milieu carcéral ?

Les mesures appliquant une partie de la réglementation des stupéfiants aux conditions de prescription et de délivrance des formes orales du Rivotril® ne s'appliquent pas pour les patients hospitalisés, ni pour les patients en détention. En revanche, elles s'appliquent pour les ordonnances de sortie (hôpital et milieu carcéral) et lorsque les patients sont suivis en ambulatoire (consultations hospitalières).

8. Est-ce que ces conditions de prescription et de délivrance s'appliquent également aux établissements médico-sociaux (EHPAD, CSAPA, etc)?

La situation diffère si les établissements médico-sociaux sont rattachés ou non à une pharmacie à usage intérieur :
Les mesures appliquant une partie de la réglementation des stupéfiants aux conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril ne s'appliquent pas aux prescriptions exécutées dans les structures approvisionnées par une pharmacie à usage intérieur."

9. Pourquoi la restriction de la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres n'est pas effective dès à présent ?

La restriction de la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres sera effective à partir du 15 mars 2012. Cette mesure sera applicable aussi bien en ambulatoire qu'en milieu hospitalier ou médico-social.

Ce délai permet aux prescripteurs, dans le cadre des situations hors AMM, de reconsidérer la prise en charge du patient, d'initialiser l'arrêt du Rivotril®, qui doit être progressif pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage et de proposer une alternative thérapeutique.

10. Est-ce que la restriction de la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres ne s'appliquera qu'aux nouveaux patients?

Non, la restriction de la primo-prescription devra s'appliquer à tous les patients sous Rivotril à compter du 15 mars 2012 (patients bénéficiant déjà d'un traitement sous Rivotril et nouveaux patients). C'est la raison pour laquelle, l'Afssaps a élaboré une mise au point "Pourquoi et comment arrêter?" disponible sur le site de l'Afssaps afin d'aider le prescripteur à procéder à l'arrêt du Rivotril".

Annexe 36 : L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – Communiqué de presse – MED – 16/01/2012

REPUBLIQUE FRANÇAISE

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

16 janvier 2012

Communiqué de presse

L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

L'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et de son évolution. Les benzodiazépines sont des médicaments très consommés par les français puisque chaque année, un sur cinq consomme au moins une benzodiazépine ou une molécule apparentée. Ces médicaments, qui agissent sur le système nerveux central, sont nécessaires pour de nombreux patients mais peuvent aussi présenter des risques. Ce constat a déjà conduit les autorités sanitaires à mettre en place des mesures visant à favoriser leur bon usage. Depuis 10 ans, on observe une stabilisation voire une diminution de la consommation des benzodiazépines en France. Cependant les risques liés à leur usage persistent et l'existence d'un lien entre benzodiazépines et démence est en cours d'étude. A la lumière de ces nouvelles données, l'Afssaps proposera des mesures pour renforcer le bon usage des benzodiazépines, limiter les risques liés à leur consommation et diminuer leur surconsommation.

Commercialisées depuis les années 60, les benzodiazépines et apparentées sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central.
Les 22 benzodiazépines actuellement commercialisées en France sont indiquées, selon leur propriété principale, dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil, de l'épilepsie ou des contractures musculaires douloureuses.
Depuis les années 1990, de nombreux travaux ont souligné le niveau élevé de consommation de médicaments psychotropes en France, en particulier les anxiolytiques et les hypnotiques, principalement représentés par les benzodiazépines. En 2009, certaines données européennes plaçaient la France au deuxième rang des pays européens consommateurs d'anxiolytiques (après le Portugal) et d'hypnotiques (après la Suède).

Devant le niveau élevé de consommation des benzodiazépines en France et les risques qui leur sont associés, l'Afssaps a souhaité dresser un panorama de la consommation des benzodiazépines en France et de son évolution sur plusieurs années. L'Afssaps a procédé à l'analyse des données de ventes et de remboursement de l'assurance maladie, des résultats d'études réalisées sur des populations particulières et des données provenant des systèmes de vigilance de l'Afssaps.

Les résultats montrent que :

- 134 millions de boîtes de médicaments contenant des benzodiazépines ou apparentées ont été vendues en France en 2010 (50,2% d'anxiolytiques et 37,6% d'hypnotiques)
- chaque année, un français sur cinq consomme au moins une benzodiazépine ou une molécule apparentée
- 60 % des consommateurs de benzodiazépines sont des femmes
- la consommation augmente avec l'âge
- la consommation individuelle de benzodiazépines anxiolytiques a diminué en France en moyenne de 1,8% par an depuis 2002
- la consommation des benzodiazépines hypnotiques et apparentées est stable
- la consommation des benzodiazépines indiquées soit dans le traitement de l'épilepsie, soit dans le traitement des contractures musculaires progresse. Compte tenu de leurs indications, ces médicaments ne sont pas toujours perçus comme des benzodiazépines.
- les benzodiazépines sont majoritairement prescrites par des médecins généralistes

Afssaps – 16 Janvier 2012

- la consommation des benzodiazépines expose à un certain nombre de risques bien identifiés comme des troubles de la mémoire et du comportement. Ces risques sont accrus chez le sujet âgé. Quel que soit l'âge, l'usage des benzodiazépines expose également à un risque d'abus et de dépendance psychique et physique, avec un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
- Différentes études suggèrent l'existence d'un lien entre benzodiazépines et démence. Mais les résultats de ces études ne sont pas concordants. Cette problématique est en cours d'évaluation par l'Afssaps
- Il existe une utilisation problématique des benzodiazépines avec un détournement et un usage abusif chez les toxicomanes ainsi qu'un risque d'usage criminel à des fins de soumission chimique
- La consommation de benzodiazépines augmente le risque d'accident de la route

Si la consommation reste à un niveau élevé, ces résultats sont encourageants avec une diminution ou une stabilisation de la consommation de benzodiazépines pour les indications « anxiété » ou « insomnie ». Il apparaît toutefois nécessaire de développer la surveillance et la recherche dans ce domaine mais aussi de poursuivre les efforts afin de limiter l'usage extensif de ces molécules, au demeurant indispensables à la santé de très nombreux patients.

L'Afssaps souhaite renforcer les mesures déjà initiées afin de favoriser le bon usage des benzodiazépines, et en proposer de nouvelles. Ces mesures pourront être d'ordre réglementaire en encadrant, par exemple, d'une façon plus importante les conditions de prescription et de délivrance. Les mesures d'information et de communication vers les professionnels de santé et le grand public seront poursuivies.

Contacts : presse@afssaps.sante.fr – Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Magali Rodde – 01 55 87 30 22

Annexe 37 : Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines – Point d'information – MED – 25/09/2012

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Point d'Information

Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines

Les dispositifs d'information existants ainsi que les études menées dans le champ de l'utilisation des benzodiazépines, montrent que leur consommation en France reste l'une des plus importantes de l'Union Européenne et qu'une large part est utilisée en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Sur la base du rapport d'expertise publié au mois de janvier 2012, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), s'est engagée dans un plan d'actions visant à renforcer la surveillance et la lutte contre le mésusage des médicaments de la classe des benzodiazépines, à favoriser leur bon usage et à limiter leur surconsommation et les risques qui lui sont liés. Ce plan comprend aussi bien l'analyse de données scientifiques que des mesures d'ordre réglementaire et des actions d'information et de communication auprès des professionnels de santé.

Le rapport dressant un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France[1] réalisé par l'ANSM à partir de différentes sources (données de l'Assurance Maladie, données issues d'enquêtes des réseaux de vigilance de l'Agence, enquêtes sur des populations particulières) montre que la consommation de benzodiazépines par la population française reste très importante, même si cette consommation est en diminution (en 2010, 20% de la population a consommé au moins une fois une benzodiazépine). Il montre également que la durée médiane de traitement est de 7 mois et qu'environ la moitié des sujets traités le sont depuis plus de 2 ans. Ce rapport met également en exergue que les risques liés à leur usage persistent.

Quelles sont les actions déjà entreprises par l'ANSM concernant les benzodiazépines ?

- **Surveillance sanitaire**

L'ensemble des benzodiazépines fait l'objet d'une surveillance continue par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'Agence. Un plan de gestion des risques a également été mis en place pour le Rivotril®.

Certains risques liés à des situations particulières sont également examinés par l'Agence. C'est le cas notamment de l'utilisation des benzodiazépines en milieu professionnel ou dans le cadre de la conduite automobile. Une importante étude pharmaco-épidémiologique soutenue par l'Agence dans ce dernier champ - et qui se poursuit - a ainsi mis en évidence un lien hautement significatif entre consommation de benzodiazépines et survenue d'accidents de la route.

- **Encadrement et sécurisation de la prescription et de la délivrance**

La durée maximale de prescription des benzodiazépines anxiolytiques est limitée à 12 semaines et celle des hypnotiques à 4 semaines. Elle a été réduite de façon plus importante pour certains médicaments hypnotiques pour en limiter leur mésusage. C'est le cas du flunitrazépam (Rohypnol®), dont la durée maximale de prescription a été limitée à 14 jours en 2001. De la même manière, la restriction de la durée maximale de prescription a été un levier pour limiter l'abus du clonazépam (Rivotril®) avec la mise en place d'une limitation à 12 semaines depuis 2010. La restriction récente de prescription aux neurologues et/ou aux pédiatres depuis 2012 est une mesure qui entre également dans ce champ. Pour certaines benzodiazépines particulièrement détournées, notamment par les toxicomanes (Rivotril®, Rohypnol®, Tranxène®), la prescription sur ordonnance sécurisée a été rendue obligatoire.

[1] Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Rapport d'expertise de l'Afssaps, Janvier 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf

Par ailleurs, les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices des benzodiazépines ont été harmonisés depuis 2004. La notion de pharmacodépendance y est mentionnée pour toutes les spécialités.

- **Prévention du risque de soumission chimique et d'abus**

Certaines modifications galéniques ont été apportées à plusieurs benzodiazépines pour limiter le risque de soumission chimique (colorant pour le Rohypnol® par exemple). Les tailles de conditionnement ont aussi été réduites pour limiter les risques d'abus (Rohypnol®, Rivotril®).

- **Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients**

Différentes actions de communication ont été réalisées par l'Agence. Il s'agit par exemple de la diffusion de lettres d'information aux professionnels de santé mais aussi de communiqués ou de points d'information mis en ligne sur le site de l'Agence comme celui sur le Rivotril® (bon usage/modification des conditions de prescription et de délivrance) ou sur le Rohypnol®. Ces publications (rapport sur les benzodiazépines, mentionné ci-dessus, mise au point sur l'arrêt des hypnotiques, mise au point sur l'arrêt d'utilisation hors AMM du Rivotril®) et leur diffusion permettent d'informer un nombre toujours plus grand de professionnels de santé.

La mise en place depuis 2005 des pictogrammes apposés sur les conditionnements externes des médicaments susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule permet de rappeler la dangerosité potentielle de ces molécules (les benzodiazépines relevant des niveaux de risque les plus élevés).

Quelles sont les actions que l'ANSM va entreprendre concernant les benzodiazépines ?

Si ces mesures déjà mises en place ou initiées par l'ANSM ont permis de stabiliser voire de diminuer la consommation de benzodiazépines et de favoriser leur bon usage, des axes complémentaires d'action sont envisagés pour favoriser le bon usage de ces molécules et mieux surveiller leurs effets indésirables. Les actions de ce plan sont entreprises en concertation et en cohérence avec celles menées par d'autres institutions.[2]

- **Des mesures réglementaires**

Sécurisation de la prescription

L'extension de la prescription de l'ensemble des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée est une des pistes d'action. Les résultats de l'enquête sur les ordonnances sécurisées réalisée auprès des professionnels de santé et dont les résultats devraient être disponibles avant la fin de l'année 2012 seront un des éléments de la prise de décision.

Réduction de la taille des conditionnements

Une réduction de la taille des conditionnements de certaines benzodiazépines pourrait également être retenue, puisque les conditionnements actuels ne sont pas tous adaptés à une prescription courte ou à la durée maximale de prescription prévue.

- **Une communication vers les professionnels de santé à poursuivre**

L'information des prescripteurs, en particulier celle des médecins généralistes qui réalisent près de 90% de prescriptions, est primordiale. Certains messages essentiels pourraient être rappelés comme la nécessité de « peser » la première prescription, de limiter les posologies et la prescription dans le temps, de ne pas associer plusieurs benzodiazépines entre elles et de réévaluer régulièrement la pertinence du traitement.

- **Les benzodiazépines sous surveillance**

La surveillance de ces molécules, déjà existante *via* les enquêtes menées par les différents réseaux de surveillance de l'Agence mais aussi *via* les données de remboursement de l'Assurance Maladie, les données en pharmaco-épidémiologie ou encore celles issues des plans de gestion de risque, est poursuivie. Le rapport émis par l'Agence début 2012 sur la consommation des benzodiazépines sera réactualisé régulièrement.

L'Agence souhaite pouvoir analyser plus précisément le lien suspecté entre prise de benzodiazépines et démence (maladie d'Alzheimer en particulier). Ceci, en s'appuyant sur les travaux du groupe d'épidémiologistes qu'elle a mis en place, qui réalisera notamment une analyse des résultats de l'étude

[2] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/des_mesures_contre_le_mesusage_des_benzodiazepines_has_-_dgs_-_ansm.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1299994/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees

« Benzodem », qui devraient être publiés début octobre, ainsi que de toutes les autres données disponibles depuis un an.

- **Des mesures à envisager au niveau européen**

L'ANSM portera la question du lien entre benzodiazépines et démence devant l'agence européenne du médicament (EMA) pour aboutir à une expertise partagée sur le profil de sécurité de ces molécules. Si le niveau de preuve est suffisant, une modification de la notice et du RCP pourrait être mise en œuvre afin d'informer les prescripteurs et les patients de ce risque.

Annexe 38 : 17/12/2012 : Point d'information « Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence »

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Point d'Information

Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vient d'analyser à nouveau l'existence d'un lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence, dont la maladie d'Alzheimer.

L'Agence exerce une vigilance active sur ces produits auxquels la population française est très exposée. Dans ce cadre, l'ANSM a réuni à nouveau son groupe expert en épidémiologie[1] afin de discuter des résultats de l'étude « Benzodem », dirigée par le Pr. Bernard Bégaud[2], récemment publiée[3], ainsi que des résultats préliminaires des travaux réalisés par le Pr. Christophe Tzourio[4] issus des sujets participant à l'étude des Trois-Cités (3C).
L'étude « Benzodem » confirme l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces résultats sont cohérents et convergents avec les données préliminaires de l'étude des « 3C ». Ces données restent à finaliser mais suggèrent un signal qui englobe non seulement les benzodiazépines mais plus largement l'ensemble des médicaments psychotropes. Les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation entre la dose, la durée et l'effet.

Les différentes études menées dans le champ de l'utilisation des benzodiazépines montrent que leur consommation en France reste l'une des plus élevées en Europe. Ce niveau de consommation et l'utilisation de ces médicaments sur des durées plus longues que celles indiquées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) représentent un problème de santé publique identifié depuis de nombreuses années, en raison, notamment, des risques d'abus, de dépendance, de chutes et de troubles de la mémoire et du comportement.

Même s'il est important de rappeler, tout comme l'ont souligné les experts, que ces études épidémiologiques observationnelles ne peuvent pas mettre en évidence avec une certitude suffisante un lien de causalité entre la prise des benzodiazépines et la survenue d'une démence, cette association, bien que de faible intensité, vient s'ajouter aux autres risques déjà identifiés.
L'ANSM souhaite donc rappeler les règles de bon usage des benzodiazépines et va poursuivre et intensifier les mesures déjà entreprises.

Règles de bon usage des benzodiazépines :

- la prescription des benzodiazépines à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM.
- cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.
- le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée[5] [6].

L'ANSM rappelle toutefois que les benzodiazépines ont démontré leur utilité thérapeutique en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont correctement utilisées.

[1] Les précédentes conclusions du groupe ont été publiées dans le rapport sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France de janvier 2012. Le groupe s'était engagé à examiner les résultats de l'étude du Pr Bégaud après leur publication.
[2] Unité INSERM 657, Bordeaux.
[3] Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012 ;345:e6231.
[4] Unité INSERM 708, Bordeaux.
[5] Renvoi sur la mise au point de l'ANSM sur l'arrêt du Rivotril® per os utilisé hors AMM (18/10/11) – Voir rubrique « lire aussi »
[6] Renvoi sur les recommandations émises par la HAS sur l'arrêt des benzodiazépines chez les sujets âgés (Octobre 2007) : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age

L'Agence poursuit les actions déjà engagées dans ce domaine :

- **Surveillance sanitaire**

L'ensemble des benzodiazépines fait l'objet d'une surveillance continue par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'Agence.

- **Encadrement et sécurisation de la prescription et de la délivrance**

Afin de limiter le mésusage, la durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Depuis 2012, la prescription de clonazépam a été restreinte aux neurologues et/ou pédiatres afin de limiter le mésusage important de cette molécule. De même, la prescription sur ordonnances sécurisées a été rendue obligatoire pour certaines benzodiazépines (Rivotril®, Rohypnol®, Tranxène®).

- **Information des professionnels de santé et des patients**

En complément de ces actions, l'ANSM envisage les actions suivantes :

- **Sécurisation de la prescription**

L'extension de la prescription sur ordonnances sécurisées pour l'ensemble des benzodiazépines est envisagée. Les résultats de l'enquête réalisée auprès des professionnels de santé concernant l'acceptabilité de la prescription sur ordonnances sécurisées des benzodiazépines qui seront communiqués début 2013 à l'ANSM permettront d'évaluer la pertinence de cette mesure.

- **Suivi des consommations et actualisation des données du rapport de l'ANSM publié en janvier 2012**

- **Expertise au niveau européen** (agence européenne du médicament -EMA-) de la question des benzodiazépines, et plus généralement des psychotropes, et du risque de démence.

Le rapport d'expertise de l'ANSM de janvier 2012 montrait des signes encourageants, avec une stabilisation voire une diminution de la consommation des benzodiazépines même si le niveau de consommation restait préoccupant. Il est donc nécessaire de poursuivre ces efforts dans un objectif de sécurisation de la prescription dans l'intérêt des patients.

Lire aussi :

- Etude « Benzodem » : Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012 ;345:e6231

- Rapport d'expertise de l'Agence : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Janvier 2012 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf

- Point d'information relatif au plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines (25/09/12) http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Plan-d-actions-de-l-ANSM-visant-a-reduire-le-mesusage-des-benzodiazepines-Point-d-information

- Point d'information relatif à la publication de l'expertise collective de l'INSERM sur médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances (26/10/12) http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-psychotropes-publication-de-l-expertise-collective-de-l-INSERM-sur-les-consommations-et-les-pharmacodependances-Point-d-information

- Point d'information relatif aux modifications des conditions de prescription et de délivrance du rivotril® (clonazépam) http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information/(language)/fre-FR

  Clonazépam (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) : Pourquoi et comment arrêter ? - Mise au point (15/12/2011) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3de3f45af94fd63d325939f129f018f1.pdf

- Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques
- Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques
- Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants »

Annexe 39 : État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France – Point d'information – MED – 08/01/2014

Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France - Point d'Information

08/01/2014

SP

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rend public un rapport faisant un état des lieux sur la consommation de benzodiazépines. Ce rapport est une actualisation du rapport précédent publié en janvier 2012.L'ensemble de ces nouvelles données confirme en particulier la reprise de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en lien avec une prescription importante de ces molécules et pour une durée souvent trop longue.En conséquence, un nouveau plan d'actions va être proposé par les autorités sanitaires courant 2014 pour mieux encadrer ces prescriptions de benzodiazépines et mieux informer professionnels de santé et patients sur leurs risques afin de prévenir la banalisation de leur recours.

Les benzodiazépines sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central et qui possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. En 2012, 22 benzodiazépines ou apparentées[1] étaient commercialisées en France. Entre 2012 et 2013, trois benzodiazépines ont fait l'objet de mesures particulières : le clonazépam, pour lequel des conditions d'accès restreintes ont été mises en place en France, le flunitrazépam qui a été retiré du marché français pour des raisons commerciales, le tétrazépam dont la réévaluation du rapport bénéfice/risque initiée par la France a abouti à son retrait du marché en Europe en juillet.

De nouvelles données présentées dans ce rapport confirment la reprise de la consommation globale de benzodiazépines initiée depuis 2010. Cette reprise est sous tendue par la progression de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques, malgré la baisse importante de la consommation du tétrazépam qui est retiré du marché depuis[2] et du clonazépam (-70 % entre 2011 et 2012)[3] .

Les principaux résultats montrent que :

- 131 millions de boîtes de médicaments contenant des benzodiazépines ou apparentées ont été vendues en France en 2012 (dont 53,2 % d'anxiolytiques et 40,5 % d'hypnotiques[4]). Ceci représente près de 4 % de la consommation totale de médicaments en 2012.
- Environ 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine en France en 2012 (7 millions une benzodiazépine anxiolytique, 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique et 0,3 millions du clonazépam).
- 22,2 % des utilisateurs consomment 2 benzodiazépines simultanément ou non et 0,7 % en consomment 3.
- L'alprazolam devient en 2012 la molécule la plus consommée suivie par le zolpidem et le bromazépam[5] .
- Les consommateurs de benzodiazépines âgés en moyenne de 56 ans sont principalement des femmes pour près des 2/3 d'entre eux. Un tiers des femmes de plus de 65 ans consomme
- une benzodiazépine anxiolytique et près d'une sur cinq (18 %) une benzodiazépine hypnotique.
- Les principaux prescripteurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont des médecins libéraux (90 %) parmi lesquels les médecins généralistes prescrivent près de 90 % des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques.

- Les temps d'exposition aux benzodiazépines sont parfois très supérieurs aux recommandations de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) avec une utilisation annuelle de 4 à 5 mois pour les molécules hypnotiques et anxiolytiques. A noter qu'une proportion importante de patients les utilise en continu sur plusieurs années.
- La consommation des benzodiazépines expose à certains risques bien connus en particulier neuro psychiatriques, ainsi que des risques d'abus et de pharmacodépendance notamment un phénomène de tolérance et de sevrage à l'arrêt. Les benzodiazépines accroissent également de manière significative le risque d'accidents de la route.

Chez le sujet âgé, la consommation de benzodiazépines peut favoriser les chutes et perturber la mémoire.

Enfin, certaines études récentes font état du lien potentiel entre ces substances et la survenue d'une démence.

Afin de limiter la consommation et les risques des benzodiazépines, les autorités sanitaires françaises ont mis en place depuis 20 ans un certain nombre d'actions sur le plan réglementaire mais aussi en termes d'information et de communication. Devant le constat d'une consommation toujours très importante de benzodiazépines, d'une large prescription en particulier pour des durées trop longues et de la présence de risques liés à leur utilisation, les autorités sanitaires dont l'ANSM souhaitent mettre en place un nouveau plan d'actions. A cette fin, les professionnels de santé, médecins prescripteurs et pharmaciens, seront consultés et impliqués directement dans la mise en place de mesures qui devraient survenir dans le courant de l'année 2014.

Lire aussi

- Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Décembre 2013 - Rapport d'expertise de l'Agence (08/01/2014) (2396 ko)
- Séance de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de juin 2013 (Procès verbal et vidéo)
- Rapport d'expertise de l'Agence : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Janvier 2012 (16/01/2012) (1705 ko)

---

[1] Deux molécules hypnotiques (zolpidem et zopiclone) sont ainsi apparentées aux benzodiazépines.

[2] Le retrait du marché du tétrazépam au niveau européen a été effectué en juillet 2013.

[3] Les myorelaxants et les antiépileptiques ne sont représentés que par une seule benzodiazépine dans chacune de ces classes (respectivement tétrazépam et clonazépam).

[4] Les parts respectives des myorelaxants et des antiépileptiques sont faibles (5,2 % et 1,1 %).

[5] En 2010 et 2011, le tétrazépam était la benzodiazépine la plus consommée en France suivie par le zolpidem, le bromazépam et l'alprazolam.

Annexe 40 : État des lieux de la consommation des benzodiazépines – Point d'information – MED - 05/04/2017

Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information

05/04/2017

Med

- État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France Avril 2017 - Rapport (06/04/2017) (2607 ko)

Une diminution modérée de la consommation des benzodiazépines est observée en France depuis ces trois dernières années. Bien que le niveau en 2015 soit le plus bas que l'on ait observé depuis 2000, le nombre de français consommant une benzodiazépine reste encore trop élevé, en particulier chez les plus de 65 ans. Aussi, il demeure nécessaire de continuer à mobiliser l'ensemble des professionnels de santé et de renforcer l'information des patients sur les risques liés aux benzodiazépines tout en gardant à l'esprit que, bien utilisées, elles sont des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique.L'ANSM va ainsi poursuivre ses actions pour renforcer le bon usage de ces médicaments.

Commercialisées depuis les années 60, les benzodiazépines sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central. Elles sont indiquées dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil et de l'épilepsie. Vingt benzodiazépines et apparentés sont actuellement commercialisées en France.

Compte tenu de l'importance de la consommation de ces médicaments en France, de leur profil de sécurité d'emploi et de certains usages problématiques, les benzodiazépines font, depuis longtemps, l'objet d'une attention particulière de la part des autorités sanitaires. De nombreuses mesures ont ainsi été mises en œuvre pour améliorer leur usage, maîtriser leur consommation et éviter leur potentiel usage détourné.

Dans ce contexte, l'ANSM publie régulièrement un état des lieux de leur consommation et des données de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Ce rapport en est la troisième actualisation et présente les données jusqu'à l'année 2015 incluse.

Les principaux résultats : les données de consommation

Bien que les dernières données montrent une baisse de la consommation de benzodiazépines, le nombre d'utilisateurs en France reste cependant élevé. Près de 13,4% de la population française a ainsi consommé en 2015 au moins une fois une benzodiazépine (anxiolytique principalement).

La France se situe derrière l'Espagne au 2ème rang de la consommation des benzodiazépines en Europe, mais c'est en France que la plus forte diminution est observée entre 2012 et 2015 (10 % versus 5,1% de diminution globale en Europe).
En 2015, 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques (versus 64,9 en 2010) et 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques (versus 48,2 en 2010) ont été vendues en France.
La proportion d'utilisateurs de benzodiazépines est en baisse de 5,7% en 2015 par rapport à 2012. Cette baisse est plus prononcée pour les hypnotiques (-12,8%) que pour les anxiolytiques (-3,8%). La consommation concomitante d'anxiolytique et d'hypnotique a également diminué, passant de 3,1% en 2012 à 2,7% en 2015

Ce sont les femmes qui consomment le plus de benzodiazépines, quel que soit l'âge. Cette prévalence augmente avec l'âge et est la plus importante chez les femmes de plus de 80 ans.

La proportion de français ayant débuté un traitement par benzodiazépines, quelle que soit l'indication, est de 5,4%. Elle est restée stable entre les années 2012 et 2014 pour les benzodiazépines anxiolytiques, mais a en revanche légèrement diminué pour les benzodiazépines hypnotiques.

L'âge médian des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines (anxiolytiques et hypnotiques) est de 49 ans.

Les traitements sont initiés par un médecin généraliste dans environ 82 % des cas. La durée du premier épisode de traitement est inférieure ou égale à 28 jours dans 75 % des cas et inférieure à 12 semaines dans 90% des cas. De 2012 à 2014, 15% des nouveaux utilisateurs ont eu un premier épisode de traitement d'une durée non conforme avec les recommandations, parmi lesquels environ 2% de plus d'un an.

Les benzodiazépines les plus utilisées sont l'alprazolam, suivi du zolpidem et du bromozépam. Il est à noter cependant une diminution de la consommation de zolpidem et zopiclone concordante avec une baisse de la consommation des hypnotiques.

Les benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue (bromazépam et prazépam) sont moins consommées au profit des benzodiazépines à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam) qui présentent un risque théorique plus important de dépendance mais un moindre risque d'accumulation dans l'organisme en particulier chez la personne âgée.

Suite à la mise en place en 2011 et 2012 de mesures réglementaires plus strictes encadrant l'accès au clonazépam, principale benzodiazépine anticonvulsivante, une forte baisse de sa consommation a été observée. Elle a ainsi diminué de 84% en 5 ans.

Les principaux résultats : les données de vigilance et de sécurité

Les dernières données de pharmacovigilance confirment le profil de risque déjà connu de ces médicaments. Environ 23% des effets indésirables graves déclarés avec les benzodiazépines sont des affections du système nerveux (somnolence, comas, convulsions voire, plus rarement, amnésies). Les affections psychiatriques représentent 12% des effets indésirables graves des benzodiazépines anxiolytiques et 17% des hypnotiques avec majoritairement des états confusionnels. Les risques d'effets indésirables graves sont accrus chez le sujet âgé chez qui les chutes sont fréquemment rapportées. Quel que soit l'âge, l'usage des benzodiazépines expose à un risque d'abus et de dépendance physique et psychique avec un syndrome de sevrage à l'arrêt. D'autre part, les benzodiazépines sont les substances les plus impliquées dans la soumission chimique.

La consommation de benzodiazépines expose également à une augmentation du risque d'accidents de la route. Des études internationales montrent une augmentation de 60 à 80% du risque d'accidents, ce risque étant multiplié par 8 en cas de consommation concomitante avec de l'alcool. Toutes les benzodiazépines sont désormais classées en « niveau trois » de danger depuis le 13 mars 2017, se traduisant par une incompatibilité majeure avec la conduite automobile.

En conclusion, si le niveau de consommation en France de benzodiazépines reste à un niveau élevé, les résultats de cet état des lieux sont encourageants. Il est donc nécessaire de poursuivre les efforts, en lien avec les professionnels de santé, et en améliorant l'information des patients et du grand public

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être du à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information : ***Déclarer un effet indésirable***

Annexe 41 : Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la Prégabaline (Lyrica® et génériques) – Point d'information – MED – 30/06/2016

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information

30/06/2016

Med

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite mettre en garde les professionnels de santé sur les conditions de prescription de la prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie.En effet, depuis 2010, les spécialités à base de prégabaline font l'objet de signalements de cas d'abus et de dépendance en France et en Europe, justifiant la mise en place en 2013 d'un suivi national d'addictovigilance.

La prégabaline (Lyrica et génériques) est indiquée dans le traitement de l'épilepsie partielle et des troubles anxieux généralisés. La spécialité Lyrica est également autorisée dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Ces médicaments font l'objet d'une utilisation abusive à des fins récréatives. Les premiers signalements d'abus ont été notifiés en Europe en 2010, et au réseau d'addictovigilance en France en 2011.

En raison de l'utilisation croissante de ces médicaments et des signalements de cas d'abus, de dépendance et de mésusage au réseau des CEIP, un suivi national d'addictovigilance est effectif depuis 2013.

Une surveillance particulière a également été mise en place par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans le cadre du Plan de Gestion des Risques accompagnant la commercialisation des médicaments contenant de la prégabaline.

Le dernier bilan du suivi national d'addictovigilance présenté au Comité technique des CEIP le 28 mai 2015 a mis en évidence deux types de signaux. Le premier est un détournement des prescriptions avec des falsifications d'ordonnance et des cas de nomadisme médical et/ou pharmaceutique. Le second est une augmentation de l'utilisation de la prégabaline au sein de populations à risque (sujets traités par des médicaments de substitution aux opiacés ou présentant des antécédents d'abus), pouvant évoluer vers une consommation à finalité non thérapeutique liée à une obtention illégale.

Dans ce contexte, l'ANSM souhaite rappeler aux prescripteurs les précautions devant être prises chez les patients qui présentent des antécédents de toxicomanie. Les signes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline, tels que le développement d'une tolérance, l'augmentation des doses et un comportement de recherche du médicament doivent être surveillés chez ces patients.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de prégabaline peut être consulté sur la base de données publique des médicaments .

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information : Déclarer un effet indésirable

Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit, d'autre, part être signalé au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont les professionnels de santé dépendent.

Lire aussi

- Comité technique des CEIP du 28/05/15 - Compte-rendu CT022015033 (24/12/2015) (468 ko)
- Commission des stupéfiants et psychotropes-Séance du 25/06/2015- Compte-rendu (22/12/2015) (271 ko)

Annexe 42 : Méthylphénidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance – Lettre aux professionnels de santé – MED – 25/09/2012

Lettre aux professionnels de santé septembre 2012

Information destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens

Rappel des conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate[1] ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Les médicaments contenant du méthylphénidate sont indiqués dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant et l'adolescent. Compte tenu des risques neuropsychiatriques, cérébrovasculaires, cardiovasculaires, des effets possibles sur la croissance et la maturation sexuelle, mais aussi des risques d'abus et d'usage détourné, l'Afssaps a mis en place en 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Le bilan de ce suivi met en évidence la survenue d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière ainsi que l'existence d'un mésusage et le non respect de certaines règles de prescription et de délivrance.

A la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant ces médicaments rappellent donc leurs conditions de prescription et de délivrance, ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphenidate.

Conditions de prescription et de délivrance

- **La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.**
  Cette prescription est valable un an au maximum. Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin. Lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. En l'absence de l'une des deux ordonnances, le renouvellement est interdit.
- **Le méthylphénidate est un stupéfiant**. En conséquence :
  - la prescription des médicaments en contenant est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée,
  - la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres,
  - la délivrance est exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir,
  - le renouvellement de la délivrance de la même prescription est strictement interdit.
  - une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance.
- Le méthylphénidate pouvant faire l'objet d'un mésusage, d'un usage détourné ou abusif, le **médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien**, indiqué par le patient, qui sera chargé de la délivrance.

---

[1] **RITALINE®, CONCERTA® LP, QUASYM® et autres**

Instauration et surveillance du traitement par méthylphénidate

Dans le traitement du TDAH, une prise en charge éducative, psychologique et sociale appropriée est nécessaire. Lorsque les mesures éducatives et psychosociales seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire le méthylphénidate devra se fonder sur un diagnostic établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 après une anamnèse et une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, et les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué ou d'arythmie maligne.

Pendant le traitement par méthylphénidate, une surveillance continue est nécessaire. De plus, il convient de réévaluer régulièrement l'utilité pour le patient du traitement prolongé (plus de 12 mois) en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de méthylphénidate.

Risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires

- Le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires (incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies) et cérébrovasculaires (anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral). En conséquence, l'état cardiovasculaire du patient doit être vérifié et évalué avant de prescrire le méthylphénidate. Le patient doit être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents.
- Lors du traitement, la pression artérielle et le pouls doivent ensuite être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.
  La prudence est indiquée chez les patients où une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.
  En cas de palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexpliquée, difficulté à respirer ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque au cours du traitement par méthylphénidate, un examen cardiaque par un spécialiste doit être rapidement réalisé.

Risques neuropsychiatriques

- Le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients présentant un diagnostic ou des antécédents de dépression sévère, une anorexie mentale ou des troubles anorexiques, des tendances suicidaires, des symptômes psychotiques, des troubles de l'humeur sévères, une manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline).
- Lors du traitement, une évaluation doit être menée à chaque adaptation posologique, puis à chaque visite et au moins tous les 6 mois afin de surveiller la survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques tels que dépression, idées suicidaires, agressivité, anxiété, agitation, psychose et épisodes maniaques.
  Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement doivent être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Son traitement pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

Effet sur la croissance

- Le poids et la taille du patient doivent être mesurés de manière précise et être notés sur une courbe de croissance avant le début du traitement, puis au moins tous les 6 mois.

Usage détourné et mésusage

- Le risque d'usage détourné, de mésusage, d'abus ou dépendance de méthylphénidate doit être surveillé.

Notifications

Lors de la prescription de méthylphénidate, nous vous recommandons de prêter attention aux précautions et mises en garde spéciales mentionnées ci-dessus et nous vous rappelons que tout effet indésirable, en particulier grave ou inattendu, y compris ceux qui pourraient se produire à long terme (même après l'arrêt du traitement), doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Enfin, vous pouvez vous reporter à l'information produit complète et à la notice d'information pour le patient des médicaments prescrits à base de méthylphénidate (http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php).

Sylvie GAUTHIER-DASSENOY
Pharmacien Responsable

Florence DENONAIN
Pharmacien Responsable

Agnès BLANCHARD
Pharmacien responsable

Annexe 43 : Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du Méthylphénidate en France – Point d'information – MED – 17/07/2013

Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate en France : publication par l'ANSM d'un rapport d'analyse et d'une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage - Point d'information

17/07/2013

Med

Le méthylphénidate (Ritaline®, Ritaline LP®, Concerta LP®, Quasym LP®) est indiqué dans le cadre de la prise en charge du trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rend public un rapport faisant un état des lieux sur son utilisation et sa sécurité d'emploi en France.

En raison des effets indésirables potentiels du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, les médicaments en contenant font l'objet d'une surveillance renforcée en pharmacovigilance comme en addictovigilance et de mesures de minimisation des risques mises en place par l'ANSM et l'agence européenne du médicament (EMA).

Les données collectées et présentées dans ce rapport montrent que ces mesures ont permis de limiter les dérives d'utilisation et de confirmer la balance bénéfice/risque positive du méthylphénidate lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation définies par les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). L'ANSM maintient le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des médicaments contenant du méthylphénidate mis en place depuis 2006.

L'ANSM met par ailleurs à disposition des patients et de leur entourage, une brochure informative intitulée « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate » qui a pour but de rappeler les risques liés au méthylphénidate, les modalités de surveillance et les règles de bonne utilisation.

Le méthylphénidate est un psychostimulant dont la structure chimique est apparentée à celle de l'amphétamine. Il est indiqué dans le trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus dans le cadre d'une prise en charge globale, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.

Plusieurs spécialités de méthylphénidate sont disponibles et se distinguent en fonction de leur cinétique de libération : Ritaline®, Ritaline LP®, Concerta LP® et Quasym LP®.

Le rapport de l'ANSM présente un état des lieux sur l'utilisation et la sécurité d'emploi du méthylphénidate en France :

Restée presque confidentielle jusqu'en 2004, l'utilisation du méthylphénidate en France est depuis en constante croissance. Elle reste cependant très limitée par rapport à d'autres pays européens ou à l'Amérique du Nord. Le nombre de patients traités en 2012 est d'ailleurs faible comparé au nombre d'enfants qui seraient atteints d'un TDAH en France.

La prescription initiale et les renouvellements annuels réservés réglementairement aux spécialistes et/ou aux services hospitaliers spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, n'est pas toujours respectée, on estime qu'environ 10 % des prescripteurs initiaux sont des médecins généralistes exerçant en libéral. L'ANSM a donc rappelé les conditions particulières de prescription et de délivrance de ce stupéfiant, aux professionnels de santé, par une lettre qu'elle leur a adressée en septembre 2012 1.

L'utilisation du méthylphénidate peut engendrer des effets indésirables, notamment en cas d'utilisation au long cours. Une surveillance doit être apportée, en particulier en raison des risques d'effets indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébro-vasculaires. Chez l'enfant, il existe un risque potentiel de retard de croissance staturo-pondéral. Les risques de mésusage et de dépendance nécessitent également une surveillance particulière.

Un suivi régulier, en particulier de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de la taille et du poids chez l'enfant, de l'humeur et du comportement, une réévaluation régulière de la nécessité de poursuivre le traitement 2, ainsi que le respect des conditions d'utilisation permettent de limiter la survenue d'effets indésirables graves.

En raison du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, des mesures particulières de surveillance et de minimisation des risques (suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, analyse des données de vente, conditions particulières de prescription et de délivrance, plan de gestion des risques) ont été mises en place pour ce médicament au niveau national et au niveau européen. Les données de suivi montrent que ces mesures ont

permis de limiter les dérives d'utilisation et de confirmer la balance bénéfice/risque positive du méthylphénidate lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation définies par les AMM. Les données sur la sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate sont encore limitées. Des études européennes sont en cours dans le cadre du plan de gestion des risques européen.

La brochure informative est destinée à apporter aux patients et à leur entourage les informations nécessaires avant de démarrer un traitement par méthylphénidate :

Une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage a été conçue en lien avec les laboratoires et l'association de patients HyperSupers - TDAH France. Intitulée « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate », elle a pour but de rappeler les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate, les modalités de surveillance du traitement ainsi que les règles de bonne utilisation.

Pour vous procurer cette brochure :

- *Sur le site de l'ANSM (01/01/1970) (0 ko)*
- *Si vous êtes pharmacien : commandez en ligne sur le site du Cespharm : http://www.cespharm.fr*
- *Si vous êtes un patient ou un proche d'un patient : contactez l'association HyperSupers - TDAH France (http://www.tdah-france.fr) ou l'ANSM (communication.ANSM@ansm.sante.fr)*

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Lire aussi :

- Rapport sur le méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France (17/07/2013) (266 ko)
- Lettre aux professionnels de santé - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables (septembre 2012)
- Rapport du CRPV de Reims : Mise à jour des données de pharmacovigilance – méthylphénidate au 9 octobre 2012 (17/07/2013) (2274 ko)

1 Prescription initiale et renouvellements annuels réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie (voire centres du sommeil pour la forme Ritaline 10 mg). Cette prescription est valable un an maximum, les autres renouvellements pouvant être effectués par tout médecin. Le méthylphénidate étant un stupéfiant, sa prescription, limitée à 28 jours doit être effectuée sur ordonnance sécurisée. Compte tenu des risques d'abus ou de mésusage, le médecin doit y inscrire, tel qu'indiqué par le patient, le nom du pharmacien chargé de la délivrance.

2 *via* notamment un arrêt une fois dans l'année.

Annexe 44 : Information importante de pharmacodépendance : modification du Résumé des Caractéristiques du Produit Stablon® - Lettre aux professionnels de santé – MED - 16/05/2007

LES LABORATOIRES SERVIER

RECHERCHE MÉDICALE ET CRÉATION DE MÉDICAMENTS

Information importante de pharmacodépendance : modification du Résumé des Caractéristiques du Produit Stablon®

Madame, Monsieur, cher Confrère,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Les Laboratoires Servier souhaitent porter à votre connaissance des informations importantes de pharmacodépendance et vous informer des modifications intervenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité Stablon® (tianeptine), indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a réalisé, en collaboration avec Les Laboratoires Servier, une enquête évaluant le potentiel d'abus et de dépendance de Stablon®.
Cette enquête a permis de colliger, entre 1989 et 2004, 141 cas d'abus et de pharmacodépendance observés avec Stablon®, principalement chez des sujets de moins de 50 ans et ayant des antécédents de conduites addictives : abus d'alcool, de tabac, de benzodiazépines et d'héroïne.
Le motif principal de l'abus est la recherche d'un effet anxiolytique. L'arrêt du traitement est difficile en raison de l'apparition possible d'un syndrome de sevrage.

La fréquence des cas d'abus et de pharmacodépendance avec Stablon® est estimée entre 1 et 3 pour 1 000 patients traités.

En conséquence, la modification du RCP et celle de la notice de Stablon® ont été jugées nécessaires. Elles visent d'une part, à rappeler l'importance du respect de la posologie et de la durée du traitement et d'autre part, à induire une surveillance particulière des sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool.

Nous attirons votre attention sur les paragraphes « Mises en garde et précautions particulières d'emploi », « Posologie » et « Effets indésirables » du RCP et sur le paragraphe « Mises en garde » de la notice, que vous trouverez en pièces-jointes.

Nous vous rappelons que tout cas d'abus grave ou de pharmacodépendance grave doit être déclaré au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.fr ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

En restant à votre disposition pour toute précision complémentaire, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, cher Confrère, l'expression de notre sincère considération.

Pierre MONTES
Pharmacien Responsable Intérimaire

P.J : RCP et Notice Modifiés

S.A.S. au capital de 34.590.852 Euros - 085 480 796 RCS Nanterre - Siège social : 22, rue Garnier - 92578 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél. : 01 55 72 60 00 - Télécopie : 01 47 38 27 39

STABLON® 12,5 mg

Tianeptine

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

1. IDENTIFICATION DU MÉDICAMENT

Dénomination
STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé.

Composition qualitative et quantitative
Tianeptine (sel de sodium) : 12,5 mg par comprimé. Excipient : D-mannitol, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, éthylcellulose, oléate de glycérol, polyvidone excipient, carboxyméthylcellulose sodique, silice colloïdale anhydre, saccharose, polysorbate 80, dioxyde de titane, bicarbonate de sodium, cire d'abeille blanche.
Pour 1 comprimé.

Forme pharmaceutique
Boîte de 30 comprimés enrobés (blancs) sous plaquettes thermoformées

Classe pharmaco-thérapeutique
ANTI-DÉPRESSEUR

Nom et adresse de l'exploitant
SERVIER
Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine

Nom et adresse du fabricant
Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 - Gidy

2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MÉDICAMENT

Ce médicament est préconisé dans les états dépressifs d'intensité légère, modérée ou sévère.

3. ATTENTION !

Dans quels cas ne pas utiliser ce médicament
Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :
- chez l'enfant de moins de 15 ans,
- en cas de grossesse ou d'allaitement,
- en association aux médicaments de la dépression de la classe des IMAO non sélectifs (voir rubrique Interactions médicamenteuses et autres interactions).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Mises en garde spéciales
L'utilisation prolongée et à fortes doses peut conduire à un état de dépendance. Ne pas dépasser la posologie recommandée.

Précautions d'emploi
Ne pas arrêter brutalement le traitement, mais diminuer la posologie pendant 7 à 14 jours. Si vous devez subir une anesthésie générale, il convient de prévenir l'anesthésiste réanimateur qui pourra arrêter le traitement 24 ou 48 heures avant l'intervention.
Prévenez votre médecin en cas d'insuffisance rénale.
En cas de doute ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

02 312 59 01

Interactions médicamenteuses et autres interactions
La prise de ce médicament associé à certains médicaments de la classe des IMAO (prescrits en cas de dépression) expose à des accidents très graves, en cas de relais d'un traitement par IMAO, respecter un délai de 15 jours.
Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse allaitement
D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement de toujours demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser un médicament.

Conducteurs et utilisateurs de machines
Chez certains patients une baisse de la vigilance est susceptible de se manifester. L'attention est donc attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

Liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation sans risque chez certains patients
Saccharose (sucre) : environ 24 mg par comprimé, en tenir compte dans la ration journalière en cas de diabète ou en cas de régime sans sucre ou pauvre en sucre.
Cellulose, glycérol, bicarbonate de sodium.

4. COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT

Posologie
La posologie recommandée est de 1 comprimé trois fois par jour, matin, midi et soir, au début des principaux repas.
Chez les sujets de plus de 70 ans et en cas d'insuffisance rénale, limiter la posologie à 2 comprimés par jour.
Ne pas arrêter le traitement sans l'avis de votre médecin.
Dans tous les cas, se conformer strictement à la prescription de votre médecin.

Mode et voie d'administration
Voie orale.

Fréquence et moment auxquels le médicament doit être administré
Au début des principaux repas, matin, midi et soir.

Durée du traitement
Respecter la durée du traitement prescrite par le médecin.
En aucun cas, le traitement ne doit être prolongé sans avis médical.

Conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise
Prendre l'avis du médecin pour la poursuite du traitement.

5. EFFETS NON SOUHAITÉS ET GÊNANTS

Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants :
- maux d'estomac, douleurs abdominales, bouche sèche, perte de l'appétit, nausées, vomissements, constipation, flatulences,
- insomnie, somnolence, cauchemars, fatigue,
- palpitations, troubles cardiaques, douleurs de la région située devant le cœur,
- vertiges, maux de tête, malaises, tremblements, bouffées de chaleur,
- gêne respiratoire, boule dans la gorge,
- douleurs musculaires ou articulaires.

Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité et gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

6. CONSERVATION

NE PAS DÉPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR

7. DATE DE RÉVISION DE LA NOTICE :
Janvier 2007.

02 312 59 01 PH 03.07

Annexe 46 : 06/02/2012 : Communiqué de presse « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM séance du jeudi 2 février 2012 »

REPUBLIQUE FRANÇAISE

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

6 février 2012

Communiqué de presse

Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM
Séance du jeudi 2 février 2012

Au cours de la séance du 2 février 2012, la Commission d'AMM a notamment :
- discuté de la réévaluation du rapport bénéfice / risque de Desernil® (méthysergide) ;
- discuté de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Stablon® (tianeptine).

Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Desernil® (méthysergide)

Desernil® (AMM nationale - 1961 - laboratoires Amdipharm) est indiqué dans le traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face. La substance active, le méthysergide, est un dérivé de l'ergot de seigle.
La réévaluation de son rapport bénéfice/risque s'inscrit dans le cadre de l'enquête sur le risque de fibroses et valvulopathies sous dérivés ergotés et aussi dans une démarche plus large de réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine.

Lors de sa séance du 15 décembre 2011, avant de statuer sur le dossier, la Commission d'AMM avait souhaité disposer de données complémentaires sur le risque de fibrose rétropéritonéale.
Les données d'efficacité de cette spécialité manquent de pertinence. Ce dérivé ergoté peut induire divers tableaux cliniques de fibroses, notamment rétropéritonéales, pulmonaires, pleurales et valvulaires cardiaques. Ces effets sont très rares mais graves.
La commission d'AMM a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable de Désernil.

Réévaluation du rapport bénéfice / risque de Stablon® (tianeptine)

Stablon® (tianeptine), est un médicament des laboratoires Servier, commercialisé depuis 1988, indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs.
Suite à des notifications d'abus avec ce médicament, une enquête d'addictovigilance a été réalisée en 2005 puis actualisée en 2011. Cette dernière enquête montre la persistance de cas d'abus et de pharmacodépendance malgré les mesures qui avaient été mises en place en 2007 : modification de l'information médicale du Stablon® mettant en garde les professionnels de santé (RCP) et les patients (notice) contre ce risque et diffusion d'une lettre aux médecins et aux pharmaciens.
La fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance a été estimée à 1 cas pour 1000 patients traités.
Le profil de sujets surconsommant reste le même au fil du temps : femmes de moins de 50 ans, présence d'antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique, consommation élevée de doses journalières, sevrage ou tentative de sevrage difficile.
Compte tenu du potentiel d'abus et de dépendance avéré du Stablon®, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait proposé que son rapport bénéfice/risque soit réévalué.

En termes de bénéfice, les résultats des études cliniques fournies par le laboratoire ne permettent pas actuellement de remettre en cause l'efficacité de la tianeptine. En termes de risques, la Commission nationale de pharmacovigilance a jugé important le signal en termes de pharmacodépendance. Toutefois, l'analyse des autres effets secondaires rapportés n'était pas de nature à remettre en cause le rapport bénéfice/risque du produit à eux seuls. Elle a souhaité adapter le résumé des caractéristiques du produit pour améliorer la qualité de l'information sur le Stablon® en matière d'effets indésirables.

Au regard de l'ensemble de ces données, **la Commission d'AMM a considéré que le rapport bénéfice/risque de Stablon® restait favorable sous réserve de la mise en place d'actions de minimisation du risque afin de limiter le risque d'abus et de pharmacodépendance**. Ces mesures comprennent notamment le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance du Stablon®. Elles seront accompagnées d'actions de communication et d'information vers les professionnels de santé et les patients pour les sensibiliser sur le risque de pharmacodépendance. L'impact de ces mesures sera évalué un an après leur mise en œuvre.

Demandes d'autorisation de mise sur le marché ou de modifications d'autorisation de mise sur le marché

La commission d'AMM a de plus examiné :

- des dossiers en procédure nationale : 24 demandes d'AMM dont 20 demandes d'AMM génériques, 55 modifications d'AMM et 2 renouvellements d'AMM, l'identification générique ou substituable de 3 médicaments ;
- des dossiers en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : 7 demandes d'AMM pour des médicaments génériques, 51 modifications d'AMM et 2 renouvellements ;
- les dossiers des groupes de travail sur les médicaments homéopathiques, sécurité virale, pharmaceutique, gaz médicaux, médicaments biologiques et issus des biotechnologies.

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : Afssaps-info
Ce service leur permettra de recevoir immédiatement par e-mail les dernières informations de sécurité sanitaire.

Contacts : presse@afssaps.sante.fr – Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Magali Rodde – 01 55 87 30 22

Annexe 47 : Stablon® (Tianeptine) : modification des conditions de prescription et de délivrance à partir du 03/09/2012 – Lettre aux professionnels de santé – MED - 24/07/2012

LES LABORATOIRES SERVIER

A Suresnes, juillet 2012

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens

Modification des conditions de prescription et de délivrance de STABLON (tianeptine) : Stablon 12,5mg comprimé enrobé

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Stablon® est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

A la demande de l'Afssaps, Stablon® a fait l'objet d'une première enquête d'addictovigilance en 2005, puis d'une actualisation des données en 2011.

L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance montre une persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance à la tianeptine, malgré les mises en garde effectuées à l'attention des professionnels de santé et des patients contre un risque d'abus et de pharmacodépendance en 2007. La fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance est estimée à 1 cas pour 1000 patients traités. Le profil des sujets surconsommant reste le même, à savoir : femmes de moins de 50 ans, antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique, consommation élevée de doses journalières, sevrage ou tentative de sevrage difficiles.

Le rapport bénéfice/risque de Stablon® a été considéré comme favorable par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché du 2 février 2012 après sa récente réévaluation, sous réserve de la mise en place d'un encadrement plus strict des conditions de prescription et de délivrance.

L'ANSM a ainsi décidé de soumettre Stablon à une partie de la réglementation des stupéfiants pour limiter le risque d'abus et de dépendance.

Les conditions de prescription et de délivrance suivantes seront applicables à partir du 3 septembre 2012 :

- **Liste I ;**
- **Durée de prescription limitée à 28 jours ;**
- **Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée** (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999) **;**
- **Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ;**
- **Conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.**

Merci d'adresser toute correspondance au :
Siège social : 50, rue Carnot • 92284 Suresnes cedex • Tél.: 01.55.72.60.00
S.A.S. au capital de 34.590.852 euros • 085 480 796 RCS Nanterre

A noter qu'il n'y a pas obligation pour le patient de présenter l'ordonnance dans les 3 jours suivant la date d'établissement pour que le pharmacien puisse délivrer la totalité du traitement.

Ces dispositions ne s'appliquent qu'aux prescriptions exécutées par les pharmacies d'officine.

Nous vous rappelons enfin que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Vous remerciant de votre collaboration indispensable pour garantir le bon usage de notre spécialité Stablon®, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Dr Daniel MOLLE
Directeur Général Ardix Médical

Patricia MAILLERE
Pharmacien Responsable

Annexe 48 : Arrêt de la commercialisation à la fin du mois d'octobre 2005 de la spécialité Tranxène® 50 mg, comprimé pelliculé sécable – Lettre aux professionnels de santé – MED – 22/11/2005

Paris, le 14 octobre 2005

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Sanofi-aventis france en accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, vous informe :

- De **l'arrêt de la commercialisation à la fin du mois d'octobre 2005 de la spécialité TRANXENE 50 mg, comprimé pelliculé sécable** (clorazépate dipotassique). La réévaluation des données actuelles a en effet conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable pour cette spécialité. L'existence d'un dosage unitaire de 50 mg de clorazépate dipotassique administré par voie orale n'est pas justifiée et cette forme ne présente pas une sécurité d'emploi satisfaisante, notamment en raison des cas d'abus et de pharmacodépendance avérés.
- De **la commercialisation d'une nouvelle spécialité TRANXENE 20 mg, gélule** (clorazépate dipotassique) qui doit intervenir à partir du 20 octobre 2005.

TRANXENE 20 mg, gélule sera disponible sous les présentations :

362 988.5 : 28 gélules – Prix Pharmacien Hors Taxes : 4,18 € - Prix Public TTC : 5,82 € - Remb. Séc. Soc. à 65 %.

565 362.3 : 50 gélules (modèle hospitalier) – Agréé Collectivités.

sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).

Les indications thérapeutiques de **TRANXENE 20 mg, gélule**, identiques à celles de TRANXENE 50 mg, sont les suivantes :

- traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
- prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

La posologie chez l'adulte se situe entre 25 et 90 mg par jour. Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 90 mg par jour ne sera pas dépassée.

La prescription et la délivrance de **TRANXENE 20 mg, gélule** suivent les conditions suivantes :

- Liste I.
- Prescription limitée à 28 jours.
- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999).
- Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie, ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance.
- Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien.
- Ces dispositions ne s'appliquent pas aux prescriptions devant être exécutées au cours d'une hospitalisation.

Nous rappelons que les spécialités **TRANXENE 5 mg et 10 mg, gélules** restent disponibles dans les mêmes indications (avec les conditions de prescription et de délivrance suivantes : liste I - durée de prescription limitée à 12 semaines).

Notre Département d'Information Médicale et Scientifique se tient à votre disposition pour toute information complémentaire au Numéro vert : 0800 222 555.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, à l'expression de notre considération distinguée.

Alain SAINT-PIERRE
Pharmacien Responsable

Annexe 49 : Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol® (Flunitrazépam) – Communiqué de presse – SP – 12/01/2001

Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol (flunitrazepam)

12/01/2001

SP

La sécurité d'emploi des benzodiazépines fait, depuis de nombreuses années, l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires françaises. Au cours des dernières années plusieurs mesures ont été prises successivement afin d'en améliorer le bon usage, de maîtriser la consommation et d'éviter l'usage détourné.

En premier lieu, les benzodiazépines hypnotiques à fort dosage ont été retiré du marché : Halcion® 0,50mg en 1987, Halcion® 0,25mg en 1991, Rohypnol® 2mg en 1996. Lysanxia® 40mg a été déremboursé en 1998. Les autres benzodiazépines ont été maintenues sur le marché avec des modifications de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), et restent sous surveillance intensive par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

En 1991, la durée maximale de prescription des hypnotiques a été limitée à 4 semaines, celle des anxiolytiques à 12 semaines. Ces produits sont tous inscrits sur la liste I des substances vénéneuses.

Au début de l'année 2000, la rubrique "Précautions d'emploi" du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des benzodiazépines a été modifiée pour informer sur le risque de passage à l'acte suicidaire lorsque ces médicaments sont prescrits seuls chez les patients dépressifs.

Par ailleurs, en raison du risque d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes et de son implication dans des situations de soumission chimique, le Rohypnol® 1mg (commercialisé par les laboratoires ROCHE) a fait l'objet de mesures spécifiques : restriction d'indication thérapeutique aux "troubles sévères du sommeil" en 1996, modification de la formule en février 1998, réduction de la taille du conditionnement en février 1999 (suppression des boîtes de 20 comprimés remplacées par des boîtes de 14 et 7 comprimés). Ces décisions ont eu pour résultat une diminution très sensible de la consommation du Rohypnol 1 mg® qui a diminué de 40 % entre 1997 et 1999.

Malgré ces mesures, le Rohypnol® reste le médicament le plus susceptible d'abus par les toxicomanes, souvent associé à des produits de substitution. De nouvelles mesures sont en cours de mise en œuvre : dorénavant les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants lui seront appliquées. Ainsi, la prescription de spécialités à base de flunitrazépam devra être écrite en toutes lettres, sur ordonnance sécurisée, la durée maximale de prescription sera limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Une évaluation de ces mesures sera effectuée un an après leur application. Enfin, la surveillance active d'un éventuel report des populations à risque sur les produits ayant des propriétés similaires et pouvant engendrer les mêmes types de problèmes sera mise en œuvre par l'Afssaps avec l'appui du réseau des CEIP.

Contact : Henriette Chaibriant 01 55 87 30 18 - henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr

Annexe 50 : Arrêt de commercialisation de Rohypnol® (flunitrazépam) 1 mg, comprimé pelliculé sécable – Lettre aux professionnels de santé – MED – 19/04/2013

• Arrêt de commercialisation de ROHYPNOL® 1 mg, comprimé pelliculé sécable
• Informations importantes sur les modalités de sevrage

Boulogne-Billancourt, avril 2013

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Nous souhaitons porter à votre connaissance que le laboratoire Roche a pris la décision d'arrêter la commercialisation de Rohypnol® à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier (Boîte de 100 comprimés, CIP : 34009 555 073 9 0) et à compter du 30 septembre 2013 pour le modèle public (Boîte de 7 comprimés, CIP 34009 348 460 7 6). Cet arrêt n'est pas lié à des problèmes de sécurité sanitaire.

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM), nous souhaitons porter à votre connaissance des informations importantes destinées à la prise en charge des patients afin de prévenir ou limiter un effet rebond ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement par Rohypnol®, benzodiazépine à demi-vie longue.

En conséquence nous vous remercions expressément de bien vouloir :

- ne plus instaurer de traitement par Rohypnol® et informer vos patients traités par Rohypnol® de l'arrêt de commercialisation de cette spécialité,
- organiser l'arrêt progressif du traitement par Rohypnol® pour les patients actuellement traités compte tenu de l'utilisation potentiellement chronique de cette spécialité chez un certain nombre de patients et de l'existence possible d'une pharmacodépendance.

Le délai avant la date d'arrêt de commercialisation du Rohypnol® vous permettra de réévaluer les besoins d'un traitement hypnotique, et de proposer, si nécessaire, la meilleure alternative thérapeutique.
En pratique, les modalités d'arrêt de Rohypnol® suivent les recommandations de la HAS sur l'arrêt des benzodiazépines[1] et celles de l'ANSM sur l'arrêt des hypnotiques[2], consultables sur internet :

- Prévoir une consultation dédiée au moment d'entreprendre l'arrêt du traitement afin de réévaluer le diagnostic d'insomnie et son retentissement sur l'état de veille et de rechercher les facteurs pronostiques permettant d'anticiper les difficultés et d'optimiser les modalités d'arrêt.
- Informer le patient sur les conséquences d'un arrêt trop rapide des benzodiazépines en raison du risque important de syndrome de sevrage, des symptômes pouvant survenir pendant l'arrêt du traitement et lui rappeler les règles d'hygiène du sommeil.

Un traitement par benzodiazépines instauré depuis plus de 30 jours ne devra pas être arrêté brutalement mais progressivement sur 4 à 10 semaines, voire plusieurs mois selon les difficultés de sevrage rencontrées, en réduisant par palier de demi-comprimé. La réduction de dose sera poursuivie ensuite de manière progressive, en respectant

.../...

[1] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age

[2] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/991ba07542cf2721a4ce1f46e6217894.pdf

des paliers d'une semaine. En cas de difficulté, les paliers peuvent être allongés à 2 semaines ou 1 mois.
Si les signes de sevrage sont trop importants, il est possible de revenir à la dose précédente et de diminuer les doses plus progressivement.

- Certains patients (échecs de tentatives d'arrêt antérieures, démence, surconsommation régulière d'alcool, dépression caractérisée, insomnie chronique, troubles anxieux caractérisés) nécessitent une décroissance plus lente ; un accompagnement psychologique est particulièrement nécessaire chez ces patients.
- Un accompagnement régulier par des consultations rapprochées centrées sur l'arrêt du Rohypnol® est indispensable.
- Sauf cas particulier, il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt du Rohypnol®.
- Des mesures d'accompagnement non médicamenteuses doivent être mises en place aussi longtemps que nécessaire y compris après l'arrêt total de Rohypnol®.
- L'arrêt de Rohypnol®, au cours d'une hospitalisation spécifique, peut concerner notamment les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'échec ou justifiant une prise en charge spécialisée.
  Si vous décidez, après avis spécialisé, avec l'accord du patient, de réaliser l'arrêt de Rohypnol® en milieu hospitalier, une concertation avec le médecin hospitalier sur le protocole d'arrêt et le suivi à la sortie est indispensable.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM **www.ansm.sante.fr** ou dans le dictionnaire Vidal®.

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez également contacter notre Service d'Information Médicale et Pharmaceutique au : **01.47.61.47.61.**

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N° 116201 - Section B

Dr Yannick Plétan
Directeur Médical

Annexe 51 : Arrêt de commercialisation du Rohypnol® (Flunitrazépam) 1 mg – Point d'information – MED – 19/04/2013

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Point d'Information

Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg

Le Laboratoire Roche informe l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de l'arrêt de la commercialisation de la spécialité Rohypnol 1 mg à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier et du 30 septembre 2013 pour le modèle ville[1]. Cet arrêt n'est pas lié à de nouveaux problèmes de sécurité sanitaire.
A cette occasion, une lettre, rédigée en accord avec l'ANSM, a été adressée aux professionnels de santé concernés afin de les informer et leur apporter des informations importantes concernant les modalités de sevrage de cette benzodiazépine.

Le Rohypnol : historique et problématique spécifique en lien avec ce médicament

Le Rohypnol (flunitrazépam) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 24 décembre 1984 et est commercialisé depuis le 19 janvier 1985. Médicament hypnotique de la famille des benzodiazépines inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, il est prescrit sur ordonnance sécurisée dans des indications limitées aux troubles sévères du sommeil. Il n'existe pas de spécialités génériques du Rohypnol.
Vers la fin des années 90, l'Agence et ses réseaux de vigilances, en particulier le réseau des CEIP[2]-Addictovigilance, avaient mis en évidence un abus et un usage détourné extrêmement important du Rohypnol par les toxicomanes, associés à un trafic. Cette utilisation problématique avait d'ailleurs amené certains médecins à demander son retrait du marché. Le Rohypnol était également, à cette époque, hautement emblématique d'une utilisation dans le cadre d'une soumission chimique, c'est-à-dire à des fins criminelles ou délictuelles (vols, violences ou viols).
Aussi, pour diminuer ces mésusages, plusieurs mesures réglementaires strictes ont été prises par les autorités sanitaires, en lien avec le laboratoire Roche. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Rohypnol a donc été modifié au cours des vingt dernières années, en lien avec l'accroissement des connaissances sur les risques liés à ce médicament :

- 1996 : Restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg
- 1998 : Ajout d'un colorant bleu permettant un repérage visuel en cas de tentative de soumission chimique
- 1999 : Retrait des boîtes de 14 et 20 comprimés pour le modèle « ville » (réduction de la taille du conditionnement)
- 2001 : Modification de la réglementation concernant les conditions de prescription et de délivrance (JO du 7 février 2001) avec une prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

De plus, depuis l'adoption de l'arrêté du 1er avril 2008 par publication, le flunitrazépam figure sur la liste des traitements susceptibles de faire l'objet d'un mésusage, d'un usage détourné ou abusif, ce qui rend obligatoire l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance et la mise en place d'un protocole de soins.

Ces mesures ont ainsi fortement restreint les abus et détournements du Rohypnol. Les ventes ont par ailleurs diminué de 94 % entre 2000 et 2009. Si un report partiel s'est observé sur d'autres benzodiazépines, dont le Rivotril, beaucoup de patients -dont des sujets âgés- ont arrêté complètement toute benzodiazépine.
Cependant, les problèmes d'abus demeurent chez les toxicomanes, en particulier dans la région PACA. Par ailleurs, le flunitrazépam figure parmi les molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsification présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP[3] 2010).

En pratique : ce que cet arrêt de commercialisation implique

Cet arrêt n'est pas lié à de nouveaux problèmes de sécurité sanitaire.
En accord avec l'ANSM, le laboratoire précise dans sa lettre adressée aux professionnels de santé[4] des informations importantes destinées à la prise en charge des patients pour prévenir ou limiter un effet rebond ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement par Rohypnol.

[1] Boîte de 100 comprimés pour le modèle hospitalier et de 7 comprimés pour le modèle public.
[2] Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.
3 Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible.

En pratique, il est ainsi recommandé aux prescripteurs :

- de ne plus instaurer de traitement par Rohypnol et d'informer les patients concernés de cet arrêt de commercialisation
- d'organiser l'arrêt progressif du traitement par Rohypnol pour les patients actuellement traités compte tenu de l'utilisation potentiellement chronique de cette spécialité chez un certain nombre d'entre eux et du risque de pharmacodépendance.

En pratique, les modalités d'arrêt du Rohypnol suivent les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur l'arrêt des benzodiazépines (cf lien en rubrique « lire aussi ») et celles de l'ANSM sur l'arrêt des hypnotiques (cf lien même rubrique). Ainsi, un traitement par benzodiazépines instauré depuis plus de 30 jours ne devra pas être arrêté brutalement mais progressivement sur 4 à 10 semaines voire plusieurs mois suivant les cas, en réduisant par palier de demi-comprimé. La réduction de dose sera ensuite poursuivie graduellement en respectant des paliers d'une semaine (pouvant être allongés de 2 semaines à un mois en cas de difficulté).

Pour les patients actuellement traités, il est conseillé, au cours de leur prochaine consultation, de voir avec leur médecin les modalités à mettre en place pour le sevrage de leur traitement.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM: www.ansm.sante.fr
Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Lire aussi :

- Lettre d'information à destination des médecins prescripteurs et des pharmaciens relative à l'arrêt de commercialisation du Rohypnol 1 mg comprimé pelliculé sécable (avril 2013)
- Fiche arrêt de commercialisation Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/ROHYPNOL-1-mg-comprime-pellicule-secable-flunitrazepam-Arret-de-commercialisation
- Recommandation de l'ANSM relatives à l'arrêt de molécules hypnotiques : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/991ba07542cf2721a4ce1f46e6217894.pdf
- Recommandation de la HAS relatives à l'arrêt des benzodiazépines chez le sujet âgé : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age
- Fiche de surveillance renforcée du Rohypnol (décembre 2012) : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ROHYPNOL/(language)/fre-FR

[4] Lettre destinée en accord avec l'ANSM aux médecins généralistes, gériatres, neurologues, psychiatres, et médecins exerçant en centres du sommeil, en services d'addictologie, en CSAPA (centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie), en centres pénitentiaires. Cette lettre est d'autre part adressée aux pharmaciens.

Annexe 52 : Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée – Point d'information – MED – 05/04/2017

Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information

11/01/2017

Med SP

A partir du 10 avril 2017 [1] , les spécialités contenant du zolpidem devront être prescrites sur ordonnance sécurisée. Cette mesure est prise pour limiter le risque d'abus et de détournement, très important avec ce médicament et favoriser son bon usage. Le zolpidem reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription est toujours limitée à 28 jours.

Le zolpidem est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines[2] . Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle et transitoire. La posologie recommandée est de 10 mg par jour. Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, incluant la période de réduction de la posologie. La durée de traitement recommandée en cas d'insomnie occasionnelle est de 2 à 5 jours, et en cas d'insomnie transitoire, de 2 à 3 semaines. La durée de prescription du zolpidem reste limitée à 28 jours.

Des enquêtes nationales d'addictovigilance sur le zolpidem mises en place depuis 1993 ont mis en évidence une augmentation du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de pharmacodépendance qui se manifeste par :

- une utilisation par des patients dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes;
- un mésusage ou abus à la recherche d'un effet autre que thérapeutique, notamment récréatif ;
- une utilisation détournée par les usagers de drogues, avec notamment des cas d'injections ;
- une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique avec le zolpidem qui est maintenant la molécule la plus impliquée.

En 2004, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du zolpidem avait été modifié en conséquence. Y étaient précisées la possibilité de survenue d'une pharmacodépendance et les mentions communes avec les benzodiazépines.

Afin de favoriser le bon usage et limiter les risques d'abus et de pharmacodépendance du zolpidem, une partie de la réglementation des stupéfiants sera appliquée aux médicaments qui en contiennent.

Ainsi à partir du 10 avril 2017, les médicaments à base de zolpidem (Edluar, Stilnox et génériques) devront être prescrits sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres.
Cependant, il n'y aura pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement.
De plus, le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont les professionnels de santé dépendent géographiquement.

Pour plus d'information : ***Déclarer un effet indésirable***

[1] Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale, publié au JORF n°0008 du 10 janvier 2017 et qui entre en application 90 jours à compter de la date de publication.

[2] Structure chimique différente des benzodiazépines mais mécanisme d'action pharmacologique proche.

Annexe 53 : Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) : nouvelles conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de santé – MED – 02/03/2017

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Février 2017

Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) : nouvelles conditions de prescription et délivrance

Information destinée aux médecins généralistes, psychiatres, gériatres, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, centres du sommeil.

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) souhaitent vous informer des nouvelles conditions de prescription et de délivrance.

Résumé

Les spécialités pharmaceutiques contenant du zolpidem seront soumises, **à compter du 10 avril 2017**, à une partie de la réglementation des stupéfiants : **prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.**

Le zolpidem reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription est toujours limitée à 28 jours. Le chevauchement est interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.
Quant aux autres dispositions réglementaires relatives aux médicaments stupéfiants, elles ne sont pas applicables au Zolpidem, à savoir :

- pas de stockage sécurisé ;
- pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement ;
- pas d'obligation pour le pharmacien d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

Informations complémentaires

Le zolpidem est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines. Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire. La posologie recommandée est de 10 mg par jour. Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, incluant la période de réduction de la posologie. La durée de traitement recommandée en cas d'insomnie occasionnelle est de 2 à 5 jours, et en cas d'insomnie transitoire, de 2 à 3 semaines.

Des enquêtes nationales d'addictovigilance sur le zolpidem, mises en place depuis 1993, ont mis en évidence une augmentation du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de pharmacodépendance qui se manifestent par :

- une utilisation par des patients dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes ;
- un mésusage ou abus à la recherche d'un effet autre que thérapeutique, notamment récréatif ;
- une utilisation détournée par les usagers de drogues, avec notamment des cas d'injections ;
- une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique avec le zolpidem qui est maintenant la molécule la plus impliquée.

Afin de favoriser le bon usage et limiter les risques d'abus et de pharmacodépendance du zolpidem, une partie de la réglementation des stupéfiants sera appliquée aux médicaments qui en contiennent, par arrêté en date du 7 janvier 2017, entrant en vigueur à compter du 10 avril 2017.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et l'étiquetage des spécialités à base de zolpidem seront modifiés. Ils peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit d'autre part être signalé au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont les professionnels de santé dépendent. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable» sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr

Information médicale

Pour toute question complémentaire, vous pouvez contacter les laboratoires concernés.

Spécialités contenant du zolpidem commercialisées en France et concernées par cette information

Dénomination	Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché
ZOLPIDEM ARROW 10mg, comprimé pelliculé sécable	ARROW Information Médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
ZOLPIDEM ALMUS 10 mg comprimé pelliculé sécable	ALMUS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 01 40 80 18 44
ZOLPIDEM BIOGARAN 10 mg comprimé pelliculé sécable	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0811 907 917
ZOLPIDEM CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé sécable	CRISTERS Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 42 04 94 20 – Fax : 01 42 04 94 21
ZOLPIDEM EG 10 mg, comprimé pelliculé sécable	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 96
ZOLPIDEM ALTER 10 mg, comprimé pelliculé sécable	LABORATOIRES ALTER Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 67 10 40 68
EDLUAR 10 mg, comprimé sublingual EDLUAR 5 mg, comprimé sublingual	MEDA PHARMA Email : pharmacovigilance@meda.fr Tél : 01 56 64 10 70
ZOLPIDEM MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable	MYLAN Information médicale et Pharmacovigilance Tél. (service et appel gratuits) : 0 800 12 35 50
ZOLPIDEM RPG 10 mg, comprimé pelliculé sécable	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 41 44 44 50– Fax : 01 41 44 44 90
ZOLPIDEM SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé sécable	SANDOZ Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0800 455 799
ZOLPIDEM TEVA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé sécable	TEVA Santé Information médicale et pharmacovigilance Service et appel gratuits : 0 800 51 34 11
STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable ZOLPIDEM ZENTIVA 10 mg, comprimé pelliculé sécable	SANOFI-AVENTIS FRANCE Information Médicale et Pharmacovigilance Service et appel gratuits France métropolitaine : 0800 394 000 DOM TOM : 0800 626 626
ZOLPIDEM ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé sécable	ZYDUS FRANCE Information médicale et Pharmacovigilance : Tel. : 01 41 19 18 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr

Annexe 54 : Mercalm®, Nausicalm® (Diménhydrinate), Nautamine® (Diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné – Point d'information – MED – 21/03/2016

Mercalm, Nausicalm (diménhydrinate), Nautamine (diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné - Point d'information

21/03/2016

Med

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite mettre en garde les professionnels de santé sur l'usage détourné des antinaupathiques Mercalm, Nausicalm (diménhydrinate) et Nautamine (diphénydramine), notamment chez les adolescents.

En conséquence, les spécialités Mercalm et Nausicalm ont été radiées de la liste des médicaments de médication officinale[1] et ne doivent donc plus être en accès libre à l'officine, au même titre que la spécialité Nautamine qui n'était pas inscrite sur cette liste.

La diphénhydramine (Nautamine) et le diménhydrinate (Mercalm, Nausicalm) sont des antihistaminiques H1 de première génération indiqués dans « la prévention et le traitement du mal des transports ». Nausicalm est également indiqué dans le « traitement symptomatique de courte durée des nausées et des vomissements non accompagnés de fièvre ». Ces trois spécialités ne sont pas soumises à une prescription médicale obligatoire.

Suite à la notification de plusieurs cas d'abus auprès du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance du diméhydrinate et de la diphéhydramine a été réalisée en 2014.

Elle a mis en évidence des cas d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné principalement chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives mais aussi chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance.

Des cas de syndromes de sevrage, de syndromes atropiniques[2] , de troubles neurologiques (troubles de la mémoire, hallucinations, agitation, tremblements) et cardiaques (tachycardie, douleur thoracique), ayant parfois entraîné une hospitalisation, ont été rapportés dans ces contextes d'usage.

Compte-tenu de ces éléments et après avis favorable de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes du 12 février 2015, les spécialités Mercalm et Nausicalm ont été radiées de la liste des médicaments de médication officinale par décision du 13 octobre 2015.

Par conséquent, ces spécialités ne doivent plus être en accès libre en officine, au même titre que la spécialité Nautamine qui n'était pas inscrite sur la liste des médicaments de médication officinale.

Par ailleurs, l'information sur les risques d'abus et de pharmacodépendance a été ajoutée et harmonisée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces spécialités.

Compte-tenu des risques d'abus et de pharmacodépendance des spécialités Mercalm, Nausicalm et Nautamine, l'ANSM demande aux professionnels de santé d'être particulièrement vigilants face à toute demande qui semblerait suspecte et émanant en particulier d'adolescents ou de jeunes adultes.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information : Déclarer un effet indésirable

Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit, d'autre part, être signalé au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (19/02/2015) (48 ko) (CEIP) dont les professionnels de santé dépendent.

Lire aussi

- Relevé de décisions de la Commission des stupéfiants et psychotropes du 12/02/2015 (19/02/2015) (48 ko)

Annexe 55 : Usage détourné de kétamine et de tilétamine, modifications réglementaires - Lettre aux professionnels de santé – AUT – 11/09/2002

Usage détourné de kétamine et de tilétamine, modifications réglementaires

11/09/2002

Aut

Madame, Monsieur

En raison de leur utilisation détournée, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), a réexaminé le dossier de deux anesthésiques utilisés en médecine vétérinaire : la kétamine (KETAMINE UVA®, CLORKETAM® et IMALGENE®) et la tilétamine (ZOLETIL®). Elle a proposé les mesures suivantes :

- obligation du stockage sécurisé des médicaments à base de kétamine ou de tilétamine dans des armoires ou des locaux fermant à clé
- classement de la tilétamine matière première comme stupéfiant
- déclaration obligatoire des vols et détournements des médicaments à base de tilétamine (la déclaration des vols de médicaments à base de kétamine étant déjà obligatoire depuis un an)

Ces mesures ont été prises pour sensibiliser les professionnels à la nécessité de surveiller ces médicaments et d'essayer d'en limiter l'usage détourné. Elles prendront effet après publication des arrêtés correspondants au Journal officiel de la République Française.

La kétamine en tant que matière première est inscrite sur la liste des stupéfiants par l'arrêté du 8 août 1997. Ce classement était justifié par l'apparition de cas d'abus en milieu médical et l'émergence d'une consommation de kétamine dans les milieux festifs ("rave-party"), confirmée par une enquête réalisée en 2000 et 2001. Selon cette enquête, les produits impliqués, quand ils étaient identifiés, étaient le plus souvent des médicaments vétérinaires, plus fortement dosés que les médicaments à usage humain.Ce constat a abouti, par arrêté du 16 août 2001 modifié, à l'obligation de déclaration des vols de médicaments à base de kétamine afin de mieux évaluer l'importance de ces détournements. Depuis la parution de cet arrêté, l'Afssaps a enregistré une dizaine de notifications de vols, tous survenus dans des cabinets ou des écoles vétérinaires, et faisant parfois état d'importantes quantités dérobées.

La tilétamine présente des similitudes avec la kétamine au plan de la structure chimique, des effets pharmacologiques et du potentiel d'abus et de dépendance. De plus, des cas de détournement ont également été observés. C'est pourquoi, les autorités sanitaires ont décidé d'appliquer aux médicaments à base de tilétamine les même mesures de surveillance qu'aux médicaments à base de kétamine.Nous vous rappelons que les vols doivent être signalés aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'Afssaps par simple courrier mentionnant la date et le lieu du vol, le nom du médicament, les quantités volées et le nom du signataire[1].

Nous vous remercions de nous accompagner dans cette nouvelle démarche visant à limiter l'usage détourné des médicaments, et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Philippe DUNETON
Directeur général de l'Afssaps

MARTIN HIRSCH
Directeur général de l'Afssa

[1] Vos déclarations de vols doivent être envoyées à l'Afssaps à l'adresse suivante :
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
Unité Stupéfiants et Psychotropes, 143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex
Téléphone : 01 55 87 35 93, Télécopie : 01 55 87 35 92.

Annexe 56 : Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de Kétamine à compter du 24 avril 2017 – Point d'information – MED – 26/01/2017

Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 - Point d'Information

26/01/2017

Med

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite informer les professionnels de santé de l'inscription des préparations injectables de kétamine sur la liste des stupéfiants. Ceci fait suite à une augmentation de son usage à des fins récréatives et du nombre de cas d'abus. Les signalements de trafic de kétamine sont également en hausse. Par conséquent, ces médicaments suivront la réglementation applicable aux stupéfiants à compter du 24 avril 2017[1] .

La kétamine est utilisée comme anesthésique et est disponible sous forme de médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Les spécialités à usage humain sont réservées à l'usage hospitalier ou à l'utilisation dans des situations d'urgence. L'administration des spécialités à usage vétérinaire est réservée exclusivement aux vétérinaires pour leur usage professionnel et la délivrance de ces spécialités est interdite au public.

Depuis plusieurs années, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) attire l'attention des Etats sur l'abus et le trafic international de kétamine et l'Organisation des Nations Unies (ONU) a voté plusieurs résolutions pour renforcer son contrôle de cette substance.

En France, les premiers cas d'abus de kétamine ont été signalés en 1992. Depuis, elle fait l'objet d'une surveillance ayant conduit en 1997 à l'inscription sur la liste des stupéfiants de la kétamine et de ses sels, en tant que substance, les préparations injectables de kétamine restant inscrites sur la liste I des substances vénéneuses. Les préparations injectables ont ensuite été soumises à une partie de la réglementation des stupéfiants, impliquant dans un premier temps en 2001, l'obligation de déclaration de vol, puis, en 2003, l'obligation de stockage dans des armoires ou des locaux fermés à clef.

Le dernier bilan d'addictovigilance a montré une augmentation du nombre de cas d'abus recueillis par le réseau des CEIP[2] depuis 2002.
L'abus de kétamine est responsable de signes cliniques parfois graves (convulsions, hypertension artérielle sévère, troubles du rythme cardiaque, dépression respiratoire, arrêt respiratoire, perte de connaissance, akinésie transitoire, hallucinations, agitation, désorientation, confusion mentale, distorsion sensorielle, attaques de panique,) pouvant conduite à une hospitalisation et au décès.
Chez des consommateurs chroniques, des complications urologiques sont d'autre part décrites dans la littérature.

Par ailleurs, le trafic de kétamine est en hausse avec une augmentation du nombre de saisies et d'interventions des services répressifs.

Compte-tenu du potentiel d'abus et de dépendance de la kétamine et des données du dernier bilan d'addictovigilance, le Ministère des Affaires sociales et de la Santé a décidé d'inscrire les préparations injectables de kétamine sur la liste des substances classées comme stupéfiants par arrêté en date du 19 janvier 2017[3] , applicable le 24 avril 2017.

Par conséquent, il est important de sensibiliser les professionnels de santé sur le fait qu'à compter du 24 avril 2017, les préparations injectables de kétamine suivront la réglementation applicable aux stupéfiants, à savoir, en plus des parties déjà appliquées, la prescription sur ordonnance sécurisée et la traçabilité des entrées et sorties sur un registre spécial.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information : Déclarer un effet indésirable

Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit, d'autre, part être signalé au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont les professionnels de santé dépendent.

Annexe 57 : Mydriaticum® 0,5%, flacon de 10 mL (Tropicamide) : restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 – Lettre aux professionnels de santé – DIV – 07/01/2019

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Théa PHARMA

Décembre 2018

MYDRIATICUM® 0,5%, flacon de 10 mL (tropicamide) : restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019

Information destinée aux médecins ophtalmologistes, généralistes, pharmaciens de ville et hospitaliers

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les Laboratoires THEA PHARMA vous informent de la modification des conditions de prescription et de délivrance de la spécialité MYDRIATICUM® 0,5%, collyre, flacon de 10 mL (tropicamide), à la suite de la mise en évidence de cas de détournement, notamment par injection chez des usagers d'opioïdes.

A compter du 1er janvier 2019, la prescription du MYDRIATICUM® 0,5 %, collyre en flacon de 10 mL sera réservée aux spécialistes en ophtalmologie pour un usage professionnel.

- La spécialité MYDRIATICUM® 0,5 %, collyre en flacon de 10 mL ne devra plus être dispensée aux patients ;
- Les boîtes de MYDRIATICUM® 0,5%, collyre en flacon de 10 mL mises sur le marché à compter du 1er janvier 2019 mentionneront cette restriction ;
- Au 1er janvier 2019, les boites déjà en stock dans les pharmacies et présentant l'ancien étiquetage ne pourront plus être dispensées aux patients mais uniquement aux spécialistes en ophtalmologie ;

En revanche, les conditions de prescription et délivrance de **MYDRIATICUM® 2 mg/0,4 mL, collyre en récipient unidose** sont **inchangées** (prescription médicale obligatoire (liste I) et délivrance possible aux **patients**).

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

La spécialité MYDRIATICUM® 0,5%, collyre, flacon de 10 mL est indiquée pour la mydriase à visée diagnostique et la mydriase thérapeutique.

Une enquête d'addictovigilance, ouverte par l'ANSM, a confirmé le potentiel d'abus des collyres à base de tropicamide et plus particulièrement l'usage détourné de MYDRIATICUM® en flacon de 10 mL à des fins récréatives.

Il est rappelé que l'administration répétée de tropicamide et la consommation de doses rapidement progressives favorisent l'apparition de manifestations cliniques atropiniques graves (rétention urinaire, iléus paralytique, etc.), avec atteintes neurologiques (troubles du comportement, pseudodémences, comas).

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Théa PHARMA

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Tout cas d'abus ou de pharmaco-dépendance grave doit être signalé au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmaco-dépendance-Addictovigilance (CEIP-A) sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

INFORMATION MÉDICALE

Pour toute question concernant cette modification, nous vous invitons à contacter notre service d'Information Médicale au 0 808 800 100 Service gratuit + prix appel ou par email info.france@theapharma.com.

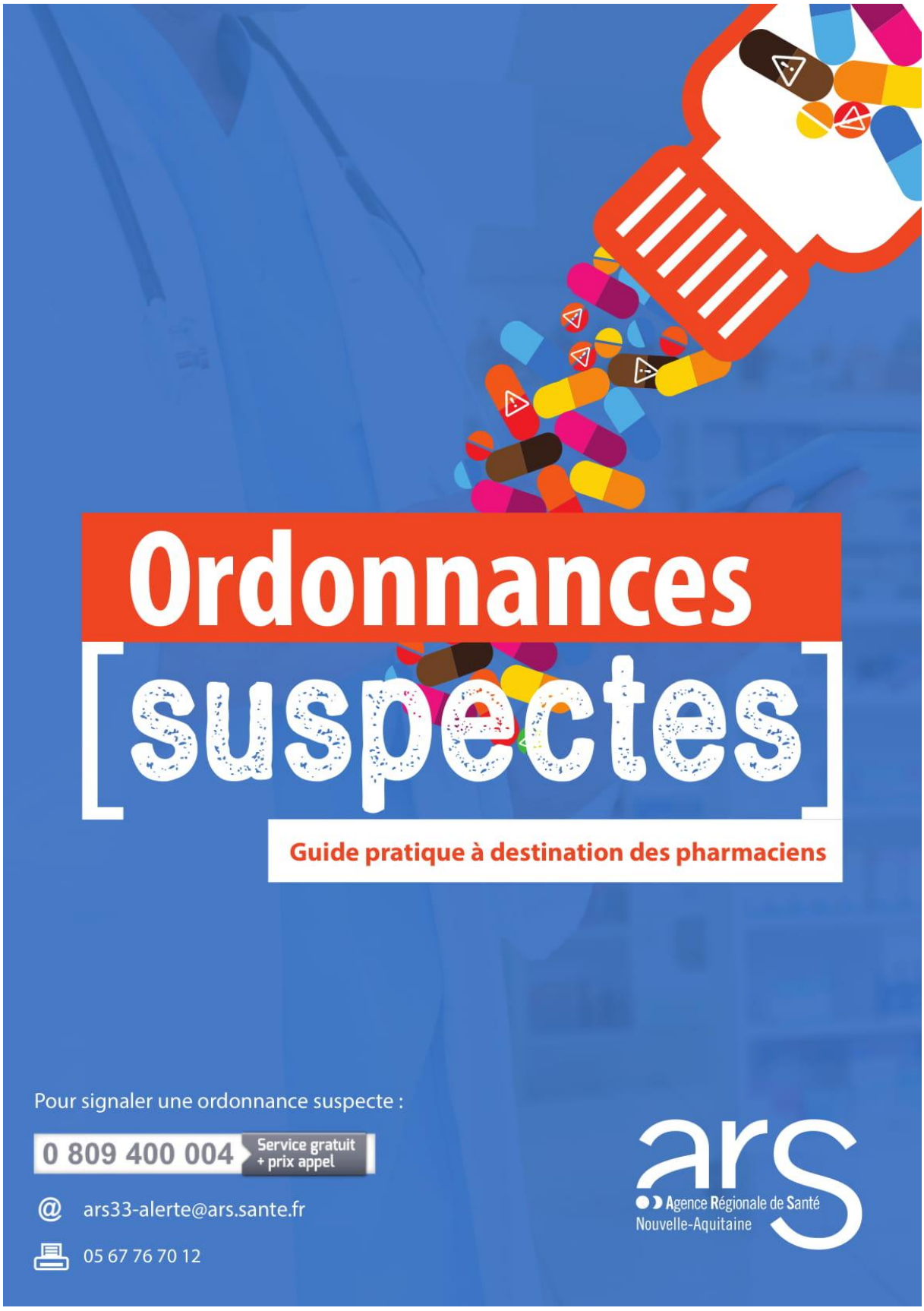
Du lundi au vendredi de 9h à 18h

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Delphine SOLA
Pharmacien Responsable

Annexe 58 : Ordonnance suspecte ARS



COMMENT LES DÉTECTER ?

ATTITUDE DU PATIENT

- Gestes suspects (impatience,...),
- Présentation d'un jeune adulte/adolescent,
- Réponses évasives,
- Achats fréquents/grandes quantités,
- Pas de carte vitale/paiement en espèces,
- Arrive à l'heure de la fermeture,
- Vient pour une autre personne.

PRÉSENTATION DE L'ORDONNANCE

- Photocopie/scan,
- Ajouts manuscrits/Changements,
- Calligraphie suspecte/Fautes,
- Absence de mentions/N°RPPS,
- Non sécurisée alors qu'exigée,
- Molécule connue pour potentiel d'abus ou détournement.

Attention ! Falsification parfois indétectable

COMMENT RÉAGIR ?

CONFIRMEZ LA FALSIFICATION

- Posez des questions ouvertes «Quels sont vos symptômes ?».
- Consultez le dossier pharmaceutique,
- Appelez le médecin pour valider la falsification ou non.

Attention ! Numéro du médecin parfois falsifié

DEVANT UNE FALSIFICATION CONFIRMÉE

- Refusez la délivrance.
- Conviez le patient dans l'espace de confidentialité pour expliquer (risques, règlementation,...).
- Orientez le patient vers un établissement spécialisé.
- Copiez ordonnance et mentionnez-y le refus.
- Appeler la police pour une éventuelle intervention immédiate ou portez plainte contre X pour faux et usage de faux.
  (dépôt de plainte rapide par internet : www.pre-plainte-en-ligne.gouv.fr)
- Signalez à l'ARS (coordonnées page 1) et joindre la copie de l'ordonnance - Hors enquêtes OSIAP(ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible) du CEIP-A*
- Pour vous informer : appelez le **CEIP-A***

**CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (Poitiers pour l'ex-Limousin et l'ex-Poitou-Charentes (addictovigilance@chu-poitiers.fr/05.49.44.38.36) ou Bordeaux pour l'ex-Aquitaine (ceip.addictovigilance@u-bordeaux.fr/05 56 98 16 07)*

DEVANT UN PATIENT AGRESSIF

- Gardez votre calme, votre sang-froid et restez courtois (évitez le tutoiement),
- Dialoguez calmement pour faire baisser la tension,
- Tentez de le rassurez, ne le menacez pas de représailles,
- N'opposez aucune résistance, ne vous opposez pas à sa fuite,
- Evitez tout regard provoquant ou gestes brusques,
- Observez l'agresseur et notez les informations pour une identification future,
- Gardez tous les indices ou traces utiles,
- Portez plainte (police) et informez le CNOP,
- Anticipez avec votre équipe la conduite à tenir.

DEVANT UN SIGNALEMENT DE L'ARS

- Affichez le signalement ou saisissez-le dans votre logiciel (alerte au nom du médecin via n°RPPS).
- Informez l'équipe des derniers signalements et molécules fréquemment détournées.

Attention ! Le patient qui vient n'est peut-être pas l'auteur de la précédente falsification, vérifiez cette nouvelle prescription auprès du médecin.

ars Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine

SANCTIONS DU PHARMACIEN

- Peines pour infraction à la réglementation des substances vénéneuse si délivrance d'ordonnance falsifiée :
  - 5 ans d'emprisonnement et 375 000 € d'amende
  - 7 ans et 750 000 € si faits commis en vue de faciliter le mésusage ou l'abus,
  - Cas des stupéfiants : 10 ans et 7 500 000 €,
  - Mise en jeu de la responsabilité disciplinaire.

Conception Département communication ARS Nouvelle-Aquitaine (2019)

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

Les médicaments à risque de pharmacodépendance, d'abus, ou de mésusage, font l'objet d'une surveillance particulière, l'addictovigilance.
Elle a pour objectif de surveiller et d'évaluer ces substances psychoactives à risque, à l'exception de l'alcool et du tabac.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé en situation de monopole concernant la dispensation des médicaments auprès du public. Il joue donc un rôle clé dans l'addictovigilance, par la déclaration des cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave auprès des CEIP-A, mais également dans la régulation de l'accès au médicament du public. Expert en médicaments, il est sensibilisé à ces substances à risque. Cependant, il est fondamental qu'il actualise en permanence ses connaissances.

Notre étude a porté sur l'analyse de l'ensemble des moyens de communication de l'ANSM, anciennement Afssaps, en matière d'addictovigilance, de janvier 1998 à février 2019. Plus d'une cinquantaine de documents ont été retenus dans le cadre de notre thèse. Ils concernent 23 substances actives à risque d'abus et de pharmacodépendance, sur lesquelles le pharmacien doit exercer une vigilance particulière.
Nous avons pu observer qu'avec la création de l'ANSM, cette information tend à se développer. Or, elle reste difficile d'accès, bien qu'essentielle pour le pharmacien d'officine.

Afin de l'aider dans sa pratique, il dispose d'outils, comme la base de données publique des médicaments qui relaie les informations publiées par l'Agence, celles-ci y sont plus faciles et rapides d'accès. Il dispose également du site Meddispar, des logiciels d'aide à la dispensation et du dossier pharmaceutique.

Discipline :

Pharmacie - Addictovigilance

Mots clés :

- Abus
- Pharmacodépendance
- Usage détourné
- Addictovigilance
- Communication
- Information
- ANSM
- Pharmacien

Adresse de l'UFR :

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux – Collège Science de la Santé
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex