



HAL
open science

1992 - 2018 : 26 ans d'application partielle de la réglementation des stupéfiants aux médicaments dispensés à l'officine

Julie Soubiran

► **To cite this version:**

Julie Soubiran. 1992 - 2018 : 26 ans d'application partielle de la réglementation des stupéfiants aux médicaments dispensés à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02337296

HAL Id: dumas-02337296

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02337296>

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR en PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 septembre 2019

Par Julie SOUBIRAN

Née le 13 août 1993, à Bordeaux

1992 - 2018 :

**26 ans d'application partielle de la réglementation des stupéfiants
aux médicaments dispensés à l'officine**

Sous la direction de :

Mme BAUMEVIEILLE Marie

Membres du Jury

M^{me} BAUMEVIEILLE Marie

Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse

M^{me} DAVELUY Amélie

Docteur en Pharmacie

Juge

M^{me} JOUBERTIE Marie Christine

Docteur en Pharmacie

Juge

Un jour, dit la légende, il y eut un immense incendie de forêt. Tous les animaux terrifiés et atterrés observaient, impuissants, le désastre. Seul le petit colibri s'active, allant chercher quelques gouttes d'eau dans son bec pour les jeter sur le feu.

*Au bout d'un moment, le tatou, agacé par ses agissements dérisoires, lui dit :
« Colibri ! Tu n'es pas fou ? Tu crois que c'est avec ces gouttes d'eau que tu vas éteindre le feu ? »
« Je le sais, répond le colibri, mais je fais ma part »*

Pierre Rabhi

Table des matières

Table des Figures	5
Liste des abréviations	6
Table des Annexes	7
Remerciements.....	9
Introduction.....	12
I. Contexte.....	14
A. Le régime « assimilé stupéfiant » : fondements et applications	14
1. Instauration du régime en 1992	14
a. Bases juridiques.....	14
b. Création du système d'addictovigilance.....	18
2. Un régime complexe nécessitant l'utilisation d'outils par le pharmacien.	20
B. Approche juridique	22
1. Le régime des médicaments « assimilés stupéfiants »	22
2. Un régime cumulable avec d'autres mesures	23
a. Originaires du Code de la Santé Publique.....	23
b. Fondées sur le Code de la Sécurité Sociale.....	24
II. Matériels et Méthodes.....	25
1. Légifrance	25
2. Autres sources	26
• Base de données publique du médicament.....	26
• ANSM.....	26
• Meddispar.....	26
III. Résultats	27
A. Approche historique rétrospective des « assimilés stupéfiants ».....	27
1. 1992 - 2011	27
a. Buprénorphine faible dosage - 1992.....	27
b. Modafinil - 1992	27
c. Buprénorphine haut dosage - 1995	28
d. Flunitrazépam - 2001	30
e. Clorazépate dipotassique - 2003	31
f. Clonazépam - 2010	33

2. 2012 - 2018 : Vers une harmonisation de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants	35
a. Suppression du délai de carence appliqué jusqu'alors	35
b. Tianeptine - 2012	37
c. Midazolam - 2012	39
d. Zolpidem - 2017	40
B. Situation en 2018 - SYNTHÈSE	42
1. Les évolutions entre 1992 et 2018	42
2. Le bilan des mesures applicables en 2018	45
IV. Discussions	47
A. Impact des mesures : un contrôle renforcé de l'accès au médicament	47
1. La Buprénorphine haut dosage	47
2. Vers un élargissement de la liste ?	50
a. Les benzodiazépines	50
b. Le tramadol	52
B. Évolution des ventes après la réglementation	53
C. Le rôle du pharmacien	58
V. Conclusion	60
Bibliographie - Notes	91
SERMENT DE GALIEN	99

Table des Figures

Figure 1 : Exemple de prescription de médicament stupéfiant sur ordonnance sécurisée.....	16
Figure 2 : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » - ANSM, 2012 (disponible en annexe IV).....	36
Figure 2 bis : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » - ANSM, 2012 (suite) (disponible en annexe IV).....	36
Figure 3 : Chronologie des arrêtés d'application partielle de la réglementation des stupéfiants (1992 - 2018) (disponible en annexe VI).....	43
Figure 4 : Application partielle de la réglementation des stupéfiants (1992 - 2018).....	44
Figure 5 : Médicaments soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, mai 2019.....	46
Figure 6 : Évolution des ventes de benzodiazépines « assimilées stupéfiants » de 2000 à 2015 (DDJ/1000habitants/jour) (annexe VII).....	57

Liste des abréviations

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue ANSM en mai 2012.

ARS : Agence Régionale de la Santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

MILDT : Mission Interministérielle de la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

CEIP : Centre d'Evaluation et d'information sur la pharmacodépendance

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

OPEMA : Observation de Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire

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

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

DDJ : Dose Définie Journalière

Table des Annexes

Annexe I : Extrait du recours du laboratoire Lafon auprès du Conseil d'État, 1 / 4 SSR, du 31 mars 1995.....	62
Annexe II : ANSM - Point d'information, Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg - avril 2013.....	63
Annexe III : Sanofi Aventis France, Alain SAINT PIERRE - Lettre adressée aux Pharmaciens, 14 octobre 2005.....	65
Annexe IV : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » publié par l'ANSM en 2012. (figures 2 et 2bis)	66
Annexe V : Extrait du recours du laboratoire Servier auprès du Conseil d'État , 1ère/6ème SSR, 26 décembre 2012.....	68
Annexe VI : Chronologie des arrêtés d'application partielle de la réglementation des stupéfiants (1992 - 2018) (figure 3).....	70
Annexe VII : Évolution des ventes de benzodiazépines « assimilées stupéfiants » de 2000 à 2015 (DDJ/1000habitants/jour), (figure 6).....	71
Annexe VIII : Arrêtés évoqués (ordre de parution au cours de l'étude).....	72
• Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale.....	72
• Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil.....	73
• Arrêté du 9 juin 1994 portant abrogation de l'arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil	74
• Arrêté du 2 octobre 1995, relatif à la durée de prescription de médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2mg.....	75
• Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine.....	76
• Arrêté du 1er février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale	77
• 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.....	78
• 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	79
• Extrait de l'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, JORF n°271 du 21 novembre 1991.....	80
• Arrêté du 23 décembre 2003 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale.....	81

- Arrêté du 7 avril 2005 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale 82
- Arrêté du 12 octobre 2010 fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale83
- Arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale84
- Arrêté du 9 mars 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale, aux médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale, aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale et à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale85
- Arrêté du 8 juin 2012 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale87
- Arrêté du 28 juin 2012 portant sur l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale88
- Arrêté du 16 avril 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de midazolam administrés par voie orale89
- Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale90

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Marie Baumevieille, Docteur en pharmacie, Maître de conférences des universités, habilitée à diriger des recherches, praticienne au Centre d'Addictovigilance de Bordeaux, enseignant chercheur ; pour ses enseignements universitaires en droit pharmaceutique pendant ces six années, ainsi que pour son accompagnement depuis mon stage d'initiation à la recherche jusqu'à aujourd'hui. Merci de m'avoir enseigné les méthodes à suivre, de m'avoir montré la voie et d'avoir cadré mes idées. Le travail à vos côtés m'aura donné un aperçu de la diversité réglementaire liée à notre profession.

Merci également à Amélie Daveluy, Docteur en pharmacie, praticien hospitalier, responsable du centre d'Addictovigilance de Bordeaux, praticienne au centre régional de pharmacovigilance, enseignant chercheur ; d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Votre exercice au sein des centres d'addictovigilance et de pharmacovigilance me semble être d'un grand intérêt non seulement pour notre profession mais également pour la Santé publique.

Merci à Marie Christine Joubertie, Docteur en pharmacie à la Grande Pharmacie de Villenave d'Ornon, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ton soutien, tes corrections et remarques précieuses lors de la rédaction. Je te remercie également pour ta bonne humeur au quotidien, pour le partage de tes connaissances et de ta pratique à l'officine.

Pour leur accueil lors de mon stage d'externat de cinquième année je voulais remercier l'équipe du service Régis du centre hospitalier Charles Perrens, particulièrement le docteur Lenoir, pour sa bienveillance et ses enseignements. J'aimerai également remercier les docteurs Queuille Emmanuelle et Debruyne Anne-Laure pour leurs enseignements pratiques tout au long de ce stage.

Pour leurs conseils lors de la rédaction de ma thèse, je remercie Nils Kessel, Camille et Marie. Merci de m'avoir accordé de votre temps, nos échanges m'ont beaucoup apportés.

Il est essentiel pour moi de remercier mes parents, sans qui, bien évidemment, rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour votre accompagnement de près, comme de loin, depuis le début de la prépa pour la première année jusqu'à aujourd'hui. Huit ans, c'est passé si vite! Et pourtant, malgré les hauts et les bas vous êtes toujours restés à mes côtés. Et nous savons bien que ça n'a pas dû être facile tous les jours pour vous.

Maman, te souviens-tu de ce matin là, coincées dans les bouchons sur les boulevards, avant de partir à l'épreuve la plus importante du premier semestre du concours de première année? Ce jour là, tu as été fabuleuse ! Oui, je profite des remerciements de ma thèse pour te le dire. Cette matinée restera à jamais gravée dans ma mémoire, parce qu'au fond, sans ce « ma chérie, descends de la voiture, vas au feu et arrêtes les motos », JAMAIS je ne serais sur le point de soutenir ma thèse aujourd'hui ! Donc merci, pour ce jour là et tous ceux qui ont suivis.

Papa, pour ton soutien sans faille malgré quelques inquiétudes et quelques petits rappels à l'ordre. Je te remercie d'être resté fidèle à toi même et de m'avoir tiré vers le haut quand je relâchais un peu l'effort. Merci d'avoir tout fait pour maintenir mon équilibre entre les études et le sport, que tu savais essentiel pour moi. Tu as eu de sages conseils et aujourd'hui je pense que nous avons réussi !

Vous êtes, il faut le dire des parents parfaits, vous avez fait une équipe formidable et avez été essentiels à ma réussite. Je suis consciente de la chance que j'ai de vous avoir et j'espère vous rendre fiers. C'est une page qui se tourne, et sans vous elle n'aurait pas pu être écrite, merci.

Je ne peux remercier ma famille sans penser à ma petite soeur. Emma, la colloc' c'était pas notre truc ! Mais au fond, ça nous a certainement rapproché ! Tu étais au top dans mes périodes de révisions et d'exams, toujours un petit texto, un petit mot gentil.

Sans oublier mes grands parents. Il est difficile de vous remercier comme cela noir sur blanc, mais vous savez à quel point vous êtes indispensables. Les petites boites pour les moments où je n'avais pas envie de me faire à manger, les virées shopping pour me changer les idées, les visites pour m'encourager. Je vous remercie, vous êtes géniaux.

Je remercie également mon tonton, qui nous soutient de loin mais qui sait se rendre disponible quand il sent que l'on en a besoin. Je te remercie tout particulièrement pour cette soirée au restaurant à Bordeaux l'été avant de passer le concours de l'internat. J'étais pleine de doutes sur mon avenir et tu as su me rassurer et éclairer ma lanterne.

Deux autres personnes ont été essentielles dans ma réussite universitaire et à mon quotidien ces dernières années.

La première, Aurélie, tu as été la meilleure des binômes dans les années Internat, je n'aurai pu rêver mieux. Ton travail et ton humilité m'ont toujours inspirés. Merci pour ces

révisions sans fin, puis ces virées shopping! Merci d'être toujours là pour papoter, rigoler et me montrer que l'on peut toujours se fixer de nouveaux défis.

La seconde, et pas la moindre, Samuel... Tu partages mon quotidien depuis maintenant plus de trois ans, tu as connu les révisions, les examens, les cours, les entraînements, les compétitions, la fatigue, les joies et les peines de ma vie étudiante. Tu as su me remobiliser après chaque déception, essayant de trouver les mots justes, de me faire prendre de la hauteur. Tu as je pense, réussi à me faire grandir (un peu !). De beaux voyages ont magnifiquement ponctué ces deux dernières années d'études et j'espère que bien d'autres nous attendent.

Je voulais également remercier mon entraîneur d'athlétisme Cyril pour sa présence et son investissement à mes côtés depuis mon entrée en études supérieures. Merci également à Camille et Matthieu qui me soutiennent depuis la première année. Vous avez tous trois participé à cette réussite en maintenant cet équilibre entre étude et sport. Nous allons pouvoir partager de nombreux beaux moments ensemble!

Petite mention très spéciale à Camille qui a été d'une aide précieuse (très précieuse) lors de la rédaction de cette thèse, merci encore milles fois.

Ces quelques mots ne suffisent pas à exprimer ma gratitude et mon amour pour vous tous alors je tâcherai de bien vous communiquer ceux-là de vive voix. Bien que, vous le savez, la communication ne soit pas ma qualité principale ! Je vous aime.

J'oublie certainement des personnes, mais je souhaite finalement remercier tout ceux qui ont croisés mon chemin durant ces années universitaires. Une expérience riche d'enseignements, sur les sciences pharmaceutiques certes mais également et surtout sur la vie en général.

Merci.

Introduction

Le 7 janvier 2017, le zolpidem, plus connu sous son nom de fantaisie Stilnox®, était soumis à de nouvelles règles de prescription pour devenir un médicament « assimilé stupéfiant ». Il était alors, d'après l'État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France publié en avril de la même année, la deuxième benzodiazépine hypnotique la plus consommée avec 328 millions de boîtes vendues.

A ce moment là, j'effectuais le stage hospitalier de 5^{ème} année dans le service Régis de l'hôpital psychiatrique Charles Perrens. Ce stage a particulièrement attiré mon attention et mon intérêt. La psychiatrie est un milieu où les traitements sont extrêmement variés : de l'antalgique au traitement chronique d'une pathologie cardiaque, en passant par l'antidépresseur ou les traitements de substitutions de la dépendance aux opiacés. Cette variété demande une analyse pharmaceutique rigoureuse des médicaments prescrits afin d'éviter les interactions, d'optimiser au mieux les traitements, tout en évitant la surconsommation et en respectant des règles de prescription strictes. De plus, la compréhension des traitements par les patients, ainsi que leur observance est un enjeu clé bien que difficile à mettre en place. Les entretiens avec les personnes hospitalisées permettaient de mettre en place un dialogue et une coopération afin qu'ils comprennent leur pathologie et l'intérêt des traitements en vue de retrouver une vie « normale » lorsque l'hospitalisation prendrait fin. Lors des sorties d'hospitalisation ou en ville, les prescriptions peuvent être complexes. En effet, il y a de nombreux points réglementaires à respecter, tant pour le prescripteur que pour le pharmacien ou les préparateurs.trices qui dispenseront l'ordonnance. C'est dans ce contexte que j'ai commencé à m'intéresser à la réglementation des différents médicaments et notamment à ceux utilisés pour les traitements psychiatrique. Je constatais alors que le pharmacien détenait un rôle clé lors de la mise en place et dans l'accompagnement des patients psychiatriques, mais aussi dans l'accompagnement des prescripteurs afin de s'assurer du bon circuit du médicament et d'éviter les dérives.

En avril 2017, l'« *État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France* » publié sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ansm.sante.fr), faisait un bilan sur la consommation, les mésusages et les problèmes liés aux benzodiazépines en France. Parmi ces benzodiazépines, plusieurs figuraient dans la liste des « assimilés stupéfiants », à savoir, des médicaments non classés en tant que stupéfiants mais dont la prescription et la délivrance pouvaient être soumises à cette réglementation¹.

Parallèlement à mes études, ma pratique à l'officine me permettait d'observer une diminution des prescriptions de zolpidem suite à son passage sur la liste des « assimilés stupéfiants » en janvier. Néanmoins, nous observions encore des ordonnances de zolpidem chez des patients prenant cette molécule depuis de nombreux.ses mois/années, alors même que son indication

est « *traitement à court terme de l'insomnie* ». De plus, les demandes sans ordonnances de Stilnox® étaient fréquentes et cela faisait grandir mon intérêt pour le sujet. Je constatais que la prescription des « assimilés stupéfiants » n'était pas rare (Stilnox®, Subutex®...) et que chaque officine semblait avoir sa façon de faire vis à vis de cette liste.

Une interrogation naissait alors sur cette réglementation : en quoi consistait-elle? Pourquoi cette liste existait et dans quel but ? Quelle était la part de ces médicaments dans nos officines et quel était le rôle du pharmacien vis à vis de ceux-ci ? Quels étaient les impacts de cette réglementation sur les prescriptions des différents médicaments « assimilés stupéfiants » ?

Pour répondre à ces interrogations, il fallait m'appuyer sur le Code de la Santé Publique, des publications, des outils. Cependant il fallait essayer de lier la théorie à la pratique en prenant en considération les différents enjeux essentiels :

- le patient qui doit rester au centre de l'attention,
- les pharmaciens d'officine et les préparateurs qui souhaitent satisfaire le patient tout en respectant une réglementation stricte et en délivrant les bons conseils,
- les prescripteurs qui souhaitent soigner et soulager au plus vite leurs patients, et enfin,
- l'intérêt pour la Santé Publique afin d'éviter les abus, les mésusages, les dérives engendrées par ces médicaments particuliers que sont les « assimilés stupéfiants ».

Nous commencerons par établir le contexte dans lequel le régime « assimilé stupéfiant » est né, en définissant ses fondements et ses domaines d'application via son cadre juridique. Nous définirons ensuite les matériels et méthodes utilisées pour cette étude. Puis, nous énoncerons nos résultats en retraçant l'évolution de l'application de ce régime aux médicaments ainsi contrôlés jusqu'en fin 2018 ; avant de discuter des impacts de ces mesures en terme de santé publique d'une part et sur les ventes des médicaments d'autre part. Enfin, nous évoquerons le rôle du pharmacien auprès des patients et des professionnels de santé lors de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants.

I. Contexte

A. Le régime « assimilé stupéfiant » : fondements et applications

1. Instauration du régime en 1992

a. Bases juridiques

Le 10 septembre 1992, paraissait l'arrêté² « relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale » faisant de la buprénorphine faible dosage, le premier « assimilé stupéfiant ». Il imposait:

- sa prescription : « *sur bon extrait de carnet à souche* » (ancêtre de l'ordonnance sécurisée, support obligatoire pour la prescription des médicaments stupéfiants), « *les quantités doivent être inscrites en toutes lettres* »,
- sa délivrance : « *sur présentation du bon qui devra être conservé par le pharmacien pendant trois ans* »,
- son conditionnement : « *doit comporter la mention “ Liste I - prescription sur carnet à souche ”* ».

Cet arrêté était fondé sur l'article R.5218-1³ (devenu R.5132-39) du CSP indiquant que : « *Les dispositions du présent paragraphe peuvent, pour des motifs de santé publique, être appliquées, en totalité ou en partie, à des (...) médicaments ou produits qui, en raison d'usages abusifs ou détournés, peuvent nécessiter un contrôle à certains stades de leur commercialisation ainsi que de leur prescription* ». Il était complété par l'article R.5208-1 (devenu R.5132-21) du CSP limitant la durée de prescription des médicaments figurants sur les listes I et II des substances vénéneuses à 12 mois, en permettant une réduction de cette durée « *pour des motifs de santé publique, pour certains médicaments, substances psychotropes ou susceptibles d'être utilisées pour leur effet psychoactif, cette durée* ».

Un peu plus tôt cette même année, la directive 92/26/CEE relative aux principes applicables à la délivrance des médicaments avait été publiée par la Communauté Européenne au Journal officiel le 30 avril⁴. Il en ressortait que les médicaments pouvaient être soumis ou non à prescription et que celle-ci pouvait être renouvelable, restreinte à certains médecins spécialistes, rédigée sur un support imposé.

En France, le principe de prescription spéciale, jusqu'ici exclusivement réservé aux stupéfiants, a été transposé dans la réglementation des substances vénéneuses, avec les articles R.5208-1 et R.5218-1 précités. Cette transposition comptait non seulement la prescription sur bon extrait de carnet à souches, mais également l'application totale ou partielle de la réglementation des stupéfiants à des médicaments non classés comme tels (« assimilés

stupéfiants »). Ainsi, est mis à disposition, un moyen de contrôle moins strict que celui des médicaments stupéfiants avec un recours sélectif, applicable au circuit du médicament et à sa mise à disposition auprès du public.

Les bases fixées en 1992 ont évolué au fil des années. Tout d'abord en 1999, avec la transformation des carnets à souches par des ordonnances sécurisées suite à l'arrêté du 31 mars 1999⁵ fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5194 du CSP (devenu R.5132-5 du CSP). Cet arrêté a abrogé celui du 22 février 1990 relatif au carnet à souches, support obligatoire de la prescription des médicaments stupéfiants et « assimilés stupéfiants ».

Ce nouvel outil de prescription devait répondre à des spécifications techniques prévues par les réglementations d'autres États membres de l'Union européenne et assurer un niveau de sécurité au moins équivalent. Cela a permis de conférer « *aux ordonnances des aptitudes contre des risques majeurs de fraudes, que ceux-ci relèvent de la contrefaçon, de la falsification ou du vol* », ainsi qu'une « *reconnaissance aisée, immédiate et sans moyen technique spécifique par les pharmaciens* », tout en essayant d'harmoniser les ordonnances avec quelques points clés: présentation visuelle, identification du prescripteur, filigrane, grammage du papier ou encore « *deux carrés de 1 centimètre et 1,3 centimètre de côté, (...) destinés aux professionnels de santé pour leur permettre d'indiquer le nombre de spécialités médicales prescrites.(...) Les contours des carrés sont réalisés à l'aide de micro-lettres d'une hauteur de 0,4 millimètre avec une tolérance de plus ou moins 0,05 millimètre. Ces micro-lettres forment l'expression « ordonnance sécurisée » répétée autant de fois que nécessaire pour réaliser les contours des carrés, avec l'insertion d'un motif de caducée entre chaque expression* »⁶. Ce dernier point permet, encore aujourd'hui, aux pharmaciens d'officine de vérifier l'authenticité des prescriptions. Cependant, nous verrons plus tard que cela peut être remis en cause à l'ère de l'informatisation. Les bases juridiques énoncées représentent les fondations des règles de prescription et de délivrance. Ces dernières sont indispensables afin de sécuriser le circuit du médicament. En ce qui nous concerne, ces règles sont nécessaires afin de mettre en place l'application partielle de la réglementation des stupéfiants.

1
Docteur DUPONT François Charles
Médecine générale
RPPS 10025215330
5 rue des Océans, 75 000 Paris, FRANCE
+33 1 44 49 43 49
françois.dupont@gmail.com

2 04 Janvier 2015

3
Madame Durand Léa Sophie
Femme
26/02/1990
1m69, 65 kg

4
Médicament « assimilé stupéfiant »,
Une gélule de deux milligramme matin et soir pendant vingt huit jours

5

Dr. DUPONT

6


7


- 1 Informations prescripteur:**
Nom et prénom du prescripteur
Qualité, titre ou spécialité le cas échéant
Numéro d'identification (Adeli ou RPPS)
Adresse professionnelle en précisant la mention « France »
Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »
Adresse électronique
Nom de l'établissement ou du service de santé et n°FINESS
le cas échéant
- 2 Date de rédaction de l'ordonnance**
- 3 Informations sur le patient**
Nom, prénom, sexe, date de naissance du malade
taille et poids si nécessaire
- 4 Informations sur la prescription**
Dénomination du médicament et dénomination commune
En toute lettres:
- **Nombre d'unités thérapeutiques de prise**
- **Nombre de prises**
- **Dosage**
Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement
- 5 Signature du prescripteur** immédiatement sous la dernière prescription
- 6 Numéro d'identification du lot d'ordonnance sécurisée**
- 7 Nombre de spécialités prescrites**

Figure 1 : Exemple de prescription de médicament stupéfiant sur ordonnance sécurisée.

En 2004, la recodification du Code de la Santé Publique à droit constant, énonçait à nouveau le principe de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants grâce aux articles R.5208-1 et R.5218-1 qui devenaient respectivement les articles R.5132-21 et R.5132-39.

En 2007, le décret du 5 février⁷, a apporté des modifications à la réglementation des stupéfiants et par conséquent à celle des « assimilés stupéfiants ». Nous observons :

- une modernisation de l'ordonnancier offrant la possibilité d'utiliser un registre informatisé commun pour tous les médicaments avec enregistrement par un système approprié, ne permettant pas de modifier les données une fois la validation effectuée (article R.5132-9).
- une dispensation modifiée, toujours sur ordonnance sécurisée telle que définie par l'arrêté du 31 mars 1999, mais dans un délai de 3 jours au lieu de 24 heures auparavant : allongement du délai de carence (article R. 5132-33 du CSP).
- une mention du prescripteur sur l'ordonnance concernant la durée de traitement correspondant à chaque fraction (7 ou 14 jours), avec la possibilité d'exclure le fractionnement en portant la mention « délivrance en une seule fois » (article R.5132-30 du CSP).
- une inscription sur l'ordonnance de la quantité de médicament délivrée par unité de prise et des autres mentions : identification de l'officine, numéro d'enregistrement, date d'exécution, indication de substitution si effectuée par le pharmacien (articles R. 5125-53 et R.5132-13 du CSP).
- une conservation des copies des ordonnances de stupéfiants ou « assimilés stupéfiants » sans obligation de traitement pendant 3 ans (article R.5132-35 du CSP).
- une disparition des carnets à souches pour les commandes du pharmacien.
- une modification des mesures concernant la destruction ainsi que la détention de stupéfiants (non applicable au statut de médicament « assimilé stupéfiant »).⁸

En 2007, on observait un élargissement des motifs de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants avec l'apparition de la notion de « pharmacodépendance », par le décret du 5 février 2007⁹. La pharmacodépendance était définie depuis 1999¹⁰ dans l'article R.5132-97¹¹ du CSP comme « *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* ». La pharmacodépendance due à un médicament

devenait un des motifs pouvant entraîner une réglementation plus stricte s'ajoutant aux notions définies par l'article R.5121-152 du CSP, de « mésusage » caractérisée dans la réglementation relative à la pharmacovigilance en tant que circonstance de survenue de l'effet indésirable non conforme à l'AMM, ainsi qu'à celle « d'abus » envisagée en tant qu'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique et psychique.

Alors que les bases juridiques de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants évoluaient au fil des années pour renforcer l'encadrement de l'accès médicament, une amélioration des règles de bonnes pratiques de dispensation était en cours.

b. Création du système d'addictovigilance

En France, le système d'évaluation de la pharmacodépendance a été créé en 1990 par la circulaire ministérielle du 1^{er} octobre 1990¹² et officialisé par la parution du décret du 31 mars 1999¹³. Ce système répond aux demandes de l'OMS et de l'Organisation des Nations Unies (ONU), mais également à la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT). L'OMS et l'ONU souhaitaient la participation des états à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Ces derniers devaient mettre en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public¹⁴. Suite à la Convention unique des stupéfiants de 1961 par l'ONU ayant pour but de lutter contre la consommation de drogues.

Le système d'évaluation de la pharmacodépendance est devenu le système d'addictovigilance en 2017, ayant pour missions :

- la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif,
- l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus, qu'il s'agisse de déviations d'usage de médicaments ou d'autres substances,
- l'information aux professionnels de la santé.

Il accompagne le système de pharmacovigilance¹⁵, défini dans le Code de la Santé Publique comme ayant pour objet « *la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-22 (du même Code)* ».

Le système d'addictovigilance repose sur un réseau de 13 Centres d'Evaluation et

d'Information sur la Pharmacodépendance et l'addictovigilance (CEIP) qui recueillent et évaluent les cas de pharmacodépendance qui leurs sont transmis. Il a développé des outils de surveillance, ainsi que des outils d'évaluation spécifiques et adaptés, afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives et des médicaments concernés . Il se fonde sur la mobilisation des pharmaciens d'officine, acteurs in fine du contrôle de l'accès aux médicaments « assimilés stupéfiants » par une déclaration obligatoire des cas de pharmacodépendances et d'abus graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit¹⁶, d'après les articles R.5132-113 et R. 5132-114. Il permet aux autorités de santé de prendre toutes mesures adaptées pour préserver la santé publique, informer les autorités sanitaires, les professionnels de santé et le grand public.

Les données recueillies par les CEIP proviennent de différentes enquêtes :

- ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)
- DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances),
- DTA (Décès Toxiques par Antalgiques)
- NOTS (NOTifications Spontanées)
- OPEMA (Observation de Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire)
- OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation),
- OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible),
- SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances)
- Soumission chimique

La diversité de ses méthodes de surveillance rend compte des formes diverses que peut prendre l'abus médicamenteux ou de substances psychoactives, ainsi que de la complexité de son évaluation.

Le pharmacien agit en synergie avec les outils de surveillance mis en place en alimentant le système d'information par ses déclarations sur une page internet¹⁷ mise en place en 2017^{18,19}. Les déclarations des effets indésirables ainsi que celles des événements sanitaires indésirables devraient se faire grâce à l'observation des patients par les professionnels de santé afin de déceler les différents cas d'abus. De plus des documents et outils sont à disposition des pharmaciens afin de faciliter leur pratique.

2. Un régime complexe nécessitant l'utilisation d'outils par le pharmacien.

Durant leur cursus universitaire, les pharmaciens sont formés régulièrement aux aspects réglementaires sur le circuit du médicament, de sa fabrication à sa délivrance, sans oublier les conseils associés à la dispensation au patient qui sont indispensables. À l'Université de Bordeaux, une unité d'enseignement spécifique est mise en place dès la troisième année²⁰, l'enseignement se poursuit jusqu'à la sixième année²¹. Les futurs pharmaciens vont alors apprendre que leur exercice est régi par de nombreuses règles. Ces règles sont issues de 3 principaux textes : Le Code de la Santé Publique, le Code de la Sécurité Sociale, le Code de Déontologie qui organiseront l'exercice, les responsabilités des pharmaciens titulaires et adjoints face aux patients, au personnel de l'officine ainsi qu'avec les grossistes et autres fournisseurs. Les enseignants et intervenants extérieurs, dans leur domaine de compétence (ARS, addictovigilance, grossistes répartiteurs), dispensent de nombreux conseils aux futurs pharmaciens mais un point essentiel est la formation continue, qui leur permettra d'être avisés des nouvelles thérapeutiques mais également des nouveaux textes de loi qu'ils devront appliquer. C'est ce qu'il s'est passé pour la prescription de zolpidem en janvier 2017, les règles de délivrance ont évolué. Les pharmaciens ont dû se mettre à jour.

En cas de non respect des règles fixées, les pharmaciens mettent en péril leurs responsabilités:

- disciplinaire face au Conseil de l'Ordre des pharmaciens
- pénale face aux tribunaux correctionnels
- civile face aux tribunaux de grande instance.

Afin de faciliter l'application du cadre juridique de la pharmacie et plus spécifiquement de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, des outils ont été mis place.

Le Conseil National de l'Ordre des pharmaciens a créé le site Meddispar (www.meddispar.fr) en 2005²². Ce site internet est dédié aux médicaments à dispensation particulière à l'officine. Il s'est enrichi avec l'arrivée des médicaments en libre accès ainsi qu'avec les différentes évolutions réglementaires. Ce site est libre d'accès pour tous et concentre toutes les informations réglementaires utiles, relatives à la prescription et à la dispensation en pharmacie d'officine des médicaments à dispensation particulière tels que les stupéfiants et « assimilés stupéfiants », entre autres. Il permet de trouver des « fiches médicaments » auxquelles sont rattachés des références officielles, grâce à des liens internet, afin de faciliter l'accès à l'information.

Par ailleurs, les pharmaciens comme le grand public ont à leur disposition, la base de données publique des médicaments, ouverte le 1^{er} octobre 2013²³, dans le cadre de l'application de l'article 8 de la Loi numéro 2011-2012 du 29 décembre 2010 (art L.161-40-1 et art.D.161-18 à D.161-20 du CSS). Ce projet a été mis en oeuvre en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), et sous l'égide du Ministère des affaires sociales et de la santé. Cette base permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder, en un même espace, aux informations émanant des différentes institutions de santé, en lien avec les missions dont elles ont la charge, sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés au cours des trois dernières années en France. Cette base de données garantie une information publique de référence sur plus de 12 000 médicaments en regroupant :

- des documents associés à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Résumé des caractéristiques des produits, notice, avis de la commission de transparence,
- des informations réglementaires : de la procédure d'obtention de l'AMM aux conditions de prescription et de délivrance,
- l'appartenance à un groupe générique,
- des informations de sécurité sanitaire : communiqués de l'ANSM, etc,
- des documents associés au bon usage des médicaments,
- des données fondamentales : évaluations du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), des enquêtes médico-économiques concernant le prix, le taux de remboursement, l'agrément aux collectivités.

L'ANSM met également à disposition des pharmaciens et du grand public, son site internet (ansm.sante.fr). Les nombreuses informations nécessaires à l'actualisation des connaissances y sont disponibles. Nous y trouverons notamment un tableau regroupant les *Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants »*²⁴ permettant la compréhension et la mise en place de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants. Cependant, la dernière mise à jour de ce tableau date du 7 décembre 2012.

L'application partielle de la réglementation des stupéfiants correspond, dans un cadre juridique particulier, à la croisée entre les médicaments « classiques » placés sur listes I ou II et les médicaments stupéfiants.

B. Approche juridique

1. Le régime des médicaments « assimilés stupéfiants »

Alors que le Code de la Santé Publique prévoit que les médicaments peuvent être classés soit, sur liste I ou II des substances vénéneuses, soit sur la liste des stupéfiants en fonction des risques directs ou indirects auxquels ils sont associés, des médicaments peuvent être partiellement soumis à la réglementation des stupéfiants pour des motifs de pharmacodépendance, de mésusage ou d'abus décrits précédemment. Ce sont, d'après l'article R.5218-1 devenu R.5132-39 du CSP, des cas particuliers pour lesquels certaines mesures restrictives relevant de la réglementation des stupéfiants s'appliquent, mais pas toutes.

Concernant la prescription, outre l'utilisation d'une ordonnance sécurisée, comme définie par l'article R.5132-5 (anciennement R.5194-1) du CSP, le prescripteur doit indiquer « *en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations* »²⁵. La durée de traitement ne peut excéder 28 jours²⁶.

Concernant la délivrance, d'après l'article R.5132-30²⁷ (anciennement R.5213) du même code, la délivrance est limitée et peut être fractionnée : « *Il est interdit de prescrire des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants pour un traitement d'une durée supérieure à vingt-huit jours. Cette durée peut être réduite pour certains médicaments désignés, après avis du Directeur Général de l'ANSM, par arrêté du ministre chargé de la santé. La délivrance fractionnée d'un médicament classé comme stupéfiant ou soumis à la réglementation des stupéfiants peut être décidée, après avis du directeur général de l'ANSM, par arrêté du ministre chargé de la santé. L'arrêté mentionne la durée de traitement maximum correspondant à chaque fraction. Le prescripteur mentionne sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention " délivrance en une seule fois " .* ». Ceci consiste en une restriction à la délivrance destinée à ajuster les quantités remises en une seule fois. L'implication accrue des pharmaciens d'officine dans la régulation de la quantité remise au public en est le corollaire, s'exerçant selon le choix du prescripteur²⁸. Le médecin peut également intervenir par une mention expresse portée sur l'ordonnance autorisant ainsi le chevauchement de deux ordonnances, normalement interdit par l'article R.5132-33 (anciennement R.5213) du Code de la Santé Publique. Le délai de carence impose au pharmacien de diminuer le nombre de comprimés délivrés si l'ordonnance est présentée dans un délai supérieur à 3 jours, ce délai a été allongé de 1 à 3 jours en 2007²⁹.

Le pouvoir réglementaire a également pu puiser parmi les mesures contribuant à la traçabilité et à la sécurisation des stupéfiants à l'officine : stockage exclusif en armoires sécurisées fermées à clé (art R.5132-80 anciennement R.5175 du CSP), comptabilité des stupéfiants lors de l'exécution de l'ordonnance et de la mise en stock des stupéfiants (transcription au registre des stupéfiants, possibilité d'utiliser un registre informatique commun aux autres médicaments à partir de 2007)³⁰ (art R.5132-36 anciennement R.5217 du CSP), archivage des ordonnances pendant 3 ans³¹ (art R.5132-35 anciennement R.5214 du CSP), enregistrement du porteur de l'ordonnance le cas échéant identifié par un justificatif d'identité lorsqu'il n'est pas le patient³² (art R.5132-10 anciennement R.5198 du CSP), inventaire³³ (art R.5132-37 anciennement R.5218 du CSP), déclaration des vols aux autorités compétentes³⁴ (art R. 5132-80 anciennement R.5175 du CSP).

Ainsi, l'application partielle de la réglementation des stupéfiants sélectionne certaines de ces mesures et permet un assouplissement du régime des stupéfiants en terme de règles de prescription et de délivrance. Cependant, ce cadre réglementaire ne sélectionne pas uniquement des mesures encadrant les stupéfiants, d'autres règles viennent étendre ce régime.

2. Un régime cumulable avec d'autres mesures

a. Originaires du Code de la Santé Publique

Depuis le 27 mars 1990, par le Décret n° 90-275, le CSP prévoit qu'« *(u)ne prescription de médicaments relevant des listes I et II ne peut être faite pour une durée de traitement supérieure à douze mois. Toutefois, pour des motifs de santé publique, pour certains médicaments, substances psychotropes ou susceptibles d'être utilisées pour leur effet psychoactif, cette durée peut être réduite* ». (art R.5132-21 anciennement R.5208 du CSP).

Ainsi, le 7 octobre 1991³⁵ a été publié le premier arrêté énumérant les substances de la liste I ayant des propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques. Elles voyaient alors leur durée de prescription réduite : les substances hypnotiques ne pourraient plus être prescrites pour une durée supérieure à 4 semaines et les substances anxiolytiques auraient une durée de prescription limitée à 12 semaines.

On observait avec l'arrêté du 5 février 2008³⁶, la mise en application des articles L. 5125-23-1 et R. 5123-2-1 du CSP : le renouvellement par la procédure exceptionnelle d'une boîte supplémentaire d'un médicament hypnotique ou anxiolytique serait désormais interdit.

Le CSP prévoit une réglementation pour les médicaments ayant des propriétés et des indications présentant des risques pour la santé publique afin de sécuriser la prescription, la délivrance et l'usage par les patients. Le Code de la Sécurité Sociale va également agir en vue de sécuriser l'usage par les patients.

b. Fondées sur le Code de la Sécurité Sociale

Afin d'éviter le mésusage, l'usage détourné ou l'abus de certains traitements, les pouvoirs publics ont fait appel à un contrôle spécifique du remboursement par l'Assurance maladie. Ainsi, par l'arrêté du 1^{er} avril 2008³⁷, « *la prise en charge par l'assurance maladie de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'ANSM, est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et à l'obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription qui doit alors être exécutée par ce pharmacien* » (art L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale). Cette mesure visait à renforcer la sécurité de dispensation de certains médicaments en astreignant le patient à une unique pharmacie pour lui délivrer ses traitements (buprénorphine haut dosage, flunitrazépam, méthylphénidate, méthadone), dans le cas contraire, la sécurité sociale ne prendrait pas en charge le remboursement de son traitement.

Nous pouvons alors constater que l'application partielle de la réglementation des stupéfiants est motivée par l'action contre une relation transgressive au médicament avec pour cible les mésusages, la pharmacodépendance et les abus³⁸. Cette application va limiter l'accès aux médicaments en imposant aux médecins et pharmaciens des règles de prescription et de délivrance plus strictes.

II. Matériels et Méthodes

Les recherches ont été menées à partir de différentes sources d'informations afin d'établir une retrospective de la mise en place de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, ainsi que de ses impacts sur les usages des médicaments concernés. Il s'agit d'une étude exhaustive des médicaments soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants et disponibles en médecine ambulatoire à l'officine.

Les arrêtés ministériels ont été recherchés grâce au site internet de Légifrance (legifrance.gouv.fr) qui permet un accès aisé aux textes publiés, les versions en vigueur ainsi que celles initiales.

Ces recherches se sont déroulées en plusieurs temps. Tout d'abord une enquête sur les textes publiés au sujet de chaque médicament afin de comprendre la réglementation en cours. Ensuite, une recherche sur chaque médicament (les indications, leur date d'AMM etc) ; puis, une étude sur les différentes enquêtes du système d'addictovigilance afin de connaître les raisons ayant entraîné une réglementation plus stricte ainsi que les impacts de celle-ci. Enfin une confrontation des différentes sources afin de valider les informations recueillies.

1. Légifrance

Les arrêtés publiés au Journal Officiel de la République Française constituent la mise en acte de la réglementation en vigueur. Ils sont ainsi notre point de départ.

De ce fait, en entrant dans le moteur de recherche de Légifrance, l'article « R. 5218-1 » (devenu R.5132-39) et l'article « R.5208-1 » (devenu R.5132-21) qui définissent le cadre de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants et en cochant la case « Rechercher ces mots parmi les mots du texte (depuis 1990) », nous obtenons la liste des médicaments et substances classés en tant qu' « assimilés stupéfiants ».

Afin de trouver les mesures complémentaires qui réglementent les membres de cette liste, nous entrons le nom du principe actif en cochant la case « Rechercher ces mots parmi les mots du texte (depuis 1990) ». Pour chaque médicament, c'est en remontant au fil des arrêtés parus, que les nouvelles mesures prises ont été notées.

Nous avons retenu ceux qui correspondaient à des limitations de prescription (durée, chevauchement, renouvellement, prescripteur spécialiste) et au contrôle de remboursement par l'assurance maladie.

2. Autres sources

- [Base de données publique du médicament](#)

Afin d'identifier les caractéristiques des médicaments soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, nous avons utilisé le site internet base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr pour connaître, outre les DCI (Dénomination Commune Internationale), les noms de spécialités connues et de leurs génériques, les indications, les dates d'AMM, de commercialisation (lancement-arrêt) ainsi que les modalités de prescription qui ont permis d'écarter les médicaments non disponibles en pharmacie d'officine.

- [ANSM](#)

Nous nous sommes ensuite intéressés aux motifs liés aux mesures mises en place dans le cadre de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants grâce à des enquêtes et comptes rendus de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes ainsi que ceux des CEIP mis à disposition sur ansm.sante.fr. Connaissant les dates de parution des différents arrêtés nous avons étudié les résultats d'enquêtes et les comptes rendus ayant précédés ces publications afin d'en extraire les causes. Ces comptes rendus ont été trouvés en introduisant le nom du médicament ou sa DCI dans le moteur de recherche de l'ANSM et nous ont permis d'identifier certains enjeux de cette réglementation.

- [Meddispar](#)

Le site Meddispar (meddispar.fr) a été réalisé par l'Ordre des pharmaciens et concerne les médicaments à dispensation particulière à l'officine. Il nous a permis de confronter les informations récoltées auparavant afin de les valider, car il regroupe les réglementations en cours, les dernières actualités ainsi que les liens vers Légifrance pour trouver les textes en vigueur.

Nous avons ensuite essayé de mettre en perspective l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, ainsi qu'un aperçu de son incidence sur la consommation. Enfin, nous avons réfléchi sur les « grandes périodes de changement » et leur impact.

III. Résultats

A. Approche historique rétrospective des « assimilés stupéfiants »

1. 1992 - 2011

a. Buprénorphine faible dosage - 1992

La buprénorphine appartient à la classe des analgésiques opioïdes de palier III. C'est un antalgique qui existe sous forme de comprimés sublinguaux à 0,2 mg en ville et sous forme d'ampoules injectables à 0,3 mg/mL à l'hôpital. Il est prescrit en vue de calmer les douleurs intenses, en particulier celles qui résistent aux autres médicaments antalgiques (par exemple dans les suites de certaines interventions chirurgicales).

L'AMM pour le Temgesic® par voie sublinguale (seule forme disponible à l'officine) a été validée le 17 avril 1987 et sa commercialisation a débuté le 19 novembre 1989 avec un statut de médicament soumis à la liste I des substances vénéneuses. Aujourd'hui, des génériques sont disponibles sur le marché.

La forme sublinguale dosée à 0,2 mg, indiquée en cas de douleurs, peut être prescrite par tous les médecins. Sa prescription ainsi que sa délivrance ont été réglementées par l'arrêté du 10 septembre 1992³⁹ qui impose, à compter du 10 décembre 1992, une prescription obligatoire sur carnet à souches en toutes lettres pour une durée limitée à 28 jours, avec des ordonnances conservées pour une durée de 3 ans.

Cet arrêté a été publié suite à la Commission des stupéfiants et des psychotropes du 4 juillet 1991 qui considérait qu'un « *usage abusif de la buprénorphine serait de nature à présenter un danger pour la santé publique* ».

b. Modafinil - 1992

Le modafinil, Modiodal®, appartient à la classe des sympathomimétiques d'action centrale qui présente un effet éveillant⁴⁰. Le Modiodal® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie. La somnolence diurne excessive se caractérise par une difficulté à rester éveillé et une augmentation de la survenue d'endormissement à des moments inappropriés.

L'AMM a été validée le 24 juin 1992 et sa commercialisation en ville sous forme de comprimés a débuté le 19 octobre 1994 ; il est alors placé sur liste I des substances vénéneuses.

La prescription ainsi que la délivrance de ce médicament ont évolué de nombreuses fois.

Tout d'abord, le 10 septembre 1992⁴¹, le risque pour la santé publique entraîné par un mésusage du modafinil, a motivé une prescription en toutes lettres, sur bon extrait du carnet à souches avec obligation pour le pharmacien de conserver l'ordonnance délivrée pendant 3 ans. La mise en application de cet arrêté est datée au 10 décembre 1992. Cette décision soumet les médicaments à base de modafinil aux mêmes obligations que ceux à base de buprénorphine.

Cependant, suite à un recours intenté par la firme pharmaceutique (disponible en annexe I), le Conseil d'État⁴² a revu son jugement et reconnaît une erreur manifeste d'appréciation quant au danger du mésusage du Modiodal® sur la santé publique estimant que ce risque n'était pas démontré. Le 9 juin 1994⁴³, l'arrêté du 10 septembre 1992 est alors abrogé.

En 2019, et depuis 1995⁴⁴, les médicaments à base de modafinil font partie des médicaments figurants sur la liste I des substances vénéneuses, soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie ou en pneumologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. La fiche thérapeutique de ces médicaments dits « d'exception », coûteux pour l'assurance maladie, a été modifiée de nombreuses fois⁴⁵ depuis 1995. La prescription doit être faite sur ordonnance d'exception à 4 volets. Cette ordonnance devra être conservée 3 ans par le pharmacien effectuant la délivrance. Ces médicaments nécessitent une surveillance renforcée.

Ce cas particulier met en lumière les différents moyens de contrôle de l'usage des médicaments.

c. Buprénorphine haut dosage - 1995

Les médicaments à base de buprénorphine à posologie supérieure à 0,2mg (BHD), sont des médicaments utilisés dans la substitution de la dépendance aux opioïdes. Plus connus sous le nom fantaisie Subutex®, ils participent à la prévention des risques associés et permettraient ainsi de sortir les personnes dépendantes du circuit économique illégal de la drogue. La BHD est un morphinomimétique de synthèse qui reproduit modérément les actions euphoriques de l'héroïne. Ces spécialités ainsi que leur génériques sont aujourd'hui largement prescrits comme traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés et

visent à supprimer les symptômes de manque qui apparaissent lors de l'arrêt de la prise de substances opioïdes.

Le Subutex® a obtenu son AMM le 31 juillet 1995, sa commercialisation a débuté le 19 février 1996.

Les médicaments à base de BHD se présentent sous une seule forme galénique, ce sont des comprimés à administrer par voie sublinguale.

Les règles de prescription et de délivrance ont été définies une première fois en 1995⁴⁶, puis ont été modifiées deux fois en septembre 1999⁴⁷ et le 9 mars 2012 afin de diminuer l'usage abusif, la pharmacodépendance ainsi que les usages détournés de ce médicament.

En 1995⁴⁸, la durée de prescription a été limitée à 28 jours non renouvelable, le support de la prescription imposé devenait le carnet à souche ; puis le 20 septembre 1999⁴⁹, sa délivrance était fractionnée, avec des fractions correspondant à une durée de 7 jours.

En raison des risques d'abus, de dépendance et d'usage détourné, mais aussi de trafic, un plan de gestion de risques ainsi qu'un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance ont été mis en place en 2006 pour chacune des spécialités commercialisées à base de BHD (Subutex® et génériques).

En 2008, par l'arrêté du 1^{er} avril⁵⁰, l'Assurance Maladie a soumis le remboursement des médicaments à base de BHD à l'inscription, par le prescripteur, de la pharmacie choisie par le patient pour effectuer la délivrance du médicament sur l'ordonnance, la coopération entre médecins et pharmaciens étant alors indispensable, notamment dans le cadre d'un refus de dispensation de la part du pharmacien dans l'intérêt du patient⁵¹.

En 2011, suite à l'observation d'usages détournés et de trafic, l'Afssaps (ANSM actuelle) a demandé au laboratoire la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques en complément de la surveillance renforcée déjà menée avec les réseaux de vigilance. Face à la persistance des dérives d'usage, l'Afssaps diffusait en septembre 2011⁵², une mise au point destinée aux professionnels de santé sur l'initiation et le suivi nécessaire des traitements substitutifs de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par la BHD afin de les aider dans la prise en charge des patients et de rappeler les règles de bon usage.

La réglementation du Subutex® a été renforcée en raison d'utilisations hors AMM et de mésusages, notamment des injections intraveineuses. Ce type d'injection pouvant entraîner des séquelles majeures voire létales, ce qui constituait une nouvelle préoccupation pour les autorités de santé publique. De nombreux effets dus au détournement d'usage ont été rapportés, notamment des nécroses cutanées, des complications vasculaires, des maladies infectieuses (dues aux échanges de seringues entre autre) ou encore le Syndrome de Popeye⁵³ se manifestant par un gonflement des deux côtés des deux avant-bras et des mains. Ce syndrome, qui serait dû aux excipients présents dans le Subutex®, ne s'amoinerait pas ou

peu après l'arrêt des injections et pourrait avoir des répercussions sur un plan physiopathologique et esthétique.

Compte tenu du risque de détournement de ce médicament, l'arrivée de la Suboxone®, associant un mélange de BHD et de naloxone, antagoniste des opiacés est à signaler.

Ainsi, en cas de détournement d'usage (injection ou sniff), la naloxone induit un sevrage désagréable et précipité, décourageant le sujet à l'utiliser sous cette forme.

Son AMM a été obtenue le 26 septembre 2006 et son apparition sur le marché a eu lieu le 2 janvier 2012. Elle a été soumise à la même réglementation que le Subutex®.

d. Flunitrazépam - 2001

Le flunitrazépam, initialement commercialisé en tant que Rohypnol® est une benzodiazépine à demi vie longue, indiquée dans le cadre de troubles sévères du sommeil avérés tels que des insomnies occasionnelles ou transitoires.

Il a obtenu son AMM le 24 décembre 1984 et a été rapidement commercialisé le 19 janvier 1985⁵⁴ sous forme de comprimé destiné à une prise par voie orale.

Le 1^{er} février 2001⁵⁵, le Rohypnol® était soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants suite à l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 19 octobre 2000⁵⁶ notant un risque de pharmacodépendance et d'abus. Ainsi, sa prescription devait être réalisée en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours en raison des propriétés hypnotiques du flunitrazépam, le chevauchement était interdit et l'ordonnance devait être présentée dans les 3 jours afin de se voir délivrer la totalité de son traitement. Par ailleurs, une identification de la personne venant chercher les médicaments par le pharmacien était également requise avec une conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans. Le même jour, un deuxième arrêté⁵⁷, stipulait que les médicaments à base de flunitrazépam ne pourraient pas être prescrits pour une durée supérieure à 14 jours et que leur délivrance devrait être fractionnée pour une période de 7 jours.

Quelques jours avant cette prise de décision, l'Afssaps avait publié un communiqué de presse annonçant des mesures à venir et rappelant les règles de bon usage du Rohypnol®⁵⁸. Une enquête de 3 mois avait été réalisée par le CEIP de Marseille auprès du réseau de pharmaciens sentinelles afin d'évaluer l'impact de ces nouvelles mesures. Il en est ressorti que les motifs de prescriptions évoluaient : l'insomnie représentait 71 % des motifs de prescription alors qu'elle en représentait 82 % avant février 2001. Concernant la rédaction des prescriptions, près de 80% des médecins prescrivaient sur ordonnances sécurisées pour 14 jours. Le bulletin

de pharmacovigilance publié par l’Afssaps en mai 2001⁵⁹ rapportait que le risque de dépendance, d’usage détourné et d’usage délictueux dans le cadre de soumission chimique avait été avéré pour le flunitrazépam par les systèmes d’alerte des CEIP et les Centre Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Cela, malgré une adjonction d’un agent coloré de formule du Rohypnol® en 1998 qui avait eu un effet dissuasif insuffisant ; une réduction de taille de son conditionnement de 14 ou 20 comprimés à 7 qui avait été opérée en 1999, puis une suppression du dosage de 2 mg la même année ; de plus, son indication avait été restreinte aux troubles sévères du sommeil et de nouvelles mesures avaient été prises en février 2001.

En 2008, les enquêtes CEIP et OSIAP⁶⁰ rapportaient encore un risque de soumission chimique et d’abus, une consommation en hausse, ainsi que la détection d’ordonnances falsifiées ou suspectes. Le 1^{er} avril 2008⁶¹, l’Assurance Maladie s’emparait du dossier et plaçait le Rohypnol® sur la liste des traitements susceptibles de faire l’objet d’un mésusage, d’un usage détourné ou abusif, rendant obligatoire l’inscription du nom du pharmacien sur les ordonnances pour prétendre au remboursement ainsi que la mise en place d’un protocole de soin.

Malgré ces dernières mesures, un non respect des conditions de prescription et de délivrance été encore observé dans les enquêtes d’addictovigilances.

En dépit de ces nombreuses mesures mises en place en vue de minimiser les risques, les résultats de l’enquête OPPIDUM de 2013⁶², rapportaient que le flunitrazépam restait la benzodiazépine la plus détournée malgré une baisse de la consommation.

Finalement, le laboratoire Roche prononçait officiellement un arrêt de la commercialisation du flunitrazépam 1mg, en accord avec l’ANSM pour des raisons commerciales⁶³. Il serait effectif à compter du 31 mars 2013 en milieu hospitalier et du 30 septembre 2013 en ville.

e. Clorazépate dipotassique - 2003

Le clorazépate dipotassique, originellement connu sous l’appellation Tranxène®, appartient à la classe des benzodiazépines anxiolytiques. Ce médicament est indiqué dans le traitement de l’anxiété lorsque celle-ci s’accompagne de troubles gênants, ou pour prévenir ou traiter les manifestations liées à un sevrage alcoolique.

Une première AMM a été délivrée au Tranxène® pour un dosage de 50 mg en clorazépate dipotassique le 8 mai 1988. Ce médicament a fait son entrée sur le marché sous forme de comprimés à administrer par voie orale. D’autres formes sont actuellement disponibles sur le marché :

- des gélules à dosage inférieur à 50 mg, indiquées dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes et prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique,
- des lyophilisats ainsi que des solutions pour usage parentéral, prescrits en urgences neuro-psychiatriques en cas de crise d'angoisse paroxystique, crise d'agitation, prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible, le traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation. Il est également utilisé en prémédication à certaines explorations fonctionnelles.

Le clorazébate dipotassique a été soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, en raison, entre autres, d'une utilisation hors AMM pouvant entraîner des effets indésirables graves : pharmacodépendance psychique et physique, altération de la conscience, troubles du comportement, amnésie antérograde, altération des fonctions psychomotrices. On notait également un risque d'abus et d'usages détournés.

Son premier dosage à 50 mg, a été soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants par l'arrêté du 23 décembre 2003⁶⁴, qui a imposé une prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, limitée à une durée de 28 jours non renouvelable, avec une conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans, une présentation de l'ordonnance dans les 3 jours afin de se voir délivrer la totalité du traitement, ainsi qu'une interdiction de chevauchement sauf mention expresse du prescripteur. La durée de prescription du clorazébate dipotassique était jusqu'alors limitée à 12 semaines en raison de ses propriétés anxiolytiques.

Le 12 avril 2005⁶⁵, l'application partielle de la réglementation des stupéfiants était étendue aux formes administrées par voie orale (dosage supérieur ou égal à 20 mg). Cela se traduisait par les mêmes mesures que les médicaments au dosage de 50 mg, excepté le délai de carence. En octobre 2005⁶⁶, les résultats de l'Enquête OPPIDUM rapportaient que l'ensemble des indicateurs de pharmacodépendance et de détournement (nombre de fiches concernant le produit ; augmentation des doses depuis 6 mois ; dose supérieure à celle retenue par l'AMM ; souffrance à l'arrêt ; cas d'abus et de dépendance ; obtention illégale ; prise concomitante d'alcool) diminuaient pour le clorazébate dipotassique montrant ainsi l'efficacité des mesures réglementaires prises pour limiter son détournement. Cependant, il figurait toujours en 6^{ème} position des benzodiazépines les plus consommées.

Suite à ce rapport, le 14 octobre 2005, le Tranxène® 50 mg était retiré du marché⁶⁷. Sanofi-Aventis France en accord avec l'Afssaps, informait que la réévaluation des données avait conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable pour cette spécialité. L'existence du dosage

unitaire de 50 mg de clorazépate dipotassique administré par voie orale n'était plus justifiée et cette forme ne présentait pas une sécurité d'emploi satisfaisante, notamment en raison des cas d'abus et de pharmacodépendance avérés. Une nouvelle spécialité Tranxène® 20 mg en gélules, serait commercialisée à partir du 20 octobre 2005 avec les mêmes indications et dans les mêmes conditions de prescription et de délivrance définies par l'arrêté du 7 avril 2005⁶⁸.

f. Clonazépam - 2010

Le clonazépam, ou Rivotril®, est une benzodiazépine à demi vie longue, qui appartient à la classe pharmaceutique des anti-épileptiques. La spécialité Rivotril® est indiquée dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles chez l'enfant ou chez l'adulte.

On le retrouve aujourd'hui sur le marché sous forme de comprimés, de gouttes, et une forme injectable est indiquée dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant.

L'AMM a d'abord été délivrée en 1973 puis modifiée le 1^{er} décembre 1986 pour la forme de gouttes.

En raison de plusieurs signalements de cas d'abus, de dépendance et de détournement avec les formes orales, ce médicament a fait l'objet d'un suivi d'addictovigilance continu depuis 2006. Ce suivi a montré une très forte proportion de prescriptions hors AMM (environ 88% en 2006)⁶⁹ dans la prise en charge des douleurs, notamment les douleurs articulaires et neuropathiques ; ainsi que la prise en charge de l'anxiété, des troubles du sommeil ou autres troubles psychiatriques. De plus, un usage détourné a été souligné chez des toxicomanes ou à des fins de soumission chimique. Enfin, l'apparition de la prescription de ce médicament par des psychiatres en remplacement du Rohypnol® a été observée. En effet, le Rivotril® a remplacé progressivement le Rohypnol® dont le nombre de prescriptions avait nettement diminué depuis la mise en place et l'application d'un cadre strict de prescription et de délivrance en 2001.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, un Plan de Gestion des Risques a été mis en place en 2008 par le laboratoire, à la demande de l'ANSM. Ainsi, en juin 2008, les boîtes de 40 comprimés de Rivotril® 2mg ont été remplacées par des boîtes de 28 comprimés, sans modification des conditions de prescriptions et de délivrance⁷⁰. Cette mesure était accompagnée par la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage et le risque de pharmacodépendance. Au mois d'août de la même année, un modèle unitaire hospitalier était

mis à disposition et une modification galénique de la solution buvable était envisagée afin de limiter les risques de soumission chimique.

Une actualisation de l'enquête d'addictovigilance a été faite en 2010 puis en 2011. D'après l'Enquête Nationale sur la Soumission Chimique menée par les CEIP, le clonazépam était le premier médicament cité dans les cas de soumission chimique.

Afin de limiter les risques et de permettre une harmonisation des conditions de prescription de ce médicament avec les autres benzodiazépines ayant un profil pharmacologique ainsi qu'un potentiel d'abus et de dépendance similaires, la durée maximale de prescription du Rivotril® a été réduite à 12 semaines par l'arrêté du 12 octobre 2010⁷¹.

Compte tenu de la persistance de prescription hors-AMM, des cas d'abus et de dépendance ainsi que de l'émergence d'un important trafic d'ordonnances, il a été décidé que la prescription des formes orales de Rivotril® pour les patients ambulatoires serait faite en toutes lettres et sur ordonnance sécurisée sans autorisation de chevauchement sauf mention expresse du prescripteur avec une conservation de l'ordonnance 3 ans par le pharmacien à partir de septembre 2011⁷².

Enfin, le 15 mars 2012⁷³ (date du report de la mise en application de la restriction de prescription, initialement prévue au 2 janvier 2012), la prescription initiale et le renouvellement annuel ont été réservés aux neurologues et aux pédiatres avec la possibilité de renouvellements intermédiaires effectués par tout médecin. Une mise au point sur l'arrêt de l'utilisation hors AMM du clonazépam a été diffusée en décembre 2011⁷⁴ par l'Afssaps aux professionnels de santé pour les aider dans la prise en charge du patient, afin d'initialiser l'arrêt du Rivotril® et de proposer un autre traitement.

La même année, le laboratoire Roche informait les professionnels de santé qu'un colorant bleu brillant avait été ajouté à la solution buvable en gouttes Rivotril® 2,5 mg/ml afin de diminuer les cas de soumission chimique, les autres composants de ce médicament restaient inchangés⁷⁵.

D'après le rapport sur la consommation des benzodiazépines en France, publié en avril 2017, ces mesures ont entraîné une augmentation des primo-prescriptions par les neurologues et une diminution de celles par les médecins généralistes. Par ailleurs, l'année 2015 montrait une diminution des cas impliquant le clonazépam, observée par les enquêtes du réseau d'addictovigilance notamment OPPIDUM et OPEMA, on observait également une diminution des ordonnances suspectes (OSIAP) et des cas de soumission chimique. Toutefois, malgré cette baisse, le clonazépam restait, d'après ce même rapport, une des benzodiazépines avec les indicateurs de détournement les plus importants (abus/dépendance, obtention illégale, prise d'alcool concomitante, ordonnances falsifiées) et parmi les 5 benzodiazépines les plus citées dans l'enquête sur la soumission chimique. De ce fait, la surveillance renforcée du clonazépam était maintenue.

2. 2012 - 2018 : Vers une harmonisation de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants

a. Suppression du délai de carence appliqué jusqu'alors

L'arrêté du 9 mars 2012 publié au Journal Officiel du 20 mars 2012 a contribué à l'harmonisation du mode de dispensation des médicaments « assimilés stupéfiants ».

Pour les spécialités à base de flunitrazépam (Rohypnol®) et de buprénorphine (Subutex®, Suboxone®), le délai de carence de 3 jours a été supprimé pour non application du premier alinéa de l'article R.5132-33 (anciennement R.5213) du CSP dans le cadre de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants. Cette disposition restrictive étant levée, il n'y aurait plus d'obligation d'application du délai de carence et donc de déconditionnement de ces spécialités si l'ordonnance était présentée plus de 3 jours après sa rédaction. Par conséquent, le délai maximum de présentation de l'ordonnance pour ces spécialités serait désormais de 3 mois comme pour tout médicament relevant de la liste I des substances vénéneuses.

En revanche, le chevauchement d'ordonnances restait interdit sauf mention expresse du prescripteur. Les autres règles de prescription et de délivrance, appliquées à ces médicaments n'étaient pas modifiées, à savoir : la prescription sur une ordonnance sécurisée, en toutes lettres, une durée de prescription limitée non renouvelable pouvant être fractionnée selon les spécialités, un enregistrement du porteur, un archivage de l'ordonnance pour une durée de 3 ans.

Cette nouvelle disposition s'appliquait aux ordonnances rédigées à compter du 21 mars 2012.

Le 6 avril 2012, l'Afssaps publiait sur son site internet un tableau récapitulatif des *Conditions de prescription et de délivrance des médicaments dits « assimilés stupéfiants »* à base de flunitrazépam, buprénorphine, clonazépam et clorazépate dipotassique administrés par voie orale. Ce document de synthèse clarifiait l'arrêté du 9 mars 2012 et intégrait parmi les médicaments soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, la tianeptine, qui serait soumise à ces mesures à partir du mois de septembre de la même année.

**Conditions de prescription et de délivrance
des médicaments « assimilés stupéfiants »**

	Flunitrazépam par voie orale	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale	Clorazépate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale	Tianeptine par voie orale	Clonazépam par voie orale	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale
	Rohypnol®	Subutex® et génériques Suboxone®	Tranxène 20 mg®	Stablon®	Rivotril®	Temgesic®
Statut	Liste 1					
Conditions de prescription						
Prescripteurs autorisés	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres. Renouvellement par tout médecin	Tout médecin
Ordonnance sécurisée	Obligatoire					
Rédaction de la posologie en toutes lettres	Obligatoire					
Mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance	Oui	Oui	-	-	-	-
Durée maximale de prescription	14 jours	28 jours	28 jours	28 jours	12 semaines	12 mois
Prescription avec délivrance fractionnée	Oui ¹	Oui ¹	-	-	-	-
Mention sur l'ordonnance de la durée de traitement correspondant à chaque fraction¹	7 jours au maximum ¹	7 jours au maximum ¹	-	-	-	-
Renouvellement de la même prescription	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 semaines	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 mois
Chevauchement de prescription	Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur					Chevauchement autorisé

1. Toutefois, le prescripteur peut pour des raisons particulières tenant à la situation des patients, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « Délivrance en une seule fois ».

*Figure 2 : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » - ANSM, 2012
(disponible en annexe IV)*

**Conditions de prescription et de délivrance
des médicaments « assimilés stupéfiants » (suite)**

	Flunitrazépam par voie orale	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale	Clorazépate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale	Tianeptine par voie orale	Clonazépam par voie orale	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale
	Rohypnol®	Subutex® et génériques Suboxone®	Tranxène 20 mg®	Stablon®	Rivotril®	Temgesic®
Conditions de délivrance						
Délai de présentation de l'ordonnance²	Absence de délai de carence ²					
Fractionnement de la délivrance	Oui ¹	Oui ¹	-	-	-	-
Durée de traitement délivrable	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	28 jours	28 jours	30 jours	30 jours
Déconditionnement si besoin	Non					
Enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance si ce n'est pas le patient	Obligatoire en plus de l'inscription du nom et de l'adresse du patient-					
Justificatif d'identité si le porteur d'ordonnance n'est pas connu du pharmacien	Obligatoire					
Conservation de l'ordonnance pendant 3 ans	Obligatoire					
Enregistrement des entrées et sorties sur le registre des stupéfiants ou système informatique spécifique	Non					
Conditions de stockage						
Stockage sécurisé	Non					

2. La totalité du traitement peut être délivrée quelque soit la date de présentation de l'ordonnance sous réserve que celle-ci soit valide.

*Figure 2 bis : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » - ANSM,
2012 (suite) (disponible en annexe IV)*

b. Tianeptine - 2012

La tianeptine, connue sous le nom de spécialité Stablon®, est un antidépresseur appartenant à la classe des Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS) indiqué dans les états dépressifs majeurs. L'AMM pour cette indication a été octroyée le 6 février 1987. Elle est commercialisée en France depuis le 19 mai 1988 sous forme de comprimés destinés à la voie orale.

Le Stablon® est classé par l'ANSM parmi les médicaments à risque d'usage détourné et de dépendance⁷⁶. L'évolution de la réglementation concernant la prescription et la délivrance de ce médicament s'est faite en deux temps.

Tout d'abord, suite à des notifications d'abus, une enquête d'addictovigilance a été réalisée en 2005. L'enquête menée par le CEIP de Nancy⁷⁷ relevait « *16 observations pour 16 214 personnes ayant reçu une prescription de tianeptine en Champagne-Ardenne et Lorraine en 2004, soit une prévalence de 1 pour 1000. La majorité des patients (avait) un comportement de dépendance à d'autres substances et certains (satisfaisaient) leur surconsommation de tianeptine par nomadisme médical et pharmaceutique* ». L'enquête concluait que « *ces 16 cas (venaient) confirmer que la tianeptine (n'était) pas dépourvue d'effets toxicomanogènes. Cette information (allait) à l'encontre de ce qu'(affirmait) le Résumé des Caractéristiques du Produit ; médecins et pharmaciens (devaient) en être avertis.* ». On note que la notion de nomadisme médical implique le fait qu'un patient aille voir plusieurs praticiens en un temps réduit pour une seule raison. Selon l'Assurance Maladie, est « *présumé nomade* » : « *tout patient dont l'indice de présumé nomadisme est égal ou supérieur à trois, sur une période de six mois. Cet indice est la différence entre le nombre de médecins différents consultés et le nombre de spécialités différentes de ces médecins* »⁷⁸.

De plus, une enquête officielle menée conjointement par le laboratoire Servier, les CEIP et les CRPV entre 1989 à 2004, avait répertorié 125 cas de surconsommation de tianeptine, apportant également des informations au sujet des Ordonnances Suspectes, qui constituaient un indicateur d'Abus possible. Ainsi, de 1991 à 1998, 6 ordonnances falsifiées concernant le Stablon® avaient été identifiées, puis, 18 autres de 1998 à 2004. Le pourcentage de falsifications pour Stablon® par rapport au nombre total d'ordonnances falsifiées signalées en France augmentait chaque année sur l'ensemble du territoire métropolitain. L'enquête expliquait les cas de dépendance par une structure très proche d'un médicament retiré du marché en 1999 pour ses effets toxicomanogènes : l'amineptine ou Survector®. La dépendance serait majoritairement présente chez des femmes (2 cas sur 3) de moins de 40 ans ayant déjà eu des conduites addictives aux médicaments ou à l'alcool et recherchant des effets

anxiolytiques. La difficulté de l'arrêt à cause de l'apparition d'un syndrome de sevrage serait une des causes de la dépendance.

Suite à ces investigations, le laboratoire Servier, communiquait le 16 mai 2007 une lettre destinée aux pharmaciens et aux médecins⁷⁹ informant d'une modification du RCP et de la notice du médicament Stablon®. Cela constituait le premier recours en vue d'améliorer la consommation du médicament.

Lors de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du mois d'avril 2011⁸⁰, une actualisation de l'enquête était publiée, elle rendait compte de nouveaux cas d'abus sur la période 2006 - 2011, ayant le même profil de personnes dépendantes que l'étude précédente. Une prescription sur ordonnance sécurisée a été envisagée afin de réduire les cas d'abus, cependant, cette mesure a d'abord été rejetée afin de ne pas contraindre l'exercice des prescripteurs et ne pas complexifier les règles de prescription et de délivrance des médicaments. Cette mesure serait examinée dans un second temps après une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Le 24 avril 2011, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a demandé cette réévaluation du rapport bénéfice/risque⁸¹ de la tianeptine au vu de nouvelles données concernant le risque de pharmacodépendance.

Le 24 janvier 2012, la Commission nationale de pharmacovigilance a jugé comme « important » le nombre de cas de pharmacodépendance signalés. 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. Une nouvelle demande de modification des informations sur le produit (RCP-notice) a été formulée afin d'améliorer la qualité de l'information en matière d'effets indésirables.

Le 2 février 2012, la Commission nationale d'AMM a estimé que les résultats des études cliniques fournies par le laboratoire ne permettaient pas de remettre en cause l'efficacité de la tianeptine. En conséquence, le rapport bénéfice/risque demeurerait 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 comprenaient notamment le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance du Stablon® à partir du 3 septembre 2012⁸² et des mesures d'informations aux professionnels de santé⁸³ et aux patients pour les sensibiliser sur le risque de pharmacodépendance.

Le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance reposaient alors sur l'obligation de prescription sur une ordonnance sécurisée mentionnant notamment à la posologie en toutes lettres du traitement (art R. 5132-5 et R. 5132-29 du CSP anciennement R.5194-1 et R.5212), sur la limitation de la durée de prescription à 28 jours (art. R.5132-30 du CSP anciennement R.5213), sur l'interdiction de chevauchement des prescriptions sauf

mention expresse du prescripteur (second alinéa de l'article R. 5132-33 du CSP, anciennement R.5213), ainsi que sur l'obligation pour le pharmacien de conserver pendant 3 ans une copie de l'ordonnance (article R. 5132-35 du CSP, anciennement R.5214).

Le 31 octobre 2012, les Laboratoires Servier ont envoyé une première requête auprès du Conseil d'État afin d'obtenir l'annulation de l'arrêté du 28 juin 2012 portant sur l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale. Cette requête a été rejetée.

Le 26 décembre 2012⁸⁴, le secrétariat du contentieux du Conseil d'État, enregistré une nouvelle requête des Laboratoires Servier demandant à nouveau l'annulation de l'application partielle de la réglementation des stupéfiants à la tianeptine ainsi qu'un dédommagement financier. Le Conseil d'État rejetait alors une nouvelle fois cette demande en évoquant la surveillance du risque d'abus et de pharmacodépendance (paragraphe 5 du recours en annexe IV) ainsi que les résultats des deux enquêtes qui avaient été conduites en 2005 et 2011 par l'Afssaps avérant les cas d'abus, de mésusages, d'usages détournés et de dépendance liés au traitement par tianeptine (paragraphe 6 du recours).

Le cas du Stablon® est particulier car de nombreuses mesures ont été prises malgré une efficacité prouvée du traitement. Les Laboratoires Servier ont essayé de contribuer à l'amélioration de l'usage de leur médicament en association avec l'ANSM.

c. Midazolam - 2012

Le midazolam, est une benzodiazépine qui possède plusieurs indications. Utilisé sous forme injectable depuis de nombreuses années en tant qu'hypnotique sédatif en réserve hospitalière (Hypnovel®, AMM délivrée en 1986), la forme orale du midazolam est quant à elle disponible en pharmacie d'officine (Buccolam®), à plusieurs dosages, depuis le 7 décembre 2012 après avoir obtenu son AMM en 2011. Cette dernière est indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës de l'enfant et de l'adolescent. Il s'agit du premier médicament à bénéficier d'une AMM spécifique pour un usage pédiatrique selon le règlement relatif aux médicaments pédiatriques de 2006, à savoir une AMM dit « PUMA »⁸⁵ (Paediatric-Use Marketing Authorisations) qui crée des avantages pour la commercialisation de ces médicaments déjà autorisés mais n'étant plus couverts par les droits de brevet ou de Certificat Complémentaire de Protection.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 6 décembre 2011⁸⁶ examinant les conditions de prescription et de délivrance de Buccolam®, a rappelé le risque

d'usage détourné du midazolam, notamment un usage hors AMM pour ses propriétés sédatives et antalgiques. En effet, des cas de détournement par les professionnels de santé ont été observés en France ainsi que dans d'autres pays comme la Suisse ou certains pays d'Asie, où des faits similaires avaient été rapportés. La commission notait un risque d'utilisation en soumission chimique. Le midazolam serait donc assujéti, à la suite de cette commission, à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants afin de contrôler les risques de dépendance, d'abus et de détournement. De plus, un plan de gestion national de risque serait mis en place. La commission conseillait la création d'un conditionnement unitaire et sécurisé, cette mesure est aujourd'hui appliquée.

La prescription de Buccolam® devrait être faite sur ordonnance sécurisée répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Par l'arrêté du 16 avril 2012⁸⁷, la prescription initiale et les renouvellements annuels étaient réservés aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Les autres renouvellements pourraient être établis par tout médecin. Le buccolam® pourrait également être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire dans le cadre de l'article R.5121-96 du CSP.

Le Plan de Gestion des Risques comprendrait deux mesures. La première serait un carnet individuel de suivi des crises devant être remis aux parents du patient par le médecin lors de l'instauration du traitement, en vue d'être complété après chaque crise et d'être rapporté à chaque consultation. Les premières pages de ce carnet permettraient de fournir des informations sur le patient, le médecin prescripteur, et rappelleraient les conseils à suivre en cas de crise d'épilepsie ; les pages 3 à 6 fourniraient des informations sur le médicament et décriraient les étapes à respecter pour son administration ; les pages suivantes concerneraient le suivi des crises. La seconde, serait un document destiné au patient et à son entourage, intitulé « Comment administrer Buccolam®? »⁸⁸.

La surveillance est toujours en cours, afin d'éviter toutes dérives liées aux propriétés de ce médicament.

d. Zolpidem - 2017

Le zolpidem, générique du Stilnox®, est un médicament apparenté aux benzodiazépines. Il appartient à la classe des hypnotiques et sédatifs et est indiqué dans les traitements de courte durée de l'insomnie. L'AMM du zolpidem a été validée le 9 juin 1987, la commercialisation des boîtes de 7 comprimés a été déclarée le 19 février 1996.

Ce médicament, d'abord inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, ayant comme indication thérapeutique l'« insomnie », a été soumis en tant qu'hypnotique à une durée de prescription réduite limitée à 4 semaines par l'arrêté du 7 octobre 1991⁸⁹.

Au début des années 2000, l'Afssaps a ouvert une enquête officielle d'addictovigilance⁹⁰ sur les spécialités contenant du zolpidem. Portant sur les données de 1993 à 2002, elle a montré que le zolpidem pouvait induire une dépendance et a mis en évidence deux types de populations distinctes : l'une recourant à cette spécialité en vue d'obtenir des « effets psychiques positifs » tels que l'euphorie ou l'exaltation ; et l'autre incluant des patients traités pour insomnie prenant cette spécialité dans un but sédatif. Cette dernière population, en développant une tolérance à l'effet hypnotique, peut être amenée à augmenter progressivement les doses.

Cette enquête a conduit à une modification du RCP en 2004 afin de mentionner le risque de survenue d'une pharmacodépendance et de sensibiliser les patients et les prescripteurs au risque de dépendance lié à la prise de cette substance.

Une actualisation de l'enquête d'addictovigilance présentée à la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) en juin 2011⁹¹ a permis de retrouver les deux mêmes populations : l'une caractérisée par une dépendance à finalité thérapeutique et l'autre par une recherche compulsive de médicament à la recherche d'effets psychiques positifs. En revanche, cette réactualisation des données montrait des situations de dépendance très préoccupantes, des cas qui semblaient plus graves avec une consommation de doses particulièrement très élevées. De plus, différentes méthodes de caractérisation positionnaient le zolpidem comme une substance différente des benzodiazépines et de la zopiclone.

Au vu de ces éléments, la Commission a proposé de prendre des mesures afin de limiter le risque de dépendance, à savoir la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée (art R. 5132-5 du CSP anciennement R.5194-1). De plus, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes souhaitait également que les prescripteurs soient sensibilisés au respect des règles de prescription des hypnotiques. Le 21 décembre 2012, l'ANSM publiait une mise en garde afin de rappeler aux professionnels de santé les règles de prescription et de bon usage des benzodiazépines les interpellant sur les risques potentiels liés à leur utilisation⁹².

Entre 2014 et 2015 d'après les enquêtes OSIAP, le zolpidem était le médicament le plus cité sur les ordonnances suspectes et falsifiées présentées aux pharmaciens d'officine et le deuxième en termes d'indicateurs de détournement. Le zolpidem faisait partie des benzodiazépines les plus consommées, mais surtout, il était l'une des plus détournées. Les indicateurs de détournement ont été observés par les enquêtes OPEMA et OPPIDUM 2015, les plus importants étant des doses supérieures à l'AMM, une obtention illégale ainsi qu'une souffrance à l'arrêt. Par ailleurs, son implication dans les cas de soumission chimique avait

fortement augmentée, faisant de cette substance active la première benzodiazépine citée en 2014 et 2015 dans l'enquête « Soumission Chimique »⁹³.

Le 11 janvier 2017, en vue des mesures applicables à partir du 10 avril de la même année⁹⁴, l'ANSM publiait un point d'information rappelant que le traitement par zolpidem devrait être aussi bref que possible : de quelques jours à 4 semaines, la durée de traitement recommandée en cas d'insomnie occasionnelle étant de 2 à 5 jours, et celle en cas d'insomnie transitoire, de 2 à 3 semaines. La durée de prescription du zolpidem restait limitée à 28 jours.

Afin de favoriser de bon usage et de limiter les risques d'abus et de pharmacodépendance du zolpidem, une partie de la réglementation des stupéfiants serait appliquée aux médicaments qui en contiennent.

Ainsi, les médicaments à base de zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) devraient être prescrits sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres en application des articles R.5132-5 et R.5132-29 du CSP (anciennement R.5194-1 et R.5212 du CSP).

Cependant, il n'y aurait pas d'application du délai de carence de 3 jours ni d'obligation pour le pharmacien d'archiver une copie de l'ordonnance pendant 3 ans.

L'État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France publié en avril 2017 faisait un « focus » sur le cas du zolpidem rappelant une nouvelle fois les indications, les règles de prescription et de dispensation de ce médicament.

B. Situation en 2018 - SYNTHÈSE

1. Les évolutions entre 1992 et 2018

L'étude menée sur la liste des médicaments soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants montrait que cette évolution avait souvent eu lieu en plusieurs étapes. Nous dénombrons alors :

- 16 arrêtés sur la période étudiée, pour les médicaments à base de buprénorphine faible dosage, modafinil, buprénorphine haut dosage, flunitrazépan, clorazépanate dipotassique, clonazépan, midazolam, tianeptine et enfin zolpidem.
- 3 arrêtés encadrant la durée de prescription, lorsque les arrêtés initiaux ne le faisaient pas : buprénorphine haut dosage, clorazépanate dipotassique (anxiolytique et hypnotique), zolpidem (hypnotique).
- 1 arrêté soumettant le remboursement des médicaments par l'Assurance Maladie à une inscription du nom de la pharmacie choisie par le patient pour la délivrance de son traitement, sur l'ordonnance par le médecin. (art L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale).

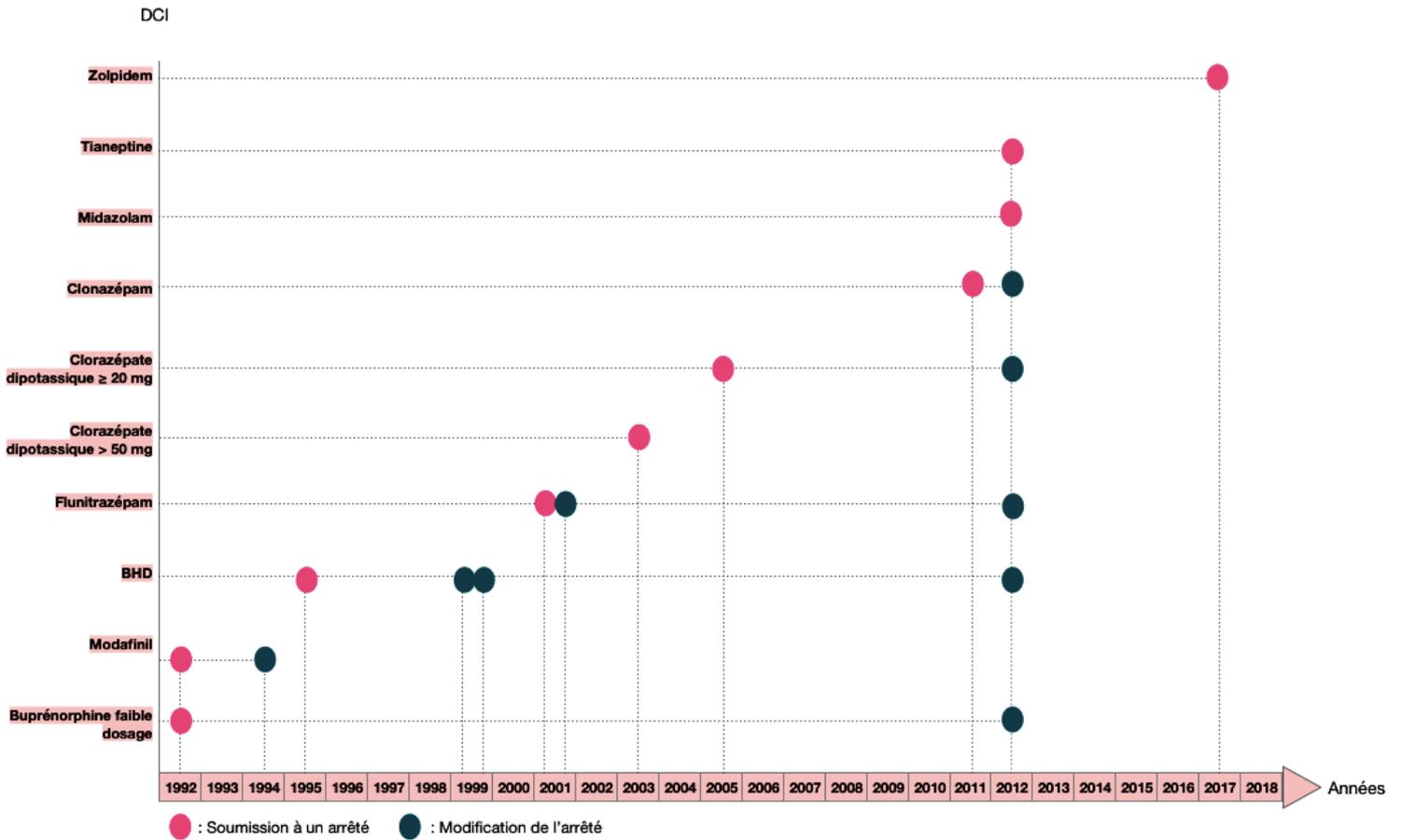


Figure 3 : Chronologie des arrêtés d'application partielle de la réglementation des stupéfiants (1992 - 2018)
(disponible en annexe VI)

Mesures prises	Dates des arrêtés											
	1992	1995	1999 (2 arrêtés)	2001 (1 ^{er} fev) (2 arrêtés)	2003	2005	2010	2011	2012 (b) (abroge 1999, 2001, 2005, 2011)	2012 (16 avril)	2012 (3 septembre)	2017 (7 janvier)
Ordonnance sécurisée (R.5194-1, R.5132-5)	BUP MOD (a)		BUP et BHD	FLU	CLDP50 mg	CLDP 20 mg		CLO	Renouvelle BUP CLO CLDP20 FLU BHD	MID	TIA	ZLPD
Rédaction toutes lettres (R.5212, R.5132-29)	BUP MOD (a)		BUP et BHD	FLU	CLDP50 mg	CLDP 20 mg		CLO	Renouvelle BUP CLO CLDP20 FLU BHD	MID	TIA	ZLPD
Durée de prescription limitée PSA* (R.5208, R.5132-21)		BHD 28 jours			CLDP 12 semaines depuis 1991		CLO 12 semaines		maintenue 12 semaines sauf BHD et CLDP20 28 jours			Renouvelle ZLPD 28 jours
Durée de prescription (R.5213, R.5132-30)			BHD 28 j NR	FLU 14jours	CLDP50 mg 28 jours	CLDP 20 mg 28 jours NR		CLO	Renouvelle CLDP20 FLU BHD	MID 12 mois	TIA 28 jours NR	ZLPD 28 jours NR
Fractionnement (R.5213, R.5132-30)			BHD 7jours	FLU 7 jours					Renouvelle FLU BHD			
Carence (R.5213, R.5132-33)			BHD	FLU	CLDP50 mg							
Chevauchement interdit (R.5213, R.5132-33)			BHD	FLU	CLDP50 mg	CLDP 20 mg		CLO	Renouvelle CLO CLDP20 FLU BHD		TIA	ZLPD
Archivage (R.5214, R.5132-35)	BUP MOD (a)		Renouvelle BUP et BHD	FLU	CLDP50 mg	CLDP 20 mg		CLO	Renouvelle BUP CLO CLDP20 FLU BHD	MID	TIA	

(a) : Arrêté abrogé (recours du laboratoire Lafon auprès du Conseil d'Etat, 1994).

(b) : Arrêté d'harmonisation des mesures.

PSA* : dispositions applicables aux médicaments psychoactifs.

Abréviations: NR: non renouvelable ; BUP : buprénorphine ; MOD : Modafinil ; BHD : buprénorphine haut dosage ; FLU : flunitrazépam ; CLDP50 : clorazépate dipotassique 50 mg ; CLDP 20: clorazépate dipotassique 20 mg ; CLO : clonazépam ; MID : midazolam ; TIA : tianeptine , ZLPD : zolpidem.

Figure 4 : Application partielle de la réglementation des stupéfiants (1992 - 2018)

On observe que pour une molécule, plusieurs arrêtés ont souvent été nécessaires afin d'encadrer la prescription, la délivrance et limiter les dérives. Cela nous permet de dire que l'objectif des institutions n'est pas de rendre plus difficile l'exercice des professionnels de santé en imposant beaucoup de règles, mais plutôt de proposer des solutions, de les évaluer et d'agir plus strictement en fonction des résultats. Relevons notamment l'idée d'alléger les contraintes pour le pharmacien avec comme exemple, le dernier médicament soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants : le zolpidem, pour lequel ni le délai de carence, ni l'obligation d'archivage s'appliquent. Notons également que seulement 2 médicaments ont vu leur contrôle renforcé : le flunitrazépam et la BHD ; pour tous les autres médicaments concernés, l'harmonisation a consisté en la suppression de mesures (délai de carence).

Enfin, pour les organismes décisionnaires, il se pose un enjeu important qui est de limiter les dérives sans pour autant pénaliser les patients pour lesquels ces médicaments sont indispensables.

2. Le bilan des mesures applicables en 2018

L'application partielle de la réglementation des stupéfiants met en pratique certains articles du code de la santé publique communs avec la réglementation des stupéfiants. Ces mesures varient selon les médicaments de la liste en fonction du degré de « risque » pour la santé publique.

À ce jour, l'application partielle de la réglementation des stupéfiants figure dans le tableau ci après.

Principe actif	Buprénorphine SL ≤ 0,2 mg	BHD SL > 0,2 mg	Flunitrazépam VO 1/2 vie longue ⊖	Clorazépate dipotassique VO ≥ 20mg	Clonazépam VO 1/2 vie longue	Tianeptine VO	Midazolam VO 1/2 vie courte	Zolpidem VO 1/2 vie courte	Articles
Spécialités initiales et génériques	Temgesic®	Subutex®, Suboxone®	Rohypnol®, Narcozep®	Tranxène 20mg®	Rivotril®	Stablon®	Buccolam®	Stilnox®, Edluar®	
INDICATIONS	Antalgique	Substitution de la pharmacodépendance aux opiacés.	Troubles sévères du sommeil	Anxiolytique Prévention du délirium tremens	Antiépileptique	Antidépresseur	Hypnotique, Anti-épileptique pédiatrique	Hypnotique	
AMM	1987	1995	1984	1988	1973	1987	2011	1987	
Commercialisation	19.11.1989	19.02.1996	19.01.1985	19.09.1996	19.07.1979	19.05.1988	07.12.2012	19.02.1996	
Liste	Liste I						Liste I		L.5132-6 CSP
Prescription restreinte					PIS (1)			PIS (1)	R.5121-90 CSP
Ordonnance sécurisée	Obligatoire						Obligatoire		R.5132-5 CSP
Rédaction en toutes lettres (posologie et durée de prescription)	Obligatoire						Obligatoire		R.5132-29 CSP
Mention du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance	Oui (2)								L.162-4-2 du CSS
Durée maximale de prescription	12 mois	28 jours	14 jours	28 jours	12 semaines	28 jours	12 mois	28 jours	R.5132-30 CSP
Délivrance fractionnée (3)	7 jours		7 jours						R.5132-30 CSP
Renouvellement de la même prescription	Si prescrit: limite 12 mois	Interdit (4)			Si prescrit: limite 12 semaines	Interdit (4)	Si prescrit: limite 12 semaines	Interdit (4)	R.5132-30 CSP
Chevauchement de prescription	Autorisé	Interdit				Interdit			R.5132-33 CSP
Conservation de l'ordonnance 3 ans	Oui						Oui		R.5132-35 CSP
Stockage sécurisé									R.5132-80 CSP
Déclaration de vols									R.5132-80 CSP

SL : sublinguale

VO : Voie orale

⊖ : Retiré du marché

(1) PIS : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes : neurologues et pédiatres

(2) Mesure de contrôle spécifique par l'Assurance maladie, art L 162-4-2 du CSS, arrêté du 1er Avril 2008 (JORF du 8 avril 2008)

(3) Le prescripteur peut, pour des raisons particulières, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance, la mention « délivrance en une seule fois »

(4) Sauf mention expresse du prescripteur

Figure 5 : Médicaments soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, mai 2019

IV. Discussions

L'application partielle de la réglementation des stupéfiants soulève des interrogations dans la mesure où elle place les médicaments concernés à la frontière entre la réglementation très stricte des stupéfiants et celle « classique » des médicaments placés sur liste I. Elle suscite ainsi, en pratique, des interrogations quant à son impact, ses évolutions potentielles et ses aspects pratiques.

A. Impact des mesures : un contrôle renforcé de l'accès au médicament

Parmi les médicaments évoqués dans l'étude certains ont attiré notre attention. La BHD en raison de son maintien sur liste « assimilés stupéfiants » malgré les risques qu'elle présente ; les benzodiazépines avec le zolpidem ; ainsi que les antalgiques opioïdes parmi lesquels nous étudierons le tramadol se trouvant « dans le viseur » des autorités de santé. Nous l'avons vu précédemment, le zolpidem est le dernier médicament à avoir été soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants. Connaissant les raisons qui peuvent entraîner cette réglementation : abus, mésusages, détournements d'usage, risque pour la santé des usagers et leur entourage ; nous nous sommes interrogés quant à l'avenir de cette famille de médicaments ainsi qu'à celle des antalgiques opioïdes avec notamment le tramadol. Les premières sont ciblées par l'État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France paru en avril 2017 ; les seconds figurent dans le récent rapport de février 2019 sur l'État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques, et ont fait l'objet d'une étude de la commission des stupéfiants publiée en 2018. Ils pourraient ainsi participer à un éventuel élargissement de la liste des « assimilés stupéfiants ». L'approfondissement de l'étude sur ces cas particuliers tend à souligner le rôle de cette réglementation « frontière ».

1. La Buprénorphine haut dosage

La France est le premier pays européen à avoir autorisé la mise sur le marché en février 1996 de la buprénorphine haut dosage BHD, commercialisée sous le nom de Subutex®, présentée en comprimés pour une prise sublinguale⁹⁵. Dans la substitution à la dépendance aux opiacés, elle coexiste sur le marché français avec la méthadone, agoniste des

récepteurs opiacés agissant principalement sur les récepteurs μ . Ce médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement, est classé sur la liste des stupéfiants avec une prescription initiale hospitalière réservée à certains médecins hospitaliers ou exerçant dans les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie. Sa prescription est limitée à durée de prescription de 28 jours pour la forme comprimés et de 14 jours pour la forme sirop, et sa délivrance doit être fractionnée en période limitée à 7 jours.

D'après un communiqué de l'ANSM daté du 21 juin 2018⁹⁶, en 2015, environ 160000 personnes ont bénéficié en France d'un traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes. Selon les données de l'assurance maladie, la buprénorphine haut dosage est utilisée par environ 65 % d'entre eux.

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.

Ce mésusage de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone, consistant en 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, est toutefois un phénomène connu, de même que l'usage détourné de ces médicaments comprenant le trafic ou la revente hors prescription. Concernant les cas d'overdoses parfois mortelles, l'incidence des décès est nettement plus élevée pour la méthadone 2,7 ‰, d'après l'enquête DRAMES 2016⁹⁷ que pour la buprénorphine haut dosage 0,38‰. Cela pourrait expliquer la différence de réglementation relatif à la différence de liste des deux médicaments. La BHD, que tout médecin peut prescrire, est une avancée majeure dans le traitement de la dépendance aux opiacées car elle permet une prise en charge rapide et simplifiée pour le patient à l'officine, évitant alors sa stigmatisation : le Subutex® n'est pas rangé dans une armoire fermée à clé et ne nécessite pas la transcription de la délivrance sur le registre des stupéfiants.

Nous constatons que la délivrance des stupéfiants est extrêmement variable selon les officines, certaines ont maintenu « l'ancienne méthode chronophage », avec un registre papier des stupéfiants à remplir lors de chaque délivrance avec une inscription à l'encre rouge en toutes lettres sur l'ordonnance de la quantité délivrée, de la date, ainsi que du numéro d'ordonnancier. D'autres pharmacies sont passées à l'ère informatique, avec une impression de la délivrance sur la face avant de l'ordonnance avant de scanner cette dernière et de la sauvegarder informatiquement pour 3 ans. Cet aparté, nous permet d'expliquer que la délivrance du Subutex® est moins difficile à vivre pour le patient que celle de la méthadone, et moins complexe pour les pharmaciens et préparateurs.

Dans le cadre du suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance dont fait l'objet ce médicament afin d'apprécier l'impact de la commercialisation des génériques sur l'utilisation et le profil de sécurité de la buprénorphine haut dosage (effets indésirables rapportés, mésusage, détournement, pharmacodépendance), les nombreux risques encourus par la mise sur le marché de ce médicaments compte tenu des nombreux abus et mésusages, certaines mises au point au sujet de l'initiation et du suivi des traitements par BHD ont été nécessaires. La dernière en date, publiée en janvier 2019⁹⁸ par les laboratoires Arrow, Biogaran, Cristers, EG labo, Indivior, Mylan, Sandoz, Teva, fait suite aux mesures additionnelles de réduction du risque des spécialités à base de BHD prises par l'ANSM. Elle s'accompagne d'une lettre à destination des professionnels de santé afin d'expliquer qu'une brochure rappelant les modalités de prises, les interactions ainsi que les risques liés au mésusages de la BHD est à distribuer aux patients lors de la prescription ou de la délivrance de ce traitement. Cette dernière information fait suite à la publication, le 8 janvier 2019, du Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022⁹⁹ dont la priorité n° 6 est de « *construire des parcours de santé à partir d'un premier recours consolidé et d'une offre de soins spécialisée mieux structurée* » et la priorité n°7 est d'« *améliorer l'offre en matière de réduction des risques et des dommages* ». Ce plan aborde ainsi le rôle primordial des professionnels de santé et notamment du pharmacien dans la prise en charge des addictions.

La buprénorphine haut dosage reste un atout majeur dans la prise en charge des pharmacodépendances aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Depuis sa mise sur le marché en 1996, les commissions de transparence de la HAS ont toujours conclu un service médical rendu important¹⁰⁰ (Avis de la commission de transparence du 6 décembre 2017). En effet, si elle est bien utilisée, la BHD est un traitement efficace, permettant une réduction des risques infectieux liés à l'usage de drogues. La BHD vient donc s'inscrire dans une logique thérapeutique et sanitaire. Pour ces raisons, la buprénorphine reste un médicament « assimilé stupéfiant », afin que son accès soit plus simple, bien qu'extrêmement surveillé. Nous observons ainsi que la réglementation du médicament s'inscrit dans un contexte social important.

Nous pouvons cependant nous questionner sur le futur de ce statut, pourrions nous diminuer les dérives? Quelles seront les conséquences sur les usagers qui suivent correctement leur traitement et qui en ont besoin?

2. Vers un élargissement de la liste ?

a. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont une famille de médicaments possédants plusieurs propriétés pharmacologiques communes : anxiolytiques, sédatives, amnésiantes, myorelaxantes, anticonvulsivantes, de ce fait, leurs indications thérapeutiques sont nombreuses.

D'après l'État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, publié en avril 2017, les benzodiazépines sont les substances anxiolytiques les plus utilisées, en raison de leur efficacité symptomatique rapide et de leur faible toxicité. Cependant, le potentiel de pharmacodépendance de ces produits justifie le respect rigoureux de la durée globale du traitement ne devant pas excéder 12 semaines en général. Dans les faits, ma jeune expérience au comptoir des officines m'a permis d'observer que cette durée globale de traitement est rarement respectée. De nombreux patients, et plus particulièrement les personnes âgées possèdent un traitement par benzodiazépine depuis plusieurs années en continu ; c'est une des raisons pour lesquelles les benzodiazépines sont surveillées en France.

En janvier 2012¹⁰¹, l'Afssaps publiait un premier état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et son évolution depuis 10 ans. Ce rapport, relevait une tendance à la baisse de la consommation des benzodiazépines depuis les années 2000, cependant elle restait élevée avec un français sur cinq consommateur de benzodiazépine chaque année et un nombre élevé de patients exposés à une durée trop longue du traitement.

En janvier 2014¹⁰², l'actualisation de ce rapport montrait une reprise de la consommation entre 2010 et 2012 avec des durées de consommation encore trop longues, allant jusqu'à plusieurs années, sans interruption de traitement pour certains patients.

Parmi les médicaments soumis à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, nombre d'entre eux sont des benzodiazépines : le flunitrazépam, le clorazépate dipotassique, le clonazépam, le midazolam et un apparenté aux benzodiazépines : le zolpidem. Ces mesures réglementaires ont permis de mieux encadrer la prescription et la délivrance des molécules les plus problématiques et d'améliorer l'utilisation de ces médicaments très efficaces mais possédant de nombreux effets indésirables dont des cas de somnolence, de comas, des convulsions, des amnésies, des états confusionnels, des chutes (en particulier chez les personnes âgées), des risques d'accident chez les conducteurs exposés. Concernant le risque de dépendance et d'abus avec les benzodiazépines : des études sont menées chaque année par le réseau d'addictovigilance auprès des patients présentant une dépendance ou des usagers de drogues. Ces enquêtes classent les benzodiazépines en fonction d'indicateurs de détournement : souffrance à l'arrêt de la substance, cas d'abus et de pharmacodépendance, obtention

illégal, dose consommée élevée. Enfin, les benzodiazépines sont les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique.

Pour ces raisons, l'ensemble de ces substances fait l'objet d'une surveillance continue par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance avec, pour les plus problématiques, une surveillance renforcée par l'ANSM ainsi qu'un plan de gestion des risques.

De multiples mesures ont été prises parallèlement à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants pour benzodiazépines, avec notamment une diminution du taux de remboursement par l'Assurance Maladie est passé de 65% à 15% pour certaines d'entre elles (estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam, zolpidem, zopiclone). Des mesures ont également été prises auprès des prescripteurs consistant en une Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) conditionnée à une limitation des prescriptions des benzodiazépines.

Malgré les nombreuses mesures prises, le rapport publié en 2017 conclue que *« 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 encourage alors tous les professionnels de santé à agir en tant que tel, dans un effort collectif afin d'améliorer la consommation des benzodiazépines.

Enfin, lors de la commission des stupéfiants et des psychotropes du 5 avril 2018¹⁰³, une étude a été présentée sur la zopiclone connue sous son nom commercial Imovane®. C'est une cyclopyrrolone apparentée à la classe des benzodiazépines indiquée, comme le zolpidem dans les insomnies occasionnelles et transitoires. Nous le verrons plus tard, la consommation de la zopiclone a récemment augmenté, la plaçant ainsi:

- à la huitième place des molécules les plus citées en 2015 et 2016 dans l'enquête OSIAP,
- à la troisième place des benzodiazépines les plus citées dans l'enquête OPPIDUM,
- à la deuxième place en ce qui concerne le critère « doses consommées supérieures à l'autorisation de mise sur le marché » d'après l'enquête OPEMA.

La zopiclone a été impliquée dans 8 cas de décès enregistrés dans l'enquête DRAMES. Par conséquent, il a été proposé de mettre en place un suivi national et de traiter les modalités du reports éventuels du zolpidem vers la zopiclone, car l'impact de la réglementation relative au zolpidem explique possiblement la hausse des ventes et des remboursements. La zopiclone pourrait alors à son tour être soumise à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants.

Depuis 2013, la commission des stupéfiants et psychotrope évoque la possibilité de *« limiter la prescription à 28 jours pour toutes les molécules, prescrire les benzodiazépines et*

apparentés sur ordonnance sécurisée et mettre en place une campagne de communication vers les professionnels de santé ainsi que vers le grand public »¹⁰⁴.

Il n'est pas exclu que des mesures réglementaires sont à venir, cependant, il faut prendre en compte que ce sont des médicaments très efficaces et qu'une réglementation trop stricte pourrait pénaliser les patients n'abusant pas de ces molécules et pour qui une initiation de traitement est nécessaire. De plus, de telles décisions pourraient compliquer l'exercice des professionnels de santé. C'est pourquoi, une application partielle de la réglementation des stupéfiants semblerait être envisageable, ayant déjà prouvé une efficacité avec les médicaments qui y sont assujettis, en limitant les dérives sans contraindre de manière excessive, les usagers ainsi que les professionnels de santé.

b. Le tramadol

Le dernier rapport publié par l'ANSM¹⁰⁵ s'inscrivait dans une démarche de surveillance globale de la consommation des médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur en France. Il reflétait un phénomène observé depuis plusieurs années, notamment lors de notre exercice au comptoir de l'officine : l'usage de tramadol devenait de plus en plus fréquent et pouvait susciter des interrogations.

En effet, en 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France était le tramadol.

Le tramadol est un anti-douleur de palier II qui agit sur le système nerveux central et soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses particulières de la moelle épinière et du cerveau. Il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

Le tramadol est disponible uniquement sur prescription médicale et commercialisé en France depuis 1997. On le retrouve entre autre dans des spécialités princeps telles que le Contramal®, le Topalgic® ou le Zamudol®. Il existe également en association avec le paracétamol dans les spécialités Ixprim® ou Zaldiar®.

Alors que l'on observait, en ville comme à l'hôpital, une augmentation de sa consommation de 68% entre 2006 et 2017 ; il était également 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 (37 décès en 2016) et cité dans l'enquête Ordonnances suspectes (616 cas d'ordonnances suspectes entre 2010 et 2017).

De plus, le tramadol présenterait, d'après l'État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques publié en février 2019, un syndrome de sevrage à

dose thérapeutique : « *Plus de 50% des syndromes ou signes de sevrage au tramadol concernent des prises à doses thérapeutiques, parfois pendant une période très courte (inférieure à une semaine). Les sujets consommants uniquement du tramadol sont des usagers dépendants de cette substance utilisée quotidiennement à dose thérapeutique* ».

Par ailleurs, plus de la moitié des sujets traités par du tramadol inclus dans les enquêtes OPPIDUM et OPEMA déclaraient ressentir une souffrance à l'arrêt.

L'analyse des signes de sevrage qui été décrits dans les déclarations spontanées du réseau d'addictovigilance (sur une période de 6 ans : 226 citations de signes de sevrage), faisait apparaître que les signes psychologiques et psychiques (troubles, anxiété), étaient plus fréquemment retrouvés que les signes physiques (douleurs, sueurs). Les signes de sevrage psychologiques et psychiques pourraient être à l'origine d'une prise persistante du tramadol¹⁰⁶.

L'ANSM a conclu que les différentes enquêtes de surveillance reflétaient l'émergence d'un usage problématique du tramadol non négligeable dans le cadre d'une prise en charge de la douleur, mais également chez les usagers de drogues.

Ainsi, malgré la surveillance renforcée des médicaments à base de tramadol mise en place depuis 2009 en France avec suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, l'ANSM ne cesse de faire des rappels quant au bon usage du tramadol. Une information accrue à destination des professionnels de santé est prévue, afin de rappeler les risques de décès encourus avec le tramadol.

La Commission des stupéfiants et psychotropes n°13 du 21 février 2019 avait pour ordre du jour « Spécialités à base de tramadol : propositions de mesures à prendre pour limiter leur abus et détournement ».

Au niveau international, l'OMS reconnaît son potentiel dépendogène, elle notait dans son 33^{ème} rapport¹⁰⁷ que la probabilité d'abus dépendrait des pays. Malgré le fait que les informations disponibles ne soient pas suffisantes pour que le Comité d'expert de la pharmacodépendance recommande le contrôle international du tramadol, cela nécessite de garder ce médicament sous surveillance.

Beaucoup d'éléments laissent alors à penser que les règles de prescription et de dispensation du tramadol tendent à évoluer dans le même but que celles appliquées aux benzodiazépines : enrayer les dérives observées avec ce médicament.

B. Évolution des ventes après la réglementation

L'application partielle de la réglementation des stupéfiants soulève d'autres interrogations, comme celle de l'évolution des ventes des médicaments concernés.

- Concernant la buprénorphine haut dosage, le rapport annuel de l’Afssaps de 2011 soulignait une augmentation de la consommation de buprénorphine haut dosage multipliée par deux en 10 ans avec 151 kg en 1998 contre 339 kg en 2009.

L’Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1999-2009 (11^{ème} édition, juillet 2011)¹⁰⁸, mentionnait que le marché des traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opioïdes (buprénorphine et méthadone), avait progressé d’environ 3,7% entre 1999 et 2009. Toutefois, depuis 2005, le chiffre d’affaires de la classe était en légère diminution, alors que les ventes en unités continuaient de progresser.

La réglementation aurait donc permis un contrôle renforcé sans impacter sur la vente de ce médicament.

- Au sujet du flunitrazépam, le 19 avril 2013, le laboratoire Roche informait l’ANSM de l’arrêt de la commercialisation de la spécialité Rohypnol® 1 mg à compter du 30 avril 2013¹⁰⁹. À travers ce point d’information, le laboratoire retraçait le parcours réglementaire du flunitrazépam, en spécifiant que les mesures prises avaient fortement restreint les abus et détournements. Bien qu’un report de prescription ait été observé sur d’autres benzodiazépines telles que le clonazépam, beaucoup de patients, dont des personnes âgées, ont arrêté complètement toute benzodiazépine. Cependant, ce résultat positif pour la santé publique, a entraîné une diminution des ventes de 94% entre 2000 et 2009. Le laboratoire a alors décidé de retirer le Rohypnol® du marché. Il publiait une lettre d’information à destination des professionnels de santé¹¹⁰ ainsi qu’une fiche visant organiser l’arrêt progressif des traitements.
- Le clorazépate dipotassique a lui aussi vu sa consommation diminuer. En décembre 2013, le rapport sur la consommation des benzodiazépines en France, notait une diminution des utilisations hors AMM, passant de 23,3% des utilisateurs en 2007, à 20,2% des utilisateurs en 2012, mais une utilisation hors AMM restait importante chez les sujets de moins de 65 ans. Cela constituait une amélioration de l’usage du médicament. L’actualisation du rapport publiée en 2017 mettait en évidence une diminution de la consommation de clorazépate dipotassique de 7,2 Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 habitants par jour, à 1,6 DDJ pour 1000 habitants par jour. Cette DDJ représente une posologie de référence pour un adulte de 70 kilos dans l’indication principale de chaque molécule. Elle permet ainsi de comparer les ventes des médicaments sans tenir compte des difficultés de mesures liées à l’hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés.

- En ce qui concerne le clonazépam, les résultats de l'enquête sur la consommation des benzodiazépines en France publiée en 2013, notaient qu'il était encore cité comme médicament engendrant le plus de souffrance à l'arrêt. Nous relevions tout de même des améliorations avec, d'une part, une durée moyenne d'utilisation qui avait diminuée : 2,8 mois en 2011, 1,9 mois en 2012, suite à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants en 2010 qui encadrait son accès ; d'autre part, une consommation en baisse : moins 5 millions de boîtes en 5 ans, soit une diminution de 84%. Cette régression avait ainsi permis d'atténuer le risque de pharmacodépendance.

Ce médicament représentait toujours l'essentiel de la consommation de benzodiazépines anticonvulsivantes, cependant, la fréquence d'initiation des traitements au clonazépam par des médecins généralistes diminuait de 50 à 32% entre 2012 et 2014, alors des traitements initiés par des salariés d'établissements publics était en augmentation de 28 à 38 %, ainsi que celles émanant de neurologues libéraux passant de 12 à 19 %. Par ailleurs, depuis avril 2013, l'arrivée sur le marché du midazolam ou Buccolam®, ayant pour seule indication le traitement des crises convulsives aiguës chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent, donnait lieu à des reports prescription.

Nous comptons donc le clonazépam parmi les molécules pour lesquelles un cadre réglementaire plus strict avait permis une meilleure utilisation du médicament. Cependant ce profit en terme de santé publique avait entraîné une nette diminution en terme de nombre de boîtes vendues avec entre autre, un report sur un autre anti-épileptique: le midazolam.

- Relatif à la tianeptine, dont le renforcement du contrôle de la prescription et de la délivrance s'était fait en deux temps : modification du RCP accompagnée d'une information aux professionnels de santé en 2007 puis une application partielle de la réglementation des stupéfiants en 2012 ; une diminution de sa consommation a également été observé. En effet, concernant les ventes du Stablon®, nous avons observé une augmentation progressive jusqu'en 2005 puis une diminution de 26% entre 2006 et 2011. Ce ralentissement s'est véritablement intensifié suite à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, avec une chute de 66% entre 2012 et 2013 qui serait probablement une des raisons pour laquelle le laboratoire Servier a déposé deux recours auprès du Conseil d'État à la fin de l'année 2012. Il n'est pas difficile d'imaginer que cette évolution ait pu entraîner un manque à gagner pour l'établissement.
- À propos du midazolam, lancé avec le statut réglementaire de médicament « assimilé stupéfiant » lors de sa commercialisation en tant qu'anti épileptique pédiatrique ;

d'après le rapport publié en 2017 sur la consommation des benzodiazépines en France (page 26), il a connu une augmentation de son utilisation entre 2013 et 2015.

- Quant au zolpidem, la Commission des stupéfiants et des psychotropes du 5 avril 2018 a étudié un éventuel report de prescription vers d'autres molécules d'après des données de 2016 et 2017. Il s'avérait que la consommation de zolpidem avait beaucoup diminué entre décembre 2016 et mai 2017, avec une baisse de 11 millions du nombre de comprimés vendus mensuellement. Ce rabais a représenté 45 % des ventes en officine. Après avril 2017, cette diminution s'est poursuivie plus modestement.

Au total, de septembre 2016 à septembre 2017, le nombre de comprimés de zolpidem vendus a faibli de plus de 50 %, soit 14 millions de comprimés de moins vendus par mois.

Parallèlement à cette chute, la zopiclone, a vu ses ventes croître de 20 % entre décembre 2016 et mai 2017, soit une hausse de 3,6 millions de comprimés par mois qui s'est poursuivie jusqu'en septembre 2017 pour atteindre 2,6 millions comprimés supplémentaires vendus par rapport au mois d'avril. Au total, de septembre 2014 à septembre 2016, le nombre de comprimés de zopiclone vendus chaque mois avait augmenté de plus de 3 millions, ce qui correspondait à 23 % des comprimés de zolpidem vendus en moins sur la même période. En septembre 2017, les données de ventes indiquaient que la zopiclone était beaucoup plus vendue que le zolpidem.

Nous observons là un report de prescription sur un médicament de la même classe que le zolpidem. Cependant, il est important de noter que les propriétés pharmacologiques de ces deux médicaments ne sont pas strictement les mêmes. En effet, le zolpidem possédant une demi vie d'élimination d'environ 2 heures, serait théoriquement indiqué lors de difficultés à l'endormissement ; tandis que la zopiclone dont la demi vie d'élimination est d'environ 5 heures, serait indiquée en cas de réveils nocturnes. Le report sur d'autres médicaments hypnotique a été observé mais les résultats ne permettent pas d'établir une corrélation fiable entre la chute de zolpidem et l'évolution de ces derniers. Selon le Compte rendu de la séance du 5 avril 2018¹¹¹, le Comité technique de la Commission des stupéfiants et des psychotropes préconise dans les mois qui viennent, la poursuite du suivi national du zolpidem, la mise en place d'un suivi national de la zopiclone, et le suivi de certaines nouvelles molécules, telles que l'alimémazine et le diazépam, en fonction des parcours des patients tels qu'ils seront identifiés dans le cadre de l'étude Zolpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances (ZORRO).

Afin de clarifier cette partie concernant les ventes l'ensemble des benzodiazépines soumises à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants, nous avons grâce à l'état des lieux de la consommation de ces médicaments en France publié en 2017, établi le tableau suivant. Il couvre une période de 15 ans (2000-2015) et tend à montrer une évolution des ventes suite à l'application partielle de la réglementation des stupéfiants.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Flunitrazépam	3,8	0,9	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0	0
Clorazépate dipotassique	7,2	7,3	7,3	6,8	4,6	3,9	3,0	2,7	2,5	2,4	2,3	2,0	2,0	1,9	1,7	1,6
Clonazépam	1,1	1,3	1,4	1,4	1,5	1,7	1,7	1,8	1,7	1,7	1,8	1,4	0,5	0,3	0,3	0,3
Midazolam	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3
Zolpidem	11,6	13,4	13,9	14,5	14,5	14,4	14,4	14,8	14,5	14,8	15,3	15,1	15,3	14,7	14,5	13,5

- : année de l'application partielle de l'application des stupéfiants
 : Rapport d'expertise sur la consommation des benzodiazépines en France

Figure 6 : Évolution des ventes de benzodiazépines « assimilées stupéfiants » de 2000 à 2015 (DDJ/1000habitants/jour) (annexe VII)

Nous pouvons ainsi distinguer que dans l'ensemble, l'application partielle de la réglementation des stupéfiants a entraîné une diminution de la consommation des benzodiazépines en question et par conséquent le nombre de boîtes vendues a diminué.

Il est également intéressant de noter, que les actions mises en place suite aux rapports d'expertise sur la consommation des benzodiazépines en France (2012, 2014, 2017) ont entraîné une diminution de la consommation des benzodiazépines. C'est également le cas pour le zolpidem avant qu'il soit soumis à la liste « assimilés stupéfiants » avec une chute de 50% ventes entre 2016 et 2017 non retranscrite par le graphique.

Force est de constater qu'une réglementation plus stricte, en raison d'une prise de conscience sur les risques engendrés par les médicaments en question, engendre un « manque à gagner » pour les laboratoires qui commercialisent les spécialités.

Les requêtes du laboratoire Servier pour le Stablon®, ainsi que celle du laboratoire Cephalon pour le Modiodal® en sont une preuve supplémentaire.

C. Le rôle du pharmacien

Le pharmacien joue un rôle important dans l'application partielle de la réglementation des stupéfiants. Il fait notamment partie des acteurs qui veillent à sa bonne application par plusieurs actions. Tout d'abord, le contrôle de l'authenticité des ordonnances est crucial. Il faut cependant noter qu'à l'ère informatique dans laquelle nous sommes, ce point n'est pas facile. En effet, en pratique, nous observons que les médecins rédigeant leurs ordonnances de manière informatique utilisent rarement un papier filigrané comme défini en introduction. De ce fait, la vérification de l'authenticité de ces dernières est difficile. De plus, l'augmentation des envois d'ordonnances par e-mail ou fax complique cette tâche. En théorie, les professionnels de santé devraient communiquer grâce à des messageries sécurisées, cependant, en pratique, cela est encore peu observé. De plus, la vérification d'une prescription en toutes lettres est nécessaire afin d'éviter autant que possible le risque de falsification. Le pharmacien doit également consulter le dossier du patient afin de s'assurer qu'il n'y ai pas de chevauchement des ordonnances. Ceci est possible au sein de l'officine grâce aux différents logiciels, mais si le patient change régulièrement de pharmacie, le contrôle peut se faire grâce au Dossier Patient (DP) si ce dernier a été créé sur la carte vitale. Le DMP (Dossier Médical Partagé) qui consiste en un « carnet de santé numérique » peut également permettre d'effectuer cette action. Nous pouvons imaginer qu'à long terme il pourra permettre de renforcer le contrôle du médicament et d'éliminer le problème des ordonnances falsifiées grâce à un envoi direct des ordonnances du prescripteur au pharmacien par le biais des cartes vitales. Enfin, il devra conserver les ordonnances pour une durée de 3 ans.

De plus, le pharmacien est un acteur indispensable au bon fonctionnement du système d'addictovigilance en déclarant les effets indésirables rencontrés ainsi que les cas d'abus et de mésusages sur des interfaces dédiées. Par ailleurs, le Code de Déontologie rappelle que lorsque l'intérêt pour santé du patient paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament (article R.4235-61 du CSP). Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. Dans ces situations, l'idéal serait de proposer au patient un rappel de la réglementation et un accompagnement, dans l'espace de confidentialité de l'officine. Il convient alors d'expliquer le motif de refus de la dispensation, après avoir échangé avec le prescripteur, et d'essayer de diriger le patient vers une structure de prise en charge telles que des établissements spécialisés, des associations ou encore des centres hospitaliers.

Aujourd'hui, la politique de santé tend à une prise en charge pluridisciplinaire des patients. Lors de l'accueil d'un patient, et plus particulièrement lorsque celui-ci est en demande d'un

médicament « assimilé stupéfiant », avec (ou sans) ordonnance, la collaboration avec les autres professionnels de santé et notamment le prescripteur est indispensable. Cette collaboration est encadrée par le Code de Déontologie, mais au delà de cette approche, il paraît évident que cette mission est essentielle afin de garantir à nos patients la meilleure prise en charge possible.

Dans ce cadre, nous pouvons citer l'avenant n°11 de la convention nationale¹¹² signée entre l'assurance maladie et les pharmaciens d'officine qui vise à :

- « *favoriser la dispensation la plus adaptée possible aux besoins thérapeutiques des patients afin de s'assurer de la juste quantité de médicaments dispensé nécessaire au traitement et ainsi éviter le risque de mésusage* »
- mener des « *actions de prévention* »
- travailler en « *coordination avec les autres professionnels* ».

La mission clé du pharmacien d'officine me paraît être, dans ce contexte réglementaire, l'information. Il est de notre devoir de sensibiliser les patients sur les différents statuts des médicaments, ainsi que sur les différents risques que ces derniers peuvent entraîner en cas de mésusage, en allant au delà de leur efficacité ou du confort d'utilisation qu'ils peuvent offrir dans un premier temps. Notre rôle est donc de renseigner et de conseiller nos patients lors de l'initiation des traitements afin d'optimiser leur prise en charge.

Il est également essentiel pour nous d'être avisés des résultats des recherches menées afin d'adapter notre exercice au quotidien.

V. Conclusion

L'application partielle de la réglementation des stupéfiants concerne certains médicaments de la liste I des substances vénéneuses : buprénorphine, modafinil, flunitrazépam, clorazépate dipotassique, clonazépam, tianeptine, midazolam, zolpidem, possédant des indications variées : hypnotiques, anxiolytiques, anti-épileptiques, antalgiques, antidépresseur. En soumettant ces médicaments à une sélection de mesures : prescription restreinte, ordonnance sécurisée, rédaction en toutes lettres, limitation de la durée de prescription, fractionnement de la délivrance, interdiction de renouvellement ou de chevauchement, conservation d'une copie de l'ordonnance ou encore mention du pharmacien par le prescripteur afin d'obtenir le remboursement de l'assurance maladie ; les institutions de santé françaises trouvaient un moyen de limiter les cas de mésusages, d'abus, de détournement, et ainsi réduire au maximum les risques pour la santé publique.

Cette réglementation paraît cependant complexe pour les différents professionnels de santé qui finissent par ne plus différencier les « stupéfiants », des « assimilés stupéfiants ». Il se pourrait que les moyens d'informations mis en place ne soient pas suffisants, ou bien que l'intérêt d'une formation continue pour les professionnels de santé ne soit pas mesuré par chacun. Quoiqu'il en soit, cette « réglementation frontière » entre la liste I et la liste stupéfiants a montré sa légitimité en permettant d'encadrer la prescription et la délivrance de médicaments pour lesquels des mauvais usages venaient mettre en péril la santé des usagers ainsi que la santé publique.

Les différentes études menées depuis l'application de cette réglementation tendent à prouver son efficacité. Nous avons, entre autre, observé une diminution des cas d'overdoses et de transmissions de maladie pour la BHD, une diminution des cas de soumission chimique pour le clonazépam avant son retrait du marché, une diminution de la consommation des benzodiazépines en France. La question de l'élargissement de cette liste « assimilés stupéfiants » se pose mais une étude publiée en 2015¹¹³ menée auprès des prescripteurs aurait conclu que ces derniers ne sont pas favorables à la régulation des prescriptions des benzodiazépines par les autorités de santé. De plus, il semblerait que les laboratoires commercialisant les médicaments en question (benzodiazépines, tramadol) pourraient ne pas être en accord avec cette réglementation qui entraîne, dans la majorité des cas une diminution de leur consommation et donc une diminution des ventes du nombre de boîtes. De ce fait, se pose une question éthique concernant les raisons pour lesquelles les acteurs de santé s'opposeraient à cette application partielle de la réglementation des stupéfiants.

Le rôle de chaque professionnel de santé est alors mis en jeu dans le cadre des « assimilés stupéfiants », en effet, quelques soient les tendances à venir, la formation continue ainsi que l'information de nos patients semblent être deux piliers essentiels qui permettront de limiter les risques de mésusages et d'abus. En ce qui concerne les cas de détournement ou de soumission chimique, des moyens de répression existent déjà et pourront éventuellement être développés afin de sanctionner les personnes adeptes de ce genre de pratique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Enfin, le pharmacien a un grand rôle à jouer en terme de santé publique, en échangeant avec les autres professionnels de santé, en se formant, en éduquant ses patients sur leur traitement, en permettant une bonne remontée des informations auprès des enquêtes d'addictovigilance. Aujourd'hui, nous observons malheureusement que les taux de déclaration de pharmacovigilance, concernant la dépendance ou les effets indésirables, sont bas¹¹⁴ et ce, pour divers motifs. Certains professionnels pourraient ne pas remplir leur rôle, pour des raisons toutefois compréhensibles (lourdeurs des procédures, craintes juridiques, etc).

Il est alors important de prendre conscience du rôle de chacun afin d'améliorer, d'optimiser et de garantir la sécurité nécessaire à la prise en charge de nos patients.

Annexe I : Extrait du recours du laboratoire Lafon auprès du Conseil d'État, 1 / 4
SSR, du 31 mars 1995.

Références

**Conseil d'Etat
statuant
au contentieux**

N° 147131

Inédit au recueil Lebon

1 / 4 SSR

M. Faure, rapporteur
Mme Maügué, commissaire du gouvernement

lecture du vendredi 31 mars 1995

REPUBLIQUE FRANCAISE

AU NOM DU PEUPLE FRANCAIS

Texte intégral

Vu la requête enregistrée le 15 avril 1993 au secrétariat du Contentieux du Conseil d'Etat, présentée pour SOCIETE LABORATOIRE L. LAFON, dont le siège est ... à Maisons Alfort (94701) ; la société demande que le Conseil d'Etat :
1°) annule la décision implicite par laquelle le ministre de la santé, et de l'action humanitaire a rejeté son recours gracieux dirigé contre son arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de Modafinil ;
2°) condamne l'Etat à verser la somme de 30 000 F au titre de l'article 75-I de la loi du 10 juillet 1991 ;

Vu les autres pièces du dossier ;
Vu le code de la santé publique ;
Vu la loi n° 91-647 du 10 juillet 1991 ;
Vu le décret n° 92-963 du 7 septembre 1992 ;
Vu l'ordonnance n° 45-1708 du 31 juillet 1945, le décret n° 53-934 du 30 septembre 1953 et la loi n° 87-1127 du 31 décembre 1987 ;
Après avoir entendu en audience publique :
- le rapport de M. Faure, Maître des Requêtes,
- les observations de la SCP Delaporte, Briard, avocat de la SOCIETE LABORATOIRE L. LAFON,
- les conclusions de Mme Maügué, Commissaire du gouvernement ;

Sans qu'il soit besoin d'examiner les autres moyens de la requête :

Considérant qu'aux termes de l'article R. 5208-1 ajouté au code de la santé publique par l'article 21 du décret du 7 septembre 1992 relatif aux substances et préparations vénéneuses : "Les conditions de prescription, de détention ou de distribution des médicaments ou produits relevant des listes I et II mentionnées à l'article R. 5149 peuvent, pour des motifs de santé publique, être soumises en totalité ou en partie aux dispositions du paragraphe 3 de la présente section par arrêté du ministre chargé de la santé." ; qu'aux termes de l'article R. 5212 du même code : "Il est interdit de prescrire ou d'exécuter des ordonnances comportant des substances en nature classées comme stupéfiants. Les ordonnances comportant des prescriptions de médicaments classés comme stupéfiants ou renfermant une ou plusieurs substances classées comme stupéfiants sont rédigées "après examen du malade" sur des feuilles extraites d'un carnet à souches d'un modèle déterminé par le ministre chargé de la santé ... Sans préjudice des dispositions de l'article R. 5194, l'auteur de l'ordonnance doit indiquer en toutes lettres la quantité qu'il prescrit : nombre d'unités thérapeutiques s'il s'agit de spécialités, doses ou concentrations de substances et nombre d'unités ou volume s'il s'agit de préparations magistrales. Les souches des carnets sont conservées pendant trois ans par les praticiens pour être présentées à toute réquisition des autorités compétentes ..." ; que par arrêté du 10 septembre 1992, le ministre de la santé et de l'action humanitaire a décidé, sur le fondement des dispositions précitées de l'article R. 5208-1 du code de la santé publique, de soumettre la prescription des médicaments à base de Modafinil aux patients non hospitalisés à l'utilisation du carnet à souches prévu à l'article R. 5212 du même code ;

Considérant que si l'arrêté attaqué se fonde sur le danger qu'un mésusage des médicaments à base de Modafinil serait de nature à présenter pour la santé publique, la SOCIETE LABORATOIRE L. LAFON affirme, sans être contredite, que le Modafinil n'entraîne aucun "effet secondaire notable" et en particulier "ne crée aucune accoutumance" et "n'affecte pas le système nerveux autonome" alors que le ministre n'indique pas en quoi un mauvais usage desdits médicaments présenterait un danger particulier pour la santé publique ; que, dans ces conditions, le moyen tiré de ce qu'en soumettant la prescription des médicaments à base de Modafinil à l'utilisation du carnet à souches prévu à l'article R. 5212 du code de la santé publique, le ministre de la santé et de l'action humanitaire a entaché son arrêté d'une erreur manifeste d'appréciation doit être accueilli ;

Sur les conclusions tendant à l'application des dispositions de l'article 75-I de la loi du 10 juillet 1991 :

Considérant qu'il y a lieu de faire application, dans les circonstances de l'espèce des dispositions de l'article 75-I de la loi du 10 juillet 1991 et de condamner l'Etat à verser à la SOCIETE LABORATOIRE L. LAFON une somme de 15 000 F au titre des frais exposés par elle et non compris dans les dépens ;

Article 1er : L'arrêté du ministre de la santé et de l'action humanitaire du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de Modafinil est annulé.

Article 2 : L'Etat versera à la SOCIETE LABORATOIRE L. LAFON une somme de 15 000 F au titre de l'article 75-I de la loi du 10 juillet 1991.

Article 3 : La présente décision sera notifiée à la SOCIETE LABORATOIRE L. LAFON et au ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville.

Annexe II : ANSM - Point d'information, Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg - avril 2013



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 ville¹. 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 CEIP²-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 1^{er} 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 OSIAP³ 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 santé⁴ 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/\(langage\)/fre-FR](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/(langage)/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 III : Sanofi Aventis France, Alain SAINT PIERRE - Lettre adressée aux Pharmaciens, 14 octobre 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 IV : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » publié par l'ANSM en 2012. (figures 2 et 2bis)

Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants »



Statut						
Liste 1						
Conditions de prescription						
Prescripteurs autorisés	Flunitrazépam par voie orale	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale	Clorzépate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale	Tianeptine par voie orale	Clonazépam par voie orale	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale
	Rohypnol®	Subutex® et génériques Suboxone®	Tranxène 20 mg®	Stablon®	Rivotril®	Temgesic®
	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres. Renouvellement par tout médecin	Tout médecin
Ordonnance sécurisée	Obligatoire					
Rédaction de la posologie en toutes lettres	Obligatoire					
Mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance	Oui	Oui	-	-	-	-
Durée maximale de prescription	14 jours	28 jours	28 jours	28 jours	12 semaines	12 mois
Prescription avec délivrance fractionnée	Oui ¹	Oui ¹	-	-	-	-
Mention sur l'ordonnance de la durée de traitement correspondant à chaque fraction¹	7 jours au maximum ¹	7 jours au maximum ¹	-	-	-	-
Renouvellement de la même prescription	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 semaines	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 mois
Chevauchement de prescription	Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur					
	Chevauchement autorisé					

1. Toutefois, le prescripteur peut pour des raisons particulières tenant à la situation des patients, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « Délivrance en une seule fois ».

Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » (suite)

	Flunitrazépam par voie orale	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale	Clorazépate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale	Tianeptine par voie orale	Clonazépam par voie orale	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale
	Rohypnol®	Subutex® et génériques Suboxone®	Tramène 20 mg®	Stablon®	Rivotril®	Temgesic®
Conditions de délivrance						
Délai de présentation de l'ordonnance²	Absence de délai de carence ²					
Fractionnement de la délivrance	Oui ¹	Oui ¹	-	-	-	-
Durée de traitement délivrable	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	28 jours	28 jours	30 jours	30 jours
Déconditionnement si besoin	Non					
Enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance si ce n'est pas le patient	Obligatoire en plus de l'inscription du nom et de l'adresse du patient					
Justificatif d'identité si le porteur d'ordonnance n'est pas connu du pharmacien	Obligatoire					
Conservation de l'ordonnance pendant 3 ans	Obligatoire					
Enregistrement des entrées et sorties sur le registre des stupéfiants ou système informatique spécifique	Non					
Conditions de stockage						
Stockage sécurisé	Non					

2. La totalité du traitement peut être délivrée quelque soit la date de présentation de l'ordonnance sous réserve que celle-ci soit valide.

Annexe V : Extrait du recours du laboratoire Servier auprès du Conseil d'État , 1^{ère}/
6^{ème} SSR, 26 décembre 2012.

Références

Conseil d'État

N° 364789

ECLI:FR:CESSR:2014:364789.20140430
Mentionné dans les tables du recueil Lebon

Mme Julia Beurton, rapporteur
Mme Maud Vialettes, rapporteur public
SCP LYON-CAEN, THIRIEZ, avocats

1^{ère} / 6^{ème} SSR

lecture du mercredi 30 avril 2014

REPUBLIQUE FRANCAISE

AU NOM DU PEUPLE FRANCAIS

Texte intégral

Vu la requête, enregistrée le 26 décembre 2012 au secrétariat du contentieux du Conseil d'Etat, présentée pour la société Les Laboratoires Servier, dont le siège est 50, rue Carnot à Suresnes (92284) ; la société requérante demande au Conseil d'Etat :

1°) d'annuler pour excès de pouvoir la décision du 31 octobre 2012 par laquelle le ministre des affaires sociales et de la santé a rejeté son recours gracieux tendant à l'annulation de l'arrêté du 28 juin 2012 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale, ainsi que les articles 1, 2 et 3 de cet arrêté ;

2°) de mettre à la charge de l'Etat la somme de 6 000 euros au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative, ainsi que la contribution pour l'aide juridique mentionnée à l'article R. 761-1 du même code ;

Vu les autres pièces du dossier ;

Vu le code de la santé publique ;

Vu la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 ;

Vu le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 ;

Vu le code de justice administrative ;

Après avoir entendu en séance publique :

- le rapport de Mme Julia Beurton, Auditeur,

- les conclusions de Mme Maud Vialettes, rapporteur public ;

La parole ayant été donnée, avant et après les conclusions, à la SCP Lyon-Caen, Thiriez, avocat de la société Les Laboratoires Servier ;

1. Considérant qu'aux termes de l'article R. 5132-39 du code de la santé publique : " Les dispositions de la présente sous-section peuvent, pour des motifs de santé publique, être appliquées, en totalité ou en partie, à des médicaments contenant des substances ou des préparations qui, bien que n'étant pas classées comme stupéfiants, sont fabriquées à partir de stupéfiants ou donnent lieu à la formation de stupéfiants au cours de leur fabrication. Il en est de même pour les médicaments ou produits qui, en cas de mésusage tel que défini à l'article R. 5121-153 ou en cas de pharmacodépendance telle que définie à l'article R. 5132-97 ou en cas d'abus tels qu'ils sont définis aux articles R. 5121-153 et R. 5132-97 peuvent nécessiter un contrôle à certains stades de leur commercialisation ainsi que de leur prescription. / Les dispositions de la présente sous-section applicables aux médicaments mentionnés au premier alinéa du présent article sont fixées, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé (...) " ;

2. Considérant qu'en application des dispositions de l'article R. 5132-39 du code de la santé publique, le ministre des affaires sociales et de la santé a, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, décidé, par un arrêté du 28 juin 2012, de soumettre les médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale à une partie de la réglementation des stupéfiants, eu égard aux risques de

pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces médicaments ; que la spécialité Stablon, à base de tianeptine, produite par la société Les Laboratoires Servier, fait ainsi, depuis le 3 septembre 2012, l'objet de mesures de restriction de ses conditions de prescription et de délivrance consistant, premièrement, en vertu des articles R. 5132-5 et R. 5132-29 du code de la santé publique, en l'obligation de prescription sur une ordonnance sécurisée et comportant des mentions spécifiques relatives notamment à la posologie du traitement, deuxièmement, en application de l'article R. 5132-30 du même code, en la limitation de chaque prescription à vingt-huit jours de traitement, troisièmement, conformément au second alinéa de l'article R. 5132-33 du même code, en l'interdiction du chevauchement des prescriptions sauf mention expresse du prescripteur, et, enfin, en application de l'article R. 5132-35 du même code, en l'obligation pour le pharmacien de conserver pendant trois ans une copie de l'ordonnance ; que la société Les Laboratoires Servier demande l'annulation pour excès de pouvoir des articles 1, 2 et 3 de cet arrêté, qui présente un caractère réglementaire, ainsi que de la décision du 31 octobre 2012 par laquelle le ministre des affaires sociales et de la santé a rejeté sa demande tendant au retrait partiel de l'arrêté ;

Sur la légalité externe de l'arrêté attaqué :

3. Considérant, en premier lieu, que l'article L. 1451-1 du code de la santé publique, tel que modifié par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, impose aux membres des commissions de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, à laquelle s'est substituée à compter du 1er mai 2012 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, d'établir, lors de leur prise de fonctions, une déclaration d'intérêts, remise au directeur général de l'Agence et rendue publique ; que, toutefois, ces dispositions, ainsi qu'il résulte de l'article 41 de la loi du 29 décembre 2011, n'ont pu entrer en vigueur avant l'intervention du décret en Conseil d'Etat mentionné à l'article L. 1451-3 du même code, qui fixe les modalités d'application de l'article L. 1451-1, notamment le contenu de la déclaration d'intérêts ; que le décret relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire étant entré en vigueur le 1er juillet 2012, la société requérante n'est, en tout état de cause, pas fondée à soutenir que l'avis de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes en date du 14 février 2012 serait irrégulier faute pour plusieurs de ses membres d'avoir établi et publié leur déclaration d'intérêts ; que si la société requérante soutient que les membres de l'Agence qui n'avaient pas établi et publié leur déclaration d'intérêts ne pouvaient prendre part aux délibérations des instances au sein desquelles ils siègent et qu'il s'ensuit que le quorum n'était pas réuni lors de la séance de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes au cours de laquelle l'avis précité a été adopté, ce moyen ne peut qu'être, lui aussi, écarté ;

4. Considérant, en deuxième lieu, qu'aucune disposition non plus qu'aucun principe n'impose que la proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, sur la base de laquelle le ministre prend les mesures mentionnées à l'article R. 5132-39 du code de la santé publique, soit transmise pour observations à l'entreprise concernée ; qu'ainsi, la société requérante n'est pas fondée à soutenir que l'arrêté attaqué aurait été pris en méconnaissance du caractère contradictoire de la procédure en ce qu'elle n'a pas eu connaissance des propositions transmises au ministre les 21 mai et 21 juin 2012 par le directeur général de l'Agence ;

5. Considérant, en troisième lieu, qu'il ressort des pièces du dossier que le chef du service de l'évaluation et de la surveillance du risque dispose d'une délégation, en vertu d'une décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du 3 mai 2012, prise en application des dispositions de l'article R. 5322-15 du code de la santé publique, pour signer toutes décisions au nom du directeur général, dans la limite des attributions de ce service ; que ce service était chargé, au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et reste chargé, au sein de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui lui a succédé, de la surveillance du risque d'abus et de la pharmacodépendance ; que le chef de ce service avait ainsi compétence pour proposer au ministre chargé de la santé l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale ; que, par suite, et alors même que la proposition d'arrêté du 21 mai 2012 ne mentionne pas qu'elle est formulée par délégation du directeur général, la société requérante n'est pas fondée à soutenir que le ministre se serait prononcé au vu de propositions émises par une autorité incompétente au regard de l'article R. 5132-39 du code de la santé publique ; que la société ne peut par ailleurs utilement se prévaloir de la simple circonstance qu'une nouvelle proposition d'arrêté du 21 juin 2012, destinée à rectifier une erreur matérielle, ne comportait pas de signature ;

Sur la légalité interne de l'arrêté attaqué :

6. Considérant, en premier lieu, qu'il ressort des pièces du dossier, notamment des résultats de deux enquêtes conduites en 2005 et 2011 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, que la spécialité Stablon, antidépresseur indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés, fait l'objet d'abus et d'usage détourné et peut entraîner des situations de dépendance chez certains patients ; qu'en estimant, à la suite des résultats de l'actualisation de l'enquête menée en 2011, que les risques d'abus et de mésusage du médicament justifiaient des mesures de restriction des conditions de délivrance et de prescription de cette spécialité, en application des dispositions de l'article R. 5132-39 du code de la santé publique, le ministre n'a pas commis d'erreur manifeste d'appréciation ;

7. Considérant, en deuxième lieu, que, contrairement à ce que soutient la société requérante, il ne ressort pas des pièces du dossier que l'arrêté attaqué entraînerait un risque de rupture de traitement en ce qu'il limite chaque prescription à une durée maximale de traitement de vingt-huit jours, dès lors, d'une part, qu'il se borne à imposer un renouvellement régulier de la prescription de la spécialité Stablon mais est sans incidence sur la durée cumulée totale du traitement et, d'autre part, que le prescripteur peut, en application de l'article R. 5132-33 du code de la santé publique, sous réserve d'une mention expresse, décider d'établir une nouvelle ordonnance pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance ; que, alors même que la société fait valoir que les limitations prévues par l'arrêté attaqué sont susceptibles d'entraîner un report de prescription vers d'autres spécialités présentant des risques pour la santé publique, et qu'elle estime qu'une mesure alternative, consistant en la mise en place, pendant un an, d'un contrôle du remboursement par l'assurance maladie des patients surconsommant la spécialité Stablon, aurait permis d'atteindre de façon mieux proportionnée l'objectif poursuivi, il ne ressort pas des pièces du dossier que les mesures prévues par l'arrêté attaqué, qui sont justifiées au regard de l'objectif de protection de la santé publique, seraient disproportionnées et entachées d'une erreur d'appréciation ;

8. Considérant, enfin, que la société requérante ne peut utilement faire valoir que l'arrêté attaqué l'oblige à solliciter une modification de son autorisation de mise sur le marché et entraîne des difficultés de gestion pour les officines, des surcoûts industriels et des dépenses supplémentaires pour l'assurance maladie ; que, par ailleurs, contrairement à ce qu'elle soutient, la circonstance que d'autres spécialités, à base d'autres principes actifs et utilisées pour le traitement d'autres pathologies, aient été partiellement soumises à la réglementation applicable aux stupéfiants sans que leur prescription soit limitée à une durée de traitement de vingt-huit jours par ordonnance n'est pas de nature à caractériser une rupture d'égalité entre ces spécialités et la spécialité Stablon ;

9. Considérant qu'il résulte de tout ce qui précède que la société Les Laboratoires Servier n'est pas fondée à demander l'annulation de l'arrêté du 28 juin 2012 ; que doivent être également rejetées, par voie de conséquence, ses conclusions dirigées contre la décision du ministre des affaires sociales et de la santé du 31 octobre 2012 rejetant son recours gracieux, sans que les vices propres dont cette décision serait entachée puissent être utilement invoqués ;

10. Considérant que les dispositions de l'article L. 761-1 du code de justice administrative font obstacle à ce qu'une somme soit mise à ce titre à la charge de l'Etat, qui n'est pas, dans la présente instance, la partie perdante ; qu'il y a lieu, dans les circonstances de l'espèce, de laisser la contribution pour l'aide juridique à la charge de la société Les Laboratoires Servier ;

DECIDE :

Article 1er : La requête de la société Les Laboratoires Servier est rejetée.

Article 2 : La contribution pour l'aide juridique est laissée à la charge de la société Les Laboratoires Servier.

Article 3 : La présente décision sera notifiée à la société Les Laboratoires Servier et à la ministre des affaires sociales.

Copie en sera adressée pour information à la Haute Autorité de santé et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Annexe VI : Chronologie des arrêtés d'application partielle de la réglementation des stupéfiants (1992 - 2018) (figure 3)



Annexe VII : Évolution des ventes de benzodiazépines « assimilées stupéfiants » de 2000 à 2015 (DDJ/1000habitants/jour), (figure 6)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Flunitrazépam	3,8	0,9	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0	0
Clorazépate dipotassique	7,2	7,3	7,3	6,8	4,6	3,9	3,0	2,7	2,5	2,4	2,3	2,0	2,0	1,9	1,7	1,6
Clonazépam	1,1	1,3	1,4	1,4	1,5	1,7	1,7	1,8	1,7	1,7	1,8	1,4	0,5	0,3	0,3	0,3
Midazolam	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3
Zolpidem	11,6	13,4	13,9	14,5	14,5	14,4	14,4	14,8	14,5	14,8	15,3	15,1	15,3	14,7	14,5	13,5

 : année de l'application partielle de l'application des stupéfiants
 : Rapport d'expertise sur la consommation des benzodiazépines en France

Annexe VIII : Arrêtés évoqués (ordre de parution au cours de l'étude)

- Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale



En savoir plus sur ce texte...

JORF n°219 du 20 septembre 1992 page 13039

Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale

NOR: SANM9202361A
ELI: Non disponible

Le ministre de la santé et de l'action humanitaire,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 601, L. 626, R. 5149, R. 5212, R. 5214, R. 5218-1 et R. 5218-2;
Vu l'arrêté du 26 mai 1987 portant inscription de la substance buprénorphine à la liste I des substances vénéneuses;
Vu l'avis de la commission des stupéfiants et des psychotropes du 4 juillet 1991;
Considérant qu'un usage abusif de la buprénorphine serait de nature à présenter un danger pour la santé publique; qu'il y a lieu, en conséquence,
de la soumettre à des conditions particulières de prescription et de délivrance,

Arrête:

Art. 1er. - La prescription à des patients non hospitalisés de médicaments à base de buprénorphine par voie orale doit être effectuée sur bon extrait du carnet à souches prévu à l'article R. 5212 du code de la santé publique.
Les quantités prescrites doivent être inscrites en toutes lettres.

Art. 2. - Ces médicaments ne peuvent être délivrés que sur présentation de ce bon qui devra être conservé par le pharmacien pendant trois ans conformément au premier alinéa de l'article R. 5214.

Art. 3. - Le conditionnement des spécialités pharmaceutiques à base de buprénorphine par voie orale doit comporter la mention <<liste I. - Prescription sur carnet à souches>>.
Les dispositions du présent article ne sont applicables qu'à l'issue d'un délai de trois mois après la publication du présent arrêté.

Art. 4. - Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 10 septembre 1992.

Pour le ministre et par délégation:
Le directeur de la pharmacie et du médicament,
J. DANGOUMAU

- Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil



En savoir plus sur ce texte...

JORF n°219 du 20 septembre 1992 page 13039

Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil

NOR: SANM9202362A

ELI: Non disponible

Le ministre de la santé et de l'action humanitaire,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.601, L.626, R.5149, R.5208-1, R.5212 et R.5214;
Vu l'arrêté du 9 septembre 1992 portant inscription de la substance modafinil à la liste I des substances vénéneuses;
Considérant qu'un mésusage du modafinil serait de nature à présenter un danger pour la santé publique; qu'il y a lieu, en conséquence, de le soumettre à des conditions particulières de prescription et de délivrance,

Arrête:

Art. 1er. - La prescription à des patients non hospitalisés de médicaments à base de modafinil doit être effectuée sur bon extrait du carnet à souches prévu à l'article R.5212 du code de la santé publique.
Les quantités prescrites doivent être inscrites en toutes lettres.

Art. 2. - Ces médicaments ne peuvent être délivrés que sur présentation de ce bon qui devra être conservé par le pharmacien pendant trois ans conformément au premier alinéa de l'article R.5214.

Art. 3. - Le conditionnement des spécialités à base de modafinil doit comporter la mention <<liste I. - Prescription sur carnet à souches>>.
Les dispositions du présent article ne sont applicables qu'à l'issue d'un délai de trois mois après la publication du présent arrêté.

Art. 4. - Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 10 septembre 1992.

Pour le ministre et par délégation:

Le directeur de la pharmacie et du médicament,

J. DANGOUMAU

- Arrêté du 9 juin 1994 portant abrogation de l'arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil



En savoir plus sur ce texte...

JORF n°147 du 26 juin 1994 page 9269

Arrêté du 9 juin 1994 portant abrogation de l'arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil

NOR: SANP9401783A

ELI: Non disponible

Le ministre délégué à la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 601, L. 626, R.

5149, R. 5208-1, R. 5212 et R. 5214;

Vu l'arrêté du 9 septembre 1992 portant inscription de la substance modafinil à la liste I des substances vénéneuses;

Considérant que les médicaments à base de modafinil font l'objet d'un encadrement de la prescription et de la délivrance et d'une pharmacovigilance particulière;

Considérant que ces mesures sont susceptibles de permettre que ces médicaments ne soient plus prescrits sur le carnet à souches prévu à l'article R. 5212 du code de la santé publique;

Vu la proposition du directeur général de l'Agence du médicament en date du 13 mai 1994,

Arrête:

Art. 1er. - Est abrogé l'arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil.

Art. 2. - Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence du médicament sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 9 juin 1994.

Pour le ministre et par délégation:

Le directeur général de la santé,

J.-F. GIRARD

- Arrêté du 2 octobre 1995, relatif à la durée de prescription de médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2mg



En savoir plus sur ce texte...

JORF n°240 du 14 octobre 1995 page 14994

Arrêté du 2 octobre 1995 relatif à la durée de prescription de médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2 mg

NOR: SANP9503027A

ELI: Non disponible

Le ministre de la santé publique et de l'assurance maladie,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 601, L. 626, R.

5149, R. 5208, R. 5212, R. 5214, R. 5218 et R. 5218-2;

Vu l'arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale;

Vu l'avis émis par la commission mentionnée à l'article R. 5140 du code de la santé publique en date du 30 juin 1995;

Vu l'avis émis par la commission des stupéfiants et des psychotropes mentionnée à l'article R. 5182 du code de la santé publique en date du 9 février 1995;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins en date du 27 juillet 1995;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens en date du 23 août 1995;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence du médicament en date du 11 juillet 1995;

Considérant qu'un usage abusif de la buprénorphine serait de nature à présenter un danger pour la santé publique; qu'il y a lieu, en conséquence,

de la soumettre à des conditions particulières de prescription et de délivrance,

Arrête:

Art. 1er. - Outre les conditions de prescription et de délivrance concernant les médicaments à base de buprénorphine par voie orale prévues par l'arrêté du 10 septembre 1992 susvisé, la prescription à des patients non hospitalisés de médicaments à base de buprénorphine par voie orale à des doses supérieures à 0,2 mg ne doit pas être supérieure à vingt-huit jours.

Art. 2. - Le conditionnement extérieur des spécialités pharmaceutiques concernées doit comporter, outre la mention: << liste I, prescription sur carnet à souches >>, la mention: << ne peut être prescrit pour une durée supérieure à vingt-huit jours >>.

Art. 3. - Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence du médicament sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 2 octobre 1995.

ELISABETH HUBERT

- Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine



En savoir plus sur ce texte...

JORF n°222 du 24 septembre 1999 page 14232

Arrêté du 20 septembre 1999 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de buprénorphine

NOR: MESP9922900A
ELI: Non disponible

La secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 626, L. 627, R. 5213 et R. 5218-1 ;

Vu le code pénal, notamment les articles 222-34 à 222-43 ;

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 24 août 1999 ;

Considérant qu'il y a lieu de soumettre certains médicaments à base de buprénorphine à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance ou d'abus,

Arrête :

Art. 1er. - Les médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale à des doses supérieures à 0,2 mg sont soumis aux dispositions des articles R. 5212, R. 5213 et R. 5214 du code de la santé publique.

Art. 2. - Les médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale à des doses inférieures ou égales à 0,2 mg sont soumis aux dispositions des articles R. 5212 et R. 5214 du code de la santé publique.

Art. 3. - L'arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base du buprénorphine par voie orale et l'arrêté du 2 octobre 1995 relatif à la durée de prescription de médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2 mg sont abrogés.

Art. 4. - Les dispositions du présent arrêté entreront en vigueur le 1er octobre 1999.

Art. 5. - Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 20 septembre 1999.

Dominique Gillot

- Arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale



JORF n°32 du 7 février 2001 page 2073

Arrêté du 1er février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale

NOR: MESP0120353A
ELI: Non disponible

La secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L. 5432-1 et R. 5218-1 ;

Vu le code pénal, notamment les articles 222-34 à 222-43 ;

Vu l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 19 octobre 2000 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 22 janvier 2001 ;

Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale en médecine humaine et vétérinaire à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance ou d'abus,

Arrête :

Art. 1er. - Les médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5212, R. 5213 et R. 5214 du code de la santé publique.

Art. 2. - Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 1er février 2001.

Pour la secrétaire d'Etat et par délégation :

Le directeur général de la santé,

L. Abenhaïm

- Arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale



JORF n°32 du 7 février 2001 page 2073

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

NOR: MESP0120354A

ELI: Non disponible

La secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L. 5432-1 et R. 5213 ;

Vu le code pénal, notamment les articles 222-34 à 222-43 ;

Vu l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 19 octobre 2000 ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 22 janvier 2001 ;

Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale en médecine humaine et vétérinaire à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance ou d'abus,

Arrête :

Art. 1er. - Les médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à quatorze jours.

Art. 2. - La délivrance des médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale doit être fractionnée. Les fractions doivent correspondre à des durées de traitement de sept jours.

Art. 3. - Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 1er février 2001.

Pour la secrétaire d'Etat et par délégation :

Le directeur général de la santé,

L. Abenhaïm

- Arrêté du 1^{er} 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



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

NOR: SJSP0808150A
Version consolidée au 28 juin 2017

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative,
Vu le code de la sécurité sociale, et notamment ses articles L. 162-4-2 et L. 324-1 ;
Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles R. 5121-153 et R. 5132-97 ;
Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 28 mars 2007 ;
Vu la saisine de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 21 mars 2007,
Arrête :

Article 1

Sont soumises à l'obligation prévue au premier alinéa de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale les spécialités pharmaceutiques contenant les substances suivantes :

- buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise ;
- flunitrazépam ;
- méthadone ;
- méthylphénidate.

Article 2

Sont en outre soumises à l'obligation prévue par le second alinéa de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale les spécialités pharmaceutiques contenant les substances suivantes :

1° En cas de mésusage ou d'abus, tels que définis, respectivement, au 4° de l'article R. 5121-153 du code de la santé publique, aux 5° de l'article R. 5121-153 et 2° de l'article R. 5132-97 du même code :

- buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise ;
- flunitrazépam ;
- méthadone ;
- méthylphénidate ;

2° Pour tout traitement, dès son initiation :

- méthadone présentée sous forme de gélule.

Article 3

Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 1er avril 2008.

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur

de la sécurité sociale,

D. Libault

Le directeur général

de la santé,

D. Houssin

- Extrait de l'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, JORF n°271 du 21 novembre 1991.

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

NOR: SANM9102309A
Version consolidée au 22 juillet 2019

Le ministre délégué à la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 626 et R. 5208 ;

Vu l'avis émis par la commission mentionnée à l'article R. 5140 du code de la santé publique ;

Vu l'avis émis par la commission des stupéfiants et des psychotropes mentionnée à l'article R. 5182 du code de la santé publique ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens,

Arrête :

Article 1

▶ Modifié par Arrêté du 18 août 1992 - art. 1, v. init.

Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à quatre semaines les médicaments :

- contenant les substances à propriétés hypnotiques, ainsi que leurs sels lorsqu'ils peuvent exister, inscrites sur la liste I des substances vénéneuses à des doses et à des concentrations non exonérées et figurant à la première partie de l'annexe du présent arrêté ;

- et dont l'indication thérapeutique figurant sur l'autorisation de mise sur le marché est "insomnie".

Le conditionnement extérieur de ces médicaments doit comporter la mention : "Ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à quatre semaines".

Article 1 bis

▶ Créé par Arrêté du 1 février 2001 - art. 2, v. init.

▶ Modifié par Arrêté du 21 décembre 2001 - art. 1, v. init.

Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à deux semaines les médicaments :

- contenant des substances à propriétés hypnotiques, ainsi que leurs sels lorsqu'ils peuvent exister, inscrites sur la liste I des substances vénéneuses à des doses ou à des concentrations non exonérées et figurant à la troisième partie de l'annexe du présent arrêté ;

- et dont l'indication thérapeutique figurant sur l'autorisation de mise sur le marché est insomnie .

Le conditionnement extérieur de ces médicaments doit comporter la mention : "ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à deux semaines".

Article 2

▶ Modifié par Arrêté du 18 août 1992 - art. 2, v. init.

Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à douze semaines les médicaments contenant les substances à propriétés anxiolytiques, ainsi que leurs sels lorsqu'ils peuvent exister, inscrites sur la liste I des substances vénéneuses à des doses et à des concentrations non exonérées figurant à la deuxième partie de l'annexe du présent arrêté.

Le conditionnement extérieur de ces médicaments doit comporter la mention : "Ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à douze semaines".

Article 3

▶ Modifié par Arrêté du 18 août 1992 - art. 3, v. init.

Lorsqu'un médicament contient une ou plusieurs substances visées simultanément à la première et à la deuxième partie de l'annexe du présent arrêté, il est soumis au régime de prescription visé à l'article 1^{er} du présent arrêté s'il a l'indication insomnie sur son autorisation de mise sur le marché.

Le conditionnement extérieur de ces médicaments doit comporter la mention : "Ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à quatre semaines".

Article 4

Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Zolpidem.
...
Clorazépate dipotassique.

- Arrêté du 23 décembre 2003 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale



JORF n°6 du 8 janvier 2004 page 723
texte n° 34

Arrêté du 23 décembre 2003 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale

NOR: SANP0325048A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2003/12/23/SANP0325048A/jo/texte>

Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L. 5432-1 et R. 5218-1 ;
Vu le code pénal, notamment les articles 222-34 à 222-43 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
Considérant qu'il y a lieu de soumettre certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance et d'abus,
Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale à des doses supérieures ou égales à 50 mg sont soumis aux dispositions des articles R. 5212, R. 5213, à l'exception du troisième alinéa, et R. 5214 du code de la santé publique.

Article 2

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 23 décembre 2003.

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

W. Dab

- Arrêté du 7 avril 2005 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale



JORF n°88 du 15 avril 2005 page 6735
texte n° 10

Arrêté du 7 avril 2005 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale

NOR: SANP0521352A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2005/4/7/SANP0521352A/jo/texte>

Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L. 5432-1 et R. 5132-39 ;
Vu le code pénal, notamment les articles 222-34 à 222-43 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
Considérant qu'il y a lieu de soumettre certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance et d'abus,
Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale à des doses supérieures ou égales à 20 mg sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-29, R. 5132-30, R. 5132-33, à l'exception du premier alinéa, et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 2

Les dispositions de l'article 1er ne s'appliquent pas aux prescriptions devant être exécutées au cours d'une hospitalisation.

Article 3

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 7 avril 2005.

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

D. Houssin

- Arrêté du 12 octobre 2010 fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale



JORF n°0243 du 19 octobre 2010 page 18679
texte n° 28

Arrêté du 12 octobre 2010 fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale

NOR: SASP1026222A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrrete/2010/10/12/SASP1026222A/jo/texte>

La ministre de la santé et des sports,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-6, L. 5132-8 et R. 5132-21 ;
Vu l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en date du 18 février 2010 ;
Vu l'avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché en date du 6 mai 2010 ;
Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins ;
Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 15 septembre 2010,
Arrête :

Article 1

La prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale est limitée à douze semaines de traitement.

Article 2

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 12 octobre 2010.

Pour la ministre et par délégation :

La chargée de mission
auprès de la sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,
C. Choma

- Arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale



JORF n°0206 du 6 septembre 2011 page 15002
texte n° 16

Arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale

NOR: ETSP1123702A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/8/24/ETSP1123702A/jo/texte>

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L. 5432-1 et R. 5132-39 ;
Vu le code pénal, notamment les articles 222-34 à 222-43 ;
Vu l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 février 2011 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné,
Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-33, à l'exception du premier alinéa, et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 2

Les dispositions de l'article 1er ne s'appliquent pas aux prescriptions devant être exécutées au cours d'une hospitalisation.

Article 3

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 24 août 2011.

Pour le ministre et par délégation :

La directrice générale adjointe

de la santé,

S. Delaporte

- Arrêté du 9 mars 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale, aux médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale, aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale et à certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale



JORF n°0068 du 20 mars 2012 page 5050
texte n° 24

Arrêté du 9 mars 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale, aux médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale, aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale et à certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale

NOR: ETSP1207340A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2012/3/9/ETSP1207340A/jo/texte>

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L. 5432-1 et R. 5132-39 ;
Vu l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, et notamment l'article 14 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de buprénorphine, de flunitrazépam, de clorzébate dipotassique et de clonazépam, administrés par voie orale, à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné,
Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale, les médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale à des doses unitaires supérieures ou égales à 20 mg et les médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-30, R. 5132-33 à l'exception du premier alinéa et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 2

Les médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale à des doses unitaires inférieures ou égales à 0,2 mg sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29 et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 3

Les médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-33 à l'exception du premier alinéa et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 4

Les dispositions des articles 1er à 3 sont applicables aux prescriptions exécutées en officine telles que définies à l'article L. 5125-1 du code de la santé publique.

Article 5

L'arrêté du 20 septembre 1999 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de buprénorphine, l'arrêté du 1er février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale, l'arrêté du 7 avril 2005 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale et l'arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale sont abrogés.

Article 6

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 9 mars 2012.

Pour le ministre et par délégation :

La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,
C. Choma

- Arrêté du 8 juin 2012 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale



JORF n°0142 du 20 juin 2012 page 10215
texte n° 17

Arrêté du 8 juin 2012 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale

NOR: AFSP1225501A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2012/6/8/AFSP1225501A/jo/texte>

La ministre des affaires sociales et de la santé,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, R. 5132-5 et R. 5132-39 ;
Vu l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en date du 14 février 2012 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 21 mai 2012 ;
Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné,
Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-30, R. 5132-33 à l'exception du premier alinéa et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 2

Les dispositions de l'article 1er ne sont applicables qu'aux prescriptions exécutées par les officines définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique et les pharmacies prévues à l'article L. 5125-19 du même code.

Article 3

Les dispositions du présent arrêté entreront en vigueur à compter du 3 septembre 2012.

Article 4

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 8 juin 2012.

Pour la ministre et par délégation :

La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,
C. Choma

- Arrêté du 28 juin 2012 portant sur l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale.



Arrêté du 28 juin 2012 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale

NOR: AFSP1227710A
Version consolidée au 23 mai 2017

La ministre des affaires sociales et de la santé,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, R. 5132-5 et R. 5132-39 ;
Vu l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et de psychotropes en date du 14 février 2012 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date des 21 mai 2012 et 21 juin 2012 ;
Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné,
Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-30, R. 5132-33, à l'exception du premier alinéa, et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 2

Les dispositions de l'article 1er ne sont applicables qu'aux prescriptions exécutées par les officines définies à l'article L. 5125-1 du code de la santé publique et les pharmacies prévues à l'article L. 5125-19 du même code.

Article 3

Les dispositions du présent arrêté entreront en vigueur à compter du 3 septembre 2012.

Article 4

- ▶ A modifié les dispositions suivantes :
- ▶ Abroge Arrêté du 8 juin 2012 (Ab)
- ▶ Abroge Arrêté du 8 juin 2012 - art. 1 (Ab)
- ▶ Abroge Arrêté du 8 juin 2012 - art. 2 (Ab)
- ▶ Abroge Arrêté du 8 juin 2012 - art. 3 (Ab)
- ▶ Abroge Arrêté du 8 juin 2012 - art. 4 (Ab)

Article 5

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 28 juin 2012.

Pour la ministre et par délégation :

La sous-directrice

de la politique des pratiques

et des produits de santé,

C. Choma

- Arrêté du 16 avril 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de midazolam administrés par voie orale



JORF n°0101 du 28 avril 2012 page 7622
texte n° 28

Arrêté du 16 avril 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de midazolam administrés par voie orale

NOR: ETSP1220641A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2012/4/16/ETSP1220641A/jo/texte>

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, R. 5132-5 et R. 5132-39 ;

Vu l'arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 5126-1 du code de la santé publique, notamment l'article 18 ;

Vu l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, notamment l'article 14 ;

Vu l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en date du 6 décembre 2011 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 20 mars 2012 ;

Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de midazolam administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné,

Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de midazolam administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-33, à l'exception du premier alinéa, et R. 5132-35 du code de la santé publique.

Article 2

Sans préjudice des dispositions des arrêtés susvisés, les dispositions de l'article 1er ne s'appliquent pas aux prescriptions exécutées dans les structures approvisionnées par une pharmacie à usage intérieur.

Article 3

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 16 avril 2012.

Pour le ministre et par délégation :

La sous-directrice

de la politique des pratiques

et des produits de santé,

C. Choma

- 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



JORF n°0008 du 10 janvier 2017
texte n° 22

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

NOR: AFSP1700581A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/1/7/AFSP1700581A/jo/texte>

La ministre des affaires sociales et de la santé,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, R. 5132-5 et R. 5132-39 ;
Vu l'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 ;
Vu l'avis de la Commission des stupéfiants et des psychotropes en date du 21 novembre 2013 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 30 novembre 2016 ;
Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné,
Arrête :

Article 1

Les médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-33 à l'exception du premier alinéa du code de la santé publique.

Article 2

Les dispositions du présent arrêté entreront en vigueur 90 jours à compter de la date de publication au Journal officiel de la République française.

Article 3

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 7 janvier 2017.

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

B. Vallet

Bibliographie - Notes

¹ ANSM : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » - [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/\(offset\)/8](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/8) - 7 décembre 2012 - consulté en février 2019.

² Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale - JORF du 20 septembre 1992 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

³ Article R.5218-1 du Code de la santé publique modifié par Décret n°99-249 du 31 mars 1999 - art. 5 JORF 1er avril 1999, abrogé par Décret 2004-802 2004-07-29 art. 4 JORF 8 août 2004 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴ Directive n°92/26/CEE du Conseil du 31 mars 1992, concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain - JOCE, n°L113, 30 avril 1992 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31992L0026> - consulté en février 2019.

⁵ Arrêté du 31 mars 1999 fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5194 du code de la santé publique - JORF n°77 du 1 avril 1999 - consulté en janvier 2019.

⁶ Arrêté du 31 mars 1999 fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5194 du code de la santé publique - JORF n°77 du 1 avril 1999 - consulté en janvier 2019

⁷ Décret n° 2007-157 du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) - JORF n°32 du 7 février 2007 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁸ Lettre des Nouvelles Pharmaceutiques (LNP) n°334 - jeudi 22 février 2007 - sofia.medicalistes.fr - consulté en février 2019

⁹ Décret du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) - JORF n°32 du 7 février 2007 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

¹⁰ Décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance modifiant le Code de la santé publique) JORF du 1er avril 1999.

¹¹ Article R.5132-97, modifié par Décret n°2017-885 du 9 mai 2017, art. 6 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

¹² Circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1er octobre 1990

¹³ Décret n°99-2 49 du 31 mars 1999 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

¹⁴ Articles 38 et 38bis de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961 de l'ONU - https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf - consulté en mars 2019.

¹⁵ Article L5121-22, créé par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, art. 28 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

¹⁶ Articles R. 5132-113 et 114 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

17 ANSM - page déclaration effet indésirable - [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-autre-produit-de-sante/Votre-declaration-concerne-un-autre-produit-de-sante/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-autre-produit-de-sante/Votre-declaration-concerne-un-autre-produit-de-sante/(offset)/0)

18 Arrêté du 27 février 2017 fixant la liste des catégories d'événements sanitaires indésirables pour lesquels la déclaration ou signalement peut s'effectuer au moyen du portail de signalement des événements sanitaires indésirables. - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

19 Ministère des solidarités et de la santé - Ouverture du portail signalement-santé.gouv.fr - Communiqué de presse, 13 mars 2017 - <https://solidarites-sante.gouv.fr> - consulté, février 2019.

20 UE Distribution, dispensation, traçabilité médicament.

21 UE PM1-7 Le médicament et les autres produits de santé, UE PM1-13 Pharmacien, protecteur de la santé publique, UE OFF-1 L'officine pharmaceutique : environnement juridique.

22 Meddispar - date de création de [meddispar.fr](http://www.meddispar.fr) - <http://www.meddispar.fr/index.php/Divers/A-propos-de-Meddispar#nav-buttons>.

23 ANSM - Point d'information : ouverture de la première base de données publique des médicaments - <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> - consultée en juillet 2019.

24 ANSM: Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » - 07/12/2012 - cf Figure 2.

25 Article R5132-29, modifié par Décret n°2007-596 du 24 avril 2007 - art. 1, JORF 26 avril 2007 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

26 Article R5132-21, modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 4, modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

27 Article R5132-30, modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

28 Articles R.5132-29 et R.5132-30 du CSP - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

29 Article R5132-33, modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5, JORF 7 février 2007 legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

30 Article R.5132-36, modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5, JORF 7 février 2007 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

31 Article R5132-35, modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5, JORF 7 février 2007 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

32 Article R5132-10, modifié par Décret n°2008-87 du 24 janvier 2008 - art. 1 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

33 Article R5132-37, modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5 , JORF 7 février 2007 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

34 Article R5132-80, modifié par Décret n°2016-183 du 23 février 2016 - art. 2, ces autorités sont la police, l'agence régionale de santé, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

³⁵ 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, JORF n°271 du 21 novembre 1991 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

³⁶ Arrêté du 5 février 2008 pris pour l'application de l'article L. 5125-23-1 du code de la santé publique - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

³⁷ Arrêté du 1^{er} 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 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

³⁸ Cite : BAUMEVIEILLE (Marie) - « Le médicament assimilé stupéfiant : originalité d'un contrôle spécialisé de la mise à disposition d'un médicament psychoactif dans les pharmacies d'officine (1992-2018) » - *RGDM*, n° 27, 2019, p. 291-306 - <https://www.bnds.fr/revue/rgdm/panorama-de-droit-pharmaceutique-2018/le-medicament-assimile-stupefiant-originalite-d-un-controle-specialise-de-la-mise-a-disposition-d-un-medicament-psychoactif-dans-les-pharmacies-d-officine-1992-2018-8585.html> - consulté en juillet 2019.

³⁹ Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale, JORF 20 septembre 1992 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴⁰ Thériaque - Classification, pharmacologie du Modiodal® - <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=2775&info=CLASS> - consulté en juillet 2019.

⁴¹ Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil, JORF du 20 septembre 1992 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴² Annexe I - Conseil d'État, 1 / 4 SSR, du 31 mars 1995, 147131, inédit au recueil Lebon - <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?idTexte=CETATEXT000007867373> - consulté en juin 2019.

⁴³ Arrêté du 9 juin 1994 portant abrogation de l'arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de modafinil, JORF n°147 du 26 juin 1994 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴⁴ Arrêté du 6 novembre 1995 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, JORF n°266 du 16 novembre 1995 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴⁵ Arrêtés du 13 septembre 1996 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - Arrêté du 25 octobre 1999 modifiant la fiche d'information thérapeutique annexée à l'arrêté du 6 novembre 1995 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et établie en application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale - Arrêté du 2 août 2006 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴⁶ Arrêté du 2 octobre 1995 relatif à la durée de prescription de médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2 mg, JORF n°240 du 14 octobre 1995 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴⁷ Arrêté du 20 septembre 1999 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de buprénorphine, JORF n°222 du 24 septembre 1999 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁴⁸ Arrêté du 2 octobre 1995 relatif à la durée de prescription de médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2 mg - JORF n°240 du 14 octobre 1995 - consulté en juillet 2019.

49 Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine, JORF du 24 septembre 1999 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

50 Arrêté du 1^{er} 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 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

51 Article R.4235-61 du Code de déontologie des pharmaciens, CSP - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

52 Affsaps - Mise au point Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (BHD) - septembre 2011 - https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8439b6cbb654338f7dcd945b2d1f070e.pdf

53 Békaert, G. Podevin - L'Encéphale - volume 41, issue 3 - Psychopathologie des mésusages du Subutex®: le syndrome de Popeye - - Pages 229-237 - consulté sur sciencedirect.com en mars 2019.

54 cf, ANSM - Point d'information Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépan) 1 mg.

55 Arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépan administrés par voie orale, JORF n°32 du 7 février 2001 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

56 cf, arrêté note ci dessus.

57 Arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de flunitrazépan administrés par voie orale, JORF n°32 du 7 février 2001 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

58 ANSM - « Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes: point d'information sur le ROHYPNOL® (Flunitrazépan) » - communiqué de presse du 12 janvier 2001 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019

59 Afssaps des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) - PHARMACOVIGILANCE Bulletin de mai 2001, p.3 - http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e1502dc4c035984c1b276ba11aafdb5.pdf - consulté en mars 2019.

60 Afssaps - Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-Addictovigilance) OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) RESULTATS DE L'ENQUETE 2008 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019.

61 Arrêté du 1^{er} 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, JORF du 8 avril 2008 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

62 OPPIDUM - Principaux résultats 2013 - addictovigilance.fr - consulté en mars 2019.

63 Annexe ...ANSM - Point d'information, Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépan) 1 mg - avril 2013 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019.

64 Arrêté du 23 décembre 2003 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorzépanate dipotassique administrés par voie orale, JORF n°6 du 8 janvier 2004 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁶⁵ Arrêté du 7 avril 2005 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale - JORF du 15 avril 2005 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁶⁶ AFFSAPS, OPPIDUM - *RESULTATS DE L'ENQUETE 17* – octobre 2005. ansm.sante.fr - consulté en avril 2019.

⁶⁷ Annexe II - Sanofi Aventis France, Alain SAINT PIERRE - Lettre adressée aux Pharmaciens, 14 octobre 2005 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019.

⁶⁸ Arrêté du 7 avril 2005 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorzébate dipotassique administrés par voie orale, JORF n°88 du 15 avril 2005 - legifrance.gouv.fr - consulté en juillet 2019.

⁶⁹ ANSM - État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France - décembre 2013 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019

⁷⁰ Lettre aux professionnels de santé: RIVOTRIL®: Informations importantes sur le bon usage, Réduction du conditionnement des comprimés - Juin 2008 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019

⁷¹ Arrêté du 12 octobre 2010 fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale, JORF du 19 octobre 2010 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁷² Arrêté du 24 août 2011 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale, JORF du 6 septembre 2011 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁷³ 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 quadriséable / Rivotril 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes » - décembre 2011 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019.

⁷⁴ AFSSAPS - Mise au point : Clonazépam (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil), Pourquoi et comment arrêter ? - <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL> - consulté en juillet 2019.

⁷⁵ Meddispar - Rivotril® 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes : ajout d'un colorant bleu - 22 octobre 2012 - <http://www.meddispar.fr/Actualites/2012/Rivotril-R-2-5-mg-ml-solution-buvable-en-gouttes-ajout-d-un-colorant-bleu> - consulté en juillet 2019.

⁷⁶ ANSM - Médicament à risque à risques d'usage détourné ou de dépendance - [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0) - consulté en juillet 2019.

⁷⁷ CEIP du nord est, CHU de Nancy - BULLETIN REGIONAL SUR LA PHARMACODEPENDANCE, Bulletin n°8 – juin 2006 - http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/Bulletin_no8-2.pdf - consulté en mars 2019.

⁷⁸ Assurance maladie sécurité sociale - Faits marquants, des soins de qualité pour tous, Edition 2003 - https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/FMeditation2003.pdf - consulté en avril 2019.

⁷⁹ Laboratoire Servier, recherche médicale et création de médicaments - Information importante de pharmacodépendance : modification du Résumé des Caractéristiques du Produit Stablon® - publiée par l'ansm le 16 mai 2007 - consultée en mai 2019.

⁸⁰ Afssaps - Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes - Compte-rendu de la 92^{ème} réunion du 21 avril 2011 - consultée en mars 2019.

⁸¹ ANSM - médicaments à risques d'usage détourné ou de dépendance, STABLON - <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> - consulté en juillet 2019.

⁸² Arrêté du 8 et du 28 juin 2012 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale - JORF du 20 juin 2012 et du 27 juillet 2012 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁸³ Laboratoires Servier - lettre aux professionnels de santé juillet 2012, STABLON® - ansm.sante.fr - consultée en mars 2019.

⁸⁴ Annexe IV - Légifrance - Recours des laboratoires Servier du 26 décembre 2012 - <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000028886090&fastReqId=946586320&fastPos=1> - consulté en juillet 2019.

⁸⁵ ANSM - Buccolam® (midazolam) : bon usage dans le cadre de la mise à disposition de ce nouveau médicament - Lettre aux professionnels de santé - <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Buccolam-R-midazolam-bon-usage-dans-le-cadre-de-la-mise-a-disposition-de-ce-nouveau-medicament-Lettre-aux-professionnels-de-sante> - consulté en juillet 2019.

⁸⁶ ANSM - Compte rendu de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 6 décembre 2011 - site ansm.sante.fr - consulté en mars 2019.

⁸⁷ Arrêté du 16 avril 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de midazolam administrés par voie orale, JORF n°0101 du 28 avril 2012 - legifrance.gouv.fr - consulté en janvier 2019.

⁸⁸ ViroPharma - Comment administrer BUCCOLAM® (midazolam, solution buccale) - ansm.sante.fr - consultée en mars 2019.

⁸⁹ 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, JORF n°271 du 21 novembre 1991 - <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000020690355> - consulté en juillet 2019.

⁹⁰ ANSM - Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance - STILNOX® - <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> - consulté en juillet 2019.

⁹¹ Afssaps - Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes- Compte-rendu de la 93^{ième} réunion du 16 juin 2011 - https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e097bf6e.pdf - consulté en mars 2019.

⁹² ANSM - Benzodiazépines et démence : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage - Lettre aux professionnels de santé - 21 décembre 2012 - ansm.sante.fr - consultée en mars 2019.

⁹³ ANSM - État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France - Avril 2017 - Consulté en mars 2019.

⁹⁴ 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 du 10 janvier 2017 - legifrance.gouv.fr - consulté en mars 2019.

⁹⁵ Damon MN, Claroux-Bellocq D - Traitement de substitution par la buprénorphine-haut-dosage en médecine de ville en Aquitaine - Revue Médicale de l'Assurance Maladie volume 32 n° 4 / octobre-décembre 2001 - https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/BHD_en_ville.pdf - consulté en juillet 2019.

⁹⁶ ANSM - Buprénorphine et méthadone : La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès - Communiqué - ansm.sante.fr - consulté en avril 2019.

⁹⁷ ANSM, Pr Maurice Dematteis - Audition de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes - réduction des overdoses liées aux traitements de substitution aux opiacés - 21 juin 2018 - ansm.sante.fr - https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8bebc2686e232c1870ac5ec5273b189e.pdf - consulté en avril 2019.

⁹⁸ Meddispar - Buprénorphine haut dosage (BHD) : Brochure patient à remettre lors de la dispensation, 28/03/2019 - <http://www.meddispar.fr/Actualites/2019/Buprenorphine-haut-dosage-BHD-Brochure-patient-a-remettre-lors-de-la-dispensation> - consulté en juillet 2019.

⁹⁹ MILD&CA - Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 - 8 janvier 2019 - drogues.gouv.fr - <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/le-plan-gouvernemental/mobilisation-2018-2022> - consulté en avril 2019.

¹⁰⁰ HAS, Commission de Transparence du 6 décembre 2017 - https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16213_SUBUTEX_PIS_RI_Avis2_CT16213.pdf - consulté en juillet 2019.

¹⁰¹ Afssaps - État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France - janvier 2012 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019.

¹⁰² ANSM - État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France - décembre 2013 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019.

¹⁰³ ANSM - Commission des stupéfiants et psychotropes, Séance n°10 - Compte rendu de la séance du 5 avril 2018, Adopté par voie électronique le 15 avril 2019 - ansm.sante.fr - consulté en avril 2019.

¹⁰⁴ ANSM - Séance n°5 Commission des stupéfiants et psychotropes, Compte-rendu de la séance du 21 novembre 2013 - ansm.sante.fr - consulté en mars 2019

¹⁰⁵ ANSM - État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques - Rapport - 20/02/2019 - ansm.sante.fr - consulté en avril 2019.

¹⁰⁶ ANSM - État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques - Rapport , p.35 - 20/02/2019 - ansm.sante.fr - consulté en avril 2019.

¹⁰⁷ Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance - OMS, série de rapports techniques, No. 915, Trente-troisième rapport - §3.6 - <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4897f/3.6.html> - consulté en juillet 2019.

¹⁰⁸ Afssaps - Rapport annuel 2011 - ansm.sante.fr - consulté en avril 2019.

¹⁰⁹ ANSM - Point d'Information : Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépan) 1mg - ansm.sante.fr - consulté en avril 2019.

¹¹⁰ cf note ci dessus.

¹¹¹ ANSM, Commission des stupéfiants et psychotropes, séance n°10 - Compte rendu de la séance du 5 avril 2018 Adopté par voie électronique le 15 avril 2019 - https://www.ansm.sante.fr/var/anm_site/storage/original/application/fc33ec0d495a999727675a2d141306fd.pdf - consulté en juillet 2019.

¹¹² Union des syndicats des pharmaciens d'officine - Avenant n°11 à la convention nationale organisant les rapports entre pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, p.4, 2017 - <https://www.uspo.fr/wp-content/uploads/2017/07/2017-77-Avenant-11-Convention-Pharmaceutique-signé.pdf> - consulté en juillet 2019.

¹¹³ Sébastien AUDIGIER, FILZ Emmanuel - « Attitudes des médecins généralistes face aux prescriptions chroniques de benzodiazépines », p.37, publiée en 2015 - <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01163898/document> - consultée en avril 2019.

¹¹⁴ Inspection générale des affaires sociales RM2011-103P - Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament, p.65 - http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2011-103P_pharmacovigilance-2.pdf - consulté en juillet 2019.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maitres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

TITRE

1992 - 2018 : 26 ans d'application partielle de la réglementation des stupéfiants aux médicaments dispensés à l'Officine

RÉSUMÉ

Introduction

La réglementation des stupéfiants est partiellement appliquée à certains médicaments faisant l'objet de mésusage, de pharmacodépendance ou d'abus, depuis 1992. Cette étude retrace l'évolution et les conséquences de ce régime, au cours des 25 dernières années, en pharmacie d'officine.

Matériel et méthode

Les articles R5132-21 (anciennement R5208-1) et R5132-39 (anciennement R5218-1) du Code de la Santé Publique définissant le cadre de cette réglementation ont été notre point de départ. Par une recherche de ces derniers sur le site legifrance.gouv.fr, nous obtenions les arrêtés ministériels relatifs aux conditions de prescription, de dispensation et de remboursement par l'Assurance Maladie des médicaments soumis à ce régime. Les informations relatives à ces derniers (de la mise sur le marché à la commercialisation) ont été étudiées grâce aux sites base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr et meddispar.fr. Les motifs et impacts des mesures prises ont été extraits d'études publiées sur le site ansm.sante.fr.

Résultats

Le statut de médicament « assimilé stupéfiant » a été étendu et est appliqué à 7 substances actives en fin 2018 : buprénorphine, dont les mesures varient selon les dosages (1992, 1995, modifié en 1999, 2012), flunitrazépam (2001, modifié en 2012), clorzépate dipotassique (2003, modifié en 2005, et 2012), clonazépam (2011), tianeptine et midazolam (2012), zolpidem (2017). Ce statut consiste en une prescription encadrée (ordonnance sécurisée, durée variable, parfois réservée à des spécialistes) et un contrôle de la délivrance (quelques fois fractionnée, interdiction de chevauchement, enregistrement du porteur). Nous avons noté une simplification des mesures (2005) puis une homogénéisation (2012).

Discussion, conclusion

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans la mise en place de cette réglementation. Il applique une sélection d'obligations visant à contrôler l'accès au public de ces médicaments. La conjoncture actuelle tend à élargir ce régime.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLÉS

Assimilés stupéfiants, Benzodiazépines, Buprénorphine, Pharmacie d'officine, Réglementation, Tramadol, Zolpidem

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé
146 Rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX