

Secrétariat des Commissions

Séance n°5
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte-rendu de la séance du 21 novembre 2013

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Luc de HARO
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Vivien VEYRAT
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Mireille BECCHIO
Joëlle MICALLEF

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (STRAT)
Corinne CHARDAVOINE, DSAI Pôle STRAT, gestionnaire, Secrétariat des commissions
Patricia ESTRELLA, gestionnaire pôle STRAT

Intervenants de l'ANSM :

Florent PERIN-DUREAU, directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits Stupéfiants et Psychotropes (STUP)
Catherine DEGUINES, DP-NEURHO, chef produits Neurologie, Psychiatrie et Anesthésie (SYNAPS)
Mélanie LEPLAY, DP-NEURHO équipe SYNAPS, évaluateur vigilance
Emilie MONZON, DP-NEURHO équipe STUP, évaluateur clinique
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants :

Khodor CHATILA, ANSM, DP-NEURHO, équipe SYNAPS, évaluateur clinique

Aldine FABREGUETTES, ANSM, DP-NEURHO, équipe STUP, évaluateur contrôle du marché

Romain DE ROECK, ANSM, DP-NEURHO, équipe STUP, interne

Nicolas GLASSER, ANSM, DP-NEURHO, équipe STUP, stagiaire

Sylvain GUEHO, ANSM, DP-NEURHO, chef produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, Allergologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie (DOLORH)

Elena SALAZAR, ANSM, DP-NEURHO, équipe STUP

Maud DRAPIER, rédactrice société Ubiquis

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Marion NAVARRO, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. | COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 19 SEPTEMBRE 2013 (AVIS) | 4 |
| 2. | ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION) | 4 |
| 3. | DOSSIERS THEMATIQUES | 4 |
| 3.1 | Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses | 4 |
| | Risque résiduel au lendemain d'une prise de zolpidem : position de la France dans le cadre de l'arbitrage européen (Avis) | 4 |
| | Zolpidem : résultats du suivi d'addictovigilance (Avis) | 5 |
| | Oxycodone : résultats du suivi d'addictovigilance (Avis) | 13 |
| 4. | QUESTIONS DIVERSES | 16 |

Le Président ouvre la séance à 13 heures 45.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents (12 membres présents à partir du point 3.1).

1. Compte-rendu de la séance du 19 septembre 2013 (Avis)

Michel MALLARET invite les membres de la Commission à faire part de leurs éventuelles modifications.

David MORELLE rappelle que ce compte rendu a déjà été approuvé par mail, après communication à tous les membres des différentes propositions de modifications. La version finale (intégrant toutes les modifications acceptées) ayant été stabilisée le jeudi précédent, il est apparu préférable de l'approuver formellement en séance.

Le compte-rendu de la séance du 19 septembre 2013 est adopté à l'unanimité.

Michel MALLARET indique que le planning des séances de 2014 a été remis aux membres de la Commission.

2. Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission des stupéfiants et psychotropes du 21 novembre 2013.

3. Dossiers thématiques

3.1 Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses

Risque résiduel au lendemain d'une prise de zolpidem : position de la France dans le cadre de l'arbitrage européen (Avis)

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le zolpidem est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines. Il est présenté sous la forme de comprimés sécables de 10 mg. Son indication est celle de troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire. Le traitement doit être de courte durée avec un maximum de 4 semaines. La dose prescrite doit être la dose efficace la plus faible, avec une dose recommandée chez l'adulte de 10 mg/jour, diminuée à 5 mg/jour chez les sujets âgés ou fragilisés et chez les insuffisants hépatiques.

Suite à de nouvelles données montrant des taux sanguins de zolpidem chez certains patients suffisamment élevés le lendemain matin de la prise pour altérer des activités nécessitant leur vigilance, principalement chez les femmes et notamment avec la forme à libération prolongée, la FDA (Food and Drug Administration) a demandé en janvier 2013 aux titulaires d'AMM de spécialités à base de zolpidem de diminuer la dose recommandée chez l'homme à 5 ou 10 mg/jour et chez la femme à 5 mg/jour pour la forme à libération immédiate. En mai 2013, l'EMA (European Medicines Agency) a demandé une évaluation de tous les cas d'atteinte des capacités à conduire, accidents de la route et somnambulisme rapportés sous zolpidem. Cette évaluation a démontré une diminution de la vigilance, notamment de la capacité à conduire un véhicule, le lendemain de la prise malgré une posologie normale. La question de la diminution de la dose à 5 mg chez la femme s'est posée, ainsi que celle de l'efficacité d'une telle dose réduite.

Le PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) a décidé de réévaluer le rapport bénéfices/risques et a nommé les Pays-Bas rapporteur et l'Italie co-rapporteur. Une liste de questions a été validée par le PRAC en juillet 2013 et transmise aux titulaires d'AMM, qui ont soumis leurs réponses fin septembre. L'évaluation des données sera présentée au PRAC au mois de décembre.

Les questions posées à la Commission sont les suivantes :

- *Etes-vous d'accord avec les commentaires de la France ?*
- *Avez-vous d'autres propositions à faire concernant cette problématique ?*

« Le sujet est en cours de discussion au niveau européen »

Zolpidem : résultats du suivi d'addictovigilance (Avis)

Nathalie RICHARD indique que le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Nantes a été chargé de l'enquête d'addictovigilance. Les données présentées aujourd'hui sont extraites de son rapport.

L'évaluateur de l'ANSM indique que, suite aux nombreux cas de pharmacodépendance rapportés avec le zolpidem, une enquête a été réalisée sur la période 1993-2003 par le CEIP de Nantes. Cette enquête a montré que la pharmacodépendance au zolpidem se manifeste cliniquement sous deux formes : d'une part chez des utilisateurs chroniques dans une utilisation thérapeutique, mais à doses élevées et d'autre part chez des patients qui l'utilisent dans le cadre d'un mésusage ou d'un abus, à la recherche d'un effet autre qu'hypnotique. En 2004, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été modifié afin d'informer la survenue d'une pharmacodépendance. Une seconde enquête d'addictovigilance menée sur la période 2003-2010 a distingué les deux mêmes populations, mais a mis en évidence des cas plus graves impliquant des doses très élevées. Le zolpidem a été identifié comme une substance différente de la zopiclone et des benzodiazépines.

Lors du passage en Commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes en juin 2011, il a été proposé de prescrire le zolpidem sur ordonnance sécurisée et de demander des informations complémentaires au laboratoire Sanofi Aventis France sur des données de pharmacologie, pharmacodynamique et pharmacogénétique afin de comprendre le profil atypique du zolpidem. L'ANSM a souhaité une actualisation de ces données.

Données de vente

On constate une constante augmentation des ventes de médicaments contenant du zolpidem plus marquée entre 2000 et 2003.

Notifications du laboratoire Sanofi

Entre janvier 2003 et mars 2012, le laboratoire Sanofi Aventis France rapporte en France 263 cas d'abus de dépendance et de sevrage au zolpidem. L'analyse globale porte sur 238 cas, avec un sexe ratio de 0,86 en faveur des femmes et un âge moyen de 47,5 ans. Ces sujets présentent des antécédents ou des pathologies actuelles addictives et/ou psychiatriques fréquents. La dose quotidienne moyenne est de 80,6 mg/jour avec une durée de prise datant de plusieurs années. Enfin, ils consomment également d'autres médicaments psychoactifs (benzodiazépines...). Parmi les 238 cas, on distingue une sous-population de 53 cas présentant une utilisation non-conforme à l'indication et/ou une administration du zolpidem par voie intraveineuse (IV), à la recherche d'effets psychiques positifs variés. Il s'agit de sujets jeunes avec des antécédents d'addiction et/ou des troubles addictifs actuels et des traitements psychotropes concomitants fréquents (notamment médicaments de substitution aux opiacés). Une deuxième sous-population de 22 cas correspond aux cas de syndrome de sevrage. Il s'agit de sujets plus âgés (60,3 ans en moyenne), de sexe masculin, utilisant le zolpidem pour ses effets hypnotiques, par voie orale et à dose thérapeutique. La durée de traitement est toutefois très supérieure à la durée maximale recommandée dans le RCP. On rapporte cependant quelques cas de syndrome de sevrage sévère après une durée de prise et une posologie recommandées dans le RCP.

Le laboratoire Sanofi Aventis France a fourni des données comparatives entre ses différentes benzodiazépines et apparentées et a calculé un taux correspondant au nombre d'effets indésirables en rapport avec la pharmacodépendance par rapport au nombre d'unités vendues par an. Ce calcul place le zolpidem en première position devant le tétrazepam, le clorazépate, etc.... Enfin, depuis 2003, le laboratoire rapporte 6 cas de soumission chimique au zolpidem survenus en France.

Notification issues de la banque nationale en pharmacovigilance

Sur 674 dossiers, on retrouve 8 cas de syndrome de sevrage isolé, 10 cas d'effets indésirable néonataux, 53 cas d'abus ou de pharmacodépendance et 16 cas de détournement de la voie d'administration et/ou de recherche d'effets positifs.

Notifications issues du réseau d'addictovigilance (novembre 2010 - avril 2013)

Le réseau d'addictovigilance a recensé 219 notifications, dont 34 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire, 25 cas d'obtention par nomadisme médical et/ou pharmaceutique ou duplicata d'ordonnances, 34 cas peu ou pas circonstanciés, 19 cas circonstanciés mais où le zolpidem n'est pas la substance principale en cause. 107 notifications circonstanciées sont retenues pour l'analyse : il s'agit à 52 % de femmes, âgées en moyenne de 39,2 ans. La dose moyenne consommée est de 124 mg par jour (n=55 cas renseignés)

avec une dose moyenne maximale par prise de 111 mg (n=19 cas renseignés). Les différentes voies d'administration sont les voies intraveineuses, intra-artérielles et nasales. 47,6 % des sujets recherchent des effets psychoactifs « positifs ». Le médicament est obtenu par nomadisme, vol ou « deal » dans 41 % des cas. Parmi ces 107 notifications, on distingue une première sous population caractérisée par une « utilisation non-conforme » (n=56 cas) et une seconde sous-population ayant une « utilisation conforme » (n=51 cas).

Données de la littérature

Ces données rapportent 19 cas entre 2010 et 2013 (versus 32 dans les enquêtes de 2003 à 2010 et 46 de 1993 à 2003). Là encore, on distingue les deux mêmes populations distinctes, mais avec des cas plus graves, avec une moyenne des doses maximales supérieures aux précédentes enquêtes (602 mg/jour), et une administration IV dans 1 cas. La dose maximale la plus élevée atteint 2 000 mg par jour. Les sujets sont plus jeunes en 2013 (35 ans versus 38 et 42 ans). Dans plus de la moitié des cas, ils recherchent des effets psychiques positifs. Quelques cas d'utilisation hors AMM sont rapportés : 12 avec une amélioration des fonctions motrices et 4 avec une amélioration des symptômes en lien avec une ischémie cérébrale [ex : Chang CC and Wang WF. High-dose zolpidem withdrawal seizure in a patient with spinocerebellar ataxia. Prim Care Companion CNS Disord. 2011;13(3)].

Outils spécifiques du réseau d'addictovigilance

[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/3)

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) place le zolpidem en première position depuis 2007. L'enquête OPPIDUM 2010-2011 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) place le zolpidem en 7^{ème} ou 8^{ème} position des benzodiazépines depuis 2005. L'enquête OPEMA 2010-2012 (Observation des Pharmacodépendances Et Médecine Ambulatoire) montre que le zolpidem est la molécule la plus retrouvée en 2010 et la 2^{ème} en 2012. Enfin, dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances), le zolpidem a été identifié dans le sang de 29 sujets décédés, sans être la seule substance incriminée. L'enquête nationale sur la Soumission Chimique classe le zolpidem en 3^{ème}, 2^{ème} puis 1^{ère} place respectivement en 2010 (9 cas sur 75), 2011 (14 cas sur 80) et 2012 (10 cas sur 74).

Le score de gravité est un score d'évaluation de pharmacodépendance pour une substance avec 8 items à renseigner (ex : symptômes de sevrage à l'arrêt, temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du médicament ou substances, persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation). Comparé aux autres substances, le zolpidem se situe en 2^{ème} position derrière l'héroïne et devant les benzodiazépines et les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).

Conclusion

L'abus et la dépendance au zolpidem sont très préoccupants avec des cas plus graves dans cette nouvelle enquête que dans les précédentes, une utilisation de doses très élevées, des voies d'administration intraveineuses, intra-artérielles ou nasales et des indicateurs qui mettent en alerte. Les différentes enquêtes des CEIP positionnent le zolpidem comme une substance problématique présentant un profil d'abus et de pharmacodépendance différent de celui des benzodiazépines et de la zopiclone.

Afin de favoriser le bon usage et de limiter les risques d'utilisation des benzodiazépines et apparentés, l'ANSM a préparé un plan d'actions spécifique.

Nathalie RICHARD rappelle que les résultats actualisés des données de consommation des benzodiazépines ont été présentés en juin 2013 à la Commission des stupéfiants et psychotropes. Des mesures avaient été proposées par l'ANSM et un avis avait été rendu par la Commission, dans le cadre de la mise en place de ce plan. Le rapport sur la consommation de benzodiazépines en France n'a toutefois pas encore été publié et le plan n'a pas été lancé à ce jour.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle les principales mesures proposées dans le cadre du plan benzodiazépines¹ : 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.

¹ Le rapport « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France » de décembre 2013 a été publié sur le site internet de l'ANSM le 8 janvier 2014 : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>

Les questions posées ce jour à la Commission sont les suivantes :

- *Pensez-vous nécessaire que des mesures de sécurité sanitaire soient prises pour zolpidem, sans attendre la mise en application du plan benzodiazépines ?*

Si oui,

- *Etes-vous favorables à la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem ?*
- *Etes-vous favorables à une restriction supplémentaire de la durée de prescription ?*
- *Etes-vous favorables à une information des professionnels de santé et grand public ?*
- *Etes-vous favorables à ce que l'ANSM saisisse l'Assurance Maladie pour qu'elle étudie la possibilité de mettre en place un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin-conseil de la sécurité sociale et le patient en cas d'usage abusif ou de mésusage (conditions à définir) ?*

Nathalie RICHARD précise que la dernière question fera l'objet d'une discussion spécifique, car elle entraîne des implications réglementaires qui ne concernent pas directement l'ANSM.

Michel MALLARET note que la consommation de zolpidem progresse chaque année et qu'il existe une dépendance chronique à ce médicament, certains patients en prenant sur des durées beaucoup plus longues que la durée prévue, avec une éventuelle augmentation des doses ou une diminution de l'effet aux doses initiales. La question de l'intérêt de ce médicament peut se poser dans ces cas. D'autre part, une certaine population en abuse et les différentes études démontrent une différence de profil entre le zolpidem et les autres hypnotiques et benzodiazépines. Il demande s'il est nécessaire d'adopter une position différenciée entre le zolpidem et les autres benzodiazépines, dans un souci de clarification. Il propose d'aborder les aspects de dépendance chronique à posologie normale et les cas d'abus, de dépendance manifeste et d'addiction au zolpidem.

Marie BONNET ne saisit pas l'idée de la configuration du protocole de soins tripartite. L'irruption du *médecin-conseil de la sécurité sociale* dans le protocole risque d'obérer la relation de confiance entre le médecin et son patient.

Nathalie RICHARD rappelle que concernant certains médicaments détournés et abusés, l'Assurance Maladie a proposé des mesures de contrôle spécifiques. Elles concernent actuellement le méthylphénidate, le flunitrazépam, la buprénorphine haut dosage et la méthadone (arrêté du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste des soins et 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). Elles visent à identifier les consommateurs problématiques, auteurs de surconsommation et d'abus et non l'ensemble des patients. Elles prévoient également l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance et la mise en place d'un protocole de soins entre le médecin-conseil de la sécurité sociale, le patient et le médecin traitant. Des conditions de doses très élevées ont été définies, avec la prise en compte de la notion de nomadisme médical. Cette mesure a présenté certaines vertus pédagogiques vis-à-vis du médecin et du patient et a permis de diminuer les surconsommations et les abus d'une façon très efficace.

Vivien VEYRAT craint que la décision de l'Agence relative au zolpidem ne se télescope avec le plan benzodiazépines.

Michel MALLARET explique que l'opportunité d'intégrer ou non le zolpidem au plan benzodiazépines ou de réaliser une communication spécifique consacrée au zolpidem sera discutée dans un second temps.

Fabrice OLIVET se dit sceptique sur la partition entre l'usage thérapeutique et d'autres usages. Il est évident que l'injection par voie intraveineuse ou la consommation d'une dizaine de boîtes est dommageable. Les effets positifs ne sont pas toujours bien vus et la notion d'effet désinhibant ou euphorisant s'accompagne généralement d'une certaine suspicion. Certains patients se le font prescrire pour cette raison.

Michel MALLARET indique que les effets psychoactifs engendrés par ces substances ne sont pas toujours aisés à différencier. L'effet désinhibiteur, qui peut être considéré comme un effet stimulant, peut être recherché en dehors de toute toxicomanie. Un anxiolytique peut être utilisé pour ses effets désinhibiteurs, car l'effet désinhibiteur (et l'effet sédatif) participe à l'effet anxiolytique, mais il est problématique d'utiliser un hypnotique à cette fin. En termes de santé publique, ce détournement d'usage du médicament n'est pas acceptable. Si la désinhibition est thérapeutique pour les anxiolytiques, elle ne l'est pas pour les hypnotiques.

Nathalie RICHARD ajoute que c'est l'effet désinhibiteur et d'amnésie antérograde qui est recherché dans la soumission chimique.

Jean-Michel DELILE répond que la désinhibition peut être utilisée positivement en pratique clinique chez des patients inhibés (ex. : phobie sociale, inhibition de stress). La prise de ces substances isolées ou associées peut être auto-thérapeutique ou prescrite par des médecins. La découverte empirique peut amener le sujet à une forme d'auto-prescription qui risque d'être abusive. La levée d'inhibition peut avoir des effets néfastes en termes de risque accru de passage à l'acte, auto- ou hétéro-agressif. Les benzodiazépines sont des produits amplifiants majeurs. L'inhibition est un mécanisme important de défense dans lequel le cortex préfrontal joue un rôle important. Pour les personnes dont l'activité de contrôle inhibiteur par le cortex préfrontal est très prépondérante, les benzodiazépines peuvent avoir un effet bénéfique par la levée d'inhibition. En revanche, dans tout autre contexte, elles sont très vulnérantes.

Laurent MICHEL rapporte des cas de personnes incarcérées pour avoir perpétré des homicides alors qu'ils étaient sous benzodiazépines, plus ou moins associées avec de l'alcool, avec une amnésie totale de leurs actes.

Luc DE HARO note que les arguments avancés pour le zolpidem (ordonnances sécurisées...) ne sont pas proposés pour la zopiclone. Sa crainte est qu'en limitant l'accès au zolpidem, les patients se reportent sur la zopiclone, avec les mêmes risques.

Michel MALLARET convient que cela n'est pas exclu, tout en mentionnant l'amertume de la zopiclone qui peut avoir un effet dissuasif d'abus. Il demande si le laboratoire a apporté d'autres informations pharmacodynamiques que celle liées à l'abus et à l'addiction.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU explique que l'enquête de 1993 a évalué parallèlement le zolpidem et la zopiclone. Les deux populations identifiées pour le zolpidem n'ont pas été mises en évidence pour la zopiclone. Pour cette dernière, les données n'ont pas été actualisées depuis 2003.

Michel MALLARET indique que l'accessibilité des deux médicaments est identique. Les abus relatifs à la zopiclone semblent moindres.

Claude MAGNIN explique qu'en pratique clinique, on distingue ces deux molécules en fonction des troubles du sommeil des patients. Le zolpidem est proposé en cas de difficulté d'endormissement et la zopiclone en cas de réveils nocturnes fréquents. Il n'a jamais observé de phénomènes hallucinatoires chez les patients sous zopiclone.

Michel MALLARET rappelle que les réveils nocturnes chez des patients sous zolpidem sont évoqués comme un syndrome de sevrage de sevrage, en raison de la très courte durée d'action de ce médicament.

Laurent MICHEL confirme les particularités du zolpidem. Les patients hospitalisés pour un sevrage de cette substance présentent une très forte attraction pour lui, même lorsqu'ils sont poly-consommateurs. Il n'est toutefois pas certain qu'il faille dissocier le zolpidem du reste des benzodiazépines dans le cadre général de la problématique d'abus, notamment sur un plan pédagogique.

Michel MALLARET souligne le potentiel plus addictif du zolpidem que des autres substances. Il demande s'il est nécessaire d'adopter des mesures plus restrictives et différenciées pour le zolpidem par rapport à un plan benzodiazépines global. Il demande s'il existe des moyens non généraux tels que le nombre de comprimés dans la boîte, visant à diminuer l'accessibilité.

L'évaluateur de l'ANSM doute qu'il soit possible d'aller en-deçà des conditionnements actuels de 7 et 14 comprimés.

Vivien VEYRAT estime que le conditionnement n'est pas un levier : le pharmacien, au lieu de délivrer deux boîtes en délivrera quatre. Une autre possibilité serait de diminuer la durée de prescription.

Bruno MEGARBANE estime que le fait de passer de 7 à 14 comprimés par boîte ne modifie pas la toxicité. Le problème de fond est commun à tous les somnifères, y compris les benzodiazépines. La majeure partie des patients en consomment car leurs médecins traitants les leur prescrivent. Il serait plutôt nécessaire de modifier la mentalité des médecins traitants. De nombreux sujets âgés ont des prescriptions qui durent plusieurs mois. La question est de savoir si l'on ne peut pas soigner autrement l'insomnie que par des comprimés.

Nathalie RICHARD rappelle que l'ANSM a souhaité faire un focus sur le zolpidem car il présente une spécificité par rapport aux benzodiazépines et présente certaines analogies avec l'abus de Rohypnol®.

Michel MALLARET estime qu'à moins de faire une formation spécifique sur le zolpidem aux médecins, il est difficile de le différencier des autres molécules hypnotiques.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU se déclare favorable au plan benzodiazépines, mais ne trouve pas logique de réduire à quatre semaines toutes les benzodiazépines, hypnotiques ou anxiolytiques. Le RCP du zolpidem indique bien que la durée de traitement doit être présentée au patient pour 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle et 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire. Avec des boîtes de 7 et 14, il est judicieux de limiter les durées de prescription d'une manière générale.

Claude MAGNIN estime que cette question est difficile dans la pratique pour le prescripteur. Il a été dit que le zolpidem était une excellente molécule, mais posait par ailleurs des problèmes incontestables. Le conditionnement actuel ne permet pas d'aller en-deçà, au risque de devoir répéter des ordonnances tous les 15 jours. Il est très difficile de définir ce qu'est une insomnie (sévère, grave, transitoire...) et il est nécessaire de faire des recommandations de prudence, notamment en faisant évoluer le comportement des prescripteurs et des usagers. L'intention de l'ANSM de limiter les effets pervers des molécules se confronte à la réalité, qui s'impose malgré les préconisations. La prudence est donc de mise dans les préconisations afin qu'elles puissent effectivement être mises en pratique.

Michel MALLARET considère que le problème ne réside pas seulement dans la primo-prescription, mais surtout dans le renouvellement de la prescription, qui ne doit pas être automatique.

Nathalie RICHARD rappelle l'existence d'un volet communication vers les professionnels dans le plan benzodiazépines. Lorsque la durée de prescription du Rohypnol® est passée à 14 jours, les reports n'ont pas été observés dans les proportions craintes et la consommation a diminué de manière spectaculaire. En plus des mesures de communication, il est nécessaire de proposer également des mesures réglementaires efficaces. Si l'on considère que le problème de santé publique posé par le zolpidem est important, il est judicieux de ne pas se priver de telles mesures efficaces.

Florent PERIN-DUREAU souligne le fait que le rapport bénéfice/risque est favorable lorsque le zolpidem est bien utilisé, dans un période courte et bien cadrée et devient défavorable en cas d'utilisation prolongée ou à forte dose. Le Royaume-Uni a par exemple été contraint de retirer l'AMM du dextropropoxyphène, car les autorités n'ont pas réussi à limiter les abus et les mésusages. Ne pas s'atteler à un cadrage clair du bon usage du zolpidem revient à prendre le risque dans les années à venir de voir les complications liées au mésusage s'accroître. Par rapport aux autres benzodiazépines hypnotiques, il est nécessaire d'avoir une réflexion claire sur la discordance entre le rapport bénéfice/risque favorable en utilisation courte et celui très défavorable en cas d'utilisation prolongée.

Michel MALLARET rappelle l'idée de sensibiliser la Caisse Nationale d'Assurance maladie sur les cas de mésusage de ce médicament.

Nathalie RICHARD confirme que cette sensibilisation passe notamment par la mise en place d'un protocole de soins. Les données de l'enquête seront transmises à la Caisse Nationale d'Assurance maladie.

Michel MALLARET considère que l'inscription du zolpidem sur la liste visée par l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale (arrêté du 1^{er} avril 2008) serait un signal fort, mais que prévoir l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance (al 1 art L. 162-4-2 CSS) paraît excessif pour ce médicament. En revanche, il estime que l'établissement d'un protocole de soins en cas de mésusage ou d'abus (al 2 art L. 162-4-2 CSS) serait tout à fait adapté en cas de mésusage.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU confirme le caractère excessif de cette mesure, d'autant plus que le bon usage du zolpidem se rapporte à des utilisations courtes, voire des situations de décalage horaire. Elle croit se souvenir que la limitation de prescription à un mois pour les hypnotiques se réfère à une question de tolérance et que passé ce délai, le médicament était moins efficace. Le délai de trois mois arrêté pour les anxiolytiques se réfère au risque d'effets indésirables de pharmacodépendance. La problématique est différente. Le mésusage découle fréquemment d'une augmentation de doses car l'efficacité du médicament diminue à dose normale.

Michel MAGNIN indique ne jamais avoir rencontré d'effet de tolérance chez des patients prenant du zolpidem pendant plusieurs semaines.

Michel MALLARET précise que les neurophysiologistes rapportent une tolérance pharmacodynamique qui est systématique et de survenue très rapide (quelques heures à quelques jours). Les patients n'augmentent heureusement pas forcément les doses, mais l'effet hypnotique est moindre au bout de deux à trois semaines. C'est le phénomène « d'échappement thérapeutique » rapporté pour les benzodiazépines, par exemple, pour leur effet anticonvulsivant. Au bout de quelques semaines à quelques mois, l'effet hypnotique est très réduit mais les patients « s'accrochent » à leur médicament parce qu'ils constatent une insomnie invalidante à l'arrêt du médicament : ils pensent, alors, à tort, que cette survenue d'insomnie est une

« preuve » de l'efficacité de leur hypnotique, lorsqu'ils le prenaient ; en réalité, leur hypnotique était devenu peu ou pas efficace (tolérance pharmacodynamique), mais l'insomnie présentée, après l'arrêt, est une insomnie de sevrage de zolpidem.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU ajoute que s'il n'existait pas d'effet de tolérance à l'effet sédatif des benzodiazépines, de nombreux patients ne pourraient pas travailler sous benzodiazépines.

Laurent MICHEL estime que l'effet de tolérance constaté avec le zolpidem est géré en changeant de molécule davantage qu'en augmentant les posologies.

Bruno MEGARBANE confirme qu'il existe même une tolérance aiguë aux benzodiazépines : A la suite d'une intoxication aiguë avec ingestion d'une forte dose de benzodiazépines, les patients s'endorment à des concentrations sanguines moindres qu'à celles observées au moment de leur réveil."

Nathalie RICHARD précise que parmi les consommateurs de benzodiazépines hypnotiques, 17,4 % se procurent leur traitement en continu et la moitié d'entre eux n'arrêtent jamais leur traitement hypnotique pendant 5 ans.

Marie BONNET s'enquiert du calendrier du plan benzodiazépines, afin de se prononcer sur la pertinence d'une campagne spécifique pour le zolpidem.

Nathalie RICHARD ne peut pas apporter de réponse à ce jour.

Michel MALLARET propose de répondre aux questions posées à la Commission.

- ***Pensez-vous nécessaire que des mesures de sécurité sanitaire soient prises pour zolpidem, sans attendre la mise en application du plan benzodiazépines ?***

Michel MALLARET considère que l'établissement d'un protocole de soins en cas de mésusage ou d'abus (al 2 art L. 162-4-2 CSS) pourrait être proposé pour le zolpidem, sans avoir à imposer l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance.

Nathalie RICHARD confirme l'importance de sensibiliser l'Assurance maladie, qui sera bien évidemment avertie. En lien avec l'Agence, l'Assurance Maladie pourra faire des propositions réglementaires.

Michel MALLARET estime que cette démarche est bien adaptée à la problématique du zolpidem. Il convient à présent de discuter de la faisabilité d'une communication spécifique et de savoir si le « saucissonnage » des problèmes est la bonne solution.

Claude MAGNIN se dit favorable à la fusion de l'approche benzodiazépines et zolpidem. Il a toujours été favorable à la prescription des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée et souhaite que le zolpidem fasse partie de cette catégorie de médicament. Le séquençage des problèmes n'est pas la bonne solution.

Nathalie RICHARD précise la question. Au vu des données issues de l'enquête, la Commission estime-t-elle nécessaire de mettre en place dès maintenant des mesures spécifiques pour le zolpidem, dans la mesure où l'ANSM n'a aucune notion du calendrier de lancement du plan benzodiazépines ?

Michel MALLARET estime que la réponse est fonction de l'application ou non de ce calendrier.

Nathalie RICHARD rappelle que la durée maximale de prescription de 28 jours proposée pour l'ensemble des benzodiazépines est déjà appliquée pour le zolpidem.

Marie-Anne CURNÉ suggère de proposer l'alternative suivante : si dans un délai X le plan benzodiazépines n'est pas mis en œuvre, sera t-il nécessaire de prendre des mesures spécifiques pour le zolpidem. Si le plan benzodiazépines n'aboutit pas, sera t-il nécessaire de prendre des mesures pour le zolpidem seul ?

Vivien VEYRAT demande si la proposition de réaliser la prescription sur ordonnance sécurisée sous-entend également l'interdiction du chevauchement d'ordonnances sur une même période par le même prescripteur, la prescription en toutes lettres, la conservation des documents pendant trois ans... ou si elle se limite uniquement à l'ordonnance papier. La conservation des ordonnances pendant trois ans paraît difficile, compte tenu du volume de zolpidem vendu. La gestion des assimilés stupéfiants représente une lourde tâche pour un pharmacien.

Nathalie RICHARD répond que les dispositions seraient les mêmes que celles appliquées pour le clorzébate dipotassique.

Marie-Anne COURNÉ précise qu'il est possible de choisir uniquement la prescription sur ordonnance sécurisée. Cependant, un effort d'harmonisation a été réalisé pour l'ensemble des spécialités qui suivent une partie de la réglementation des stupéfiants dans un souci de simplification pour les professionnels de santé.

Vivien VEYRAT assure que les pharmaciens sont très heureux de cette harmonisation et ne souhaitent pas voir de nouveau apparaître des exceptions. Il attire l'attention de la Commission sur le fait que les ordonnances falsifiées sont fréquentes, notamment pour le Stilnox®. Il considère qu'il est envisageable d'inscrire le nom du pharmacien sur l'ordonnance.

Nathalie RICHARD confirme que l'ordonnance sécurisée et non falsifiable est déjà un progrès.

Nicolas AUTHIER considère qu'il est nécessaire d'aller au-delà de la seule information des médecins. Le passage à une ordonnance sécurisée renforcerait la politique d'information pour le zolpidem et responsabiliserait le prescripteur. L'ordonnance sécurisée va à l'encontre de l'automatisme du renouvellement. Il est favorable au fait d'adopter une politique ciblée sur le zolpidem considérant qu'il ne faut pas trop attendre du plan benzodiazépines, dont la mise en œuvre est loin d'être assurée.

Marie-Anne COURNÉ confirme que le dossier zolpidem a déjà été vu par la Commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes en juin 2011 et avait abouti à une proposition de prescription sur ordonnance sécurisée qui avait été intégrée au projet d'actions communes sur toutes les benzodiazépines.

Laurent MICHEL estime que c'est le « saucissonnage » spécifique qui est difficile.

Nathalie RICHARD considère qu'il ne s'agit pas d'un « saucissonnage » mais d'une réponse à une problématique spécifique à une molécule qui se distingue des autres benzodiazépines par son potentiel d'abus. Se pose ici la question d'appliquer d'autres mesures spécifiques au zolpidem, même si le plan benzodiazépines est mis en œuvre.

Fabrice OLIVET invite à privilégier la pédagogie. Il est nécessaire de considérer l'ensemble des patients et pas uniquement ceux qui utilisent le zolpidem pour atteindre un état second. Le fait de prendre des mesures spécifiques fait perdre le bénéfice apporté par une mesure d'ensemble. Le risque est de retomber dans un jeu de cache-cache et de tricheries. La seule manière d'y mettre fin est d'expliquer les nuisances encourues dans une politique d'ensemble. En saucissonnant les mesures, l'impression est que la réponse des pouvoirs publics n'est que répressive.

Nathalie RICHARD assure que la pédagogie est nécessaire, mais insuffisante. Quoi qu'il arrive, une communication sera mise en place pour le zolpidem. Les réponses réglementaires aux abus de Rohypnol® et à l'utilisation hors AMM du Rivotril® ont entraîné une limitation réelle du détournement.

Michel MALLARET estime que les cas de dépendance problématique et les effets résiduels rapportés posent la question de l'ordonnance sécurisée et de l'éventuelle restriction supplémentaire de la durée de prescription.

Vivien VEYRAT estime inutile de restreindre la durée de prescription. Il rappelle que les détournements de réglementation sont fréquents, notamment sur la prescription de 1,5 ou 2 comprimés de Stilnox®, qui évite des consultations trop rapprochées. Les médecins ne suivent pas la posologie sans écrire « hors AMM » sur l'ordonnance.

Florent PERIN-DUREAU rappelle que l'AMM définit une posologie que le médecin doit suivre, sauf à écrire « hors AMM » sur sa prescription.

Michel MALLARET reconnaît qu'une prescription plus limitée serait souhaitable, mais convient qu'il serait difficile d'aller en deçà de 28 jours.

Nicolas AUTHIER ajoute à la pédagogie la nécessité de responsabiliser les prescripteurs et les usagers via une ordonnance sécurisée. La notion de durée de prescription a un caractère restrictif. Cette ordonnance sécurisée gênera le médecin au début, mais le responsabilisera. L'accès au traitement devrait rester le même pour l'utilisateur, sauf si les médecins instaurent moins de traitements par cette molécule.

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes après en avoir délibéré, rend par 8 voix pour, 1 voix contre et 3 abstentions, un avis favorable à la nécessité de prendre des mesures de sécurité sanitaire pour le zolpidem, sans attendre la mise en application du plan benzodiazépines.*

**(8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Michel MALLARET, Luc de HARO, Ahmed SALMI, Vivien VEYRAT et Caroline VICTORRI-VIGNEAU ; 1 voix contre : Claude MAGNIN ; 3 abstentions : Laurent MICHEL, Bruno MEGARBANE et Fabrice OLIVET).*

- **Etes-vous favorables à la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem ?**

Vivien VEYRAT demande si le vote porte uniquement sur le support sécurisé ou sur l'ensemble des dispositions applicables aux médicaments assimilés stupéfiants. Son avis diffèrera selon l'objet du vote.

Michel MALLARET suggère de voter dans un premier temps sur l'ordonnance sécurisée et ensuite de proposer l'ajout d'autres items si certains membres de la Commission le souhaitent. Le risque est de ne plus avoir de mesures harmonisées pour l'ensemble des substances.

Marie-Anne COURNÉ indique que le vote peut porter sur le « paquet » (prescription sur ordonnance sécurisée en toutes lettres, pas de délai de carence, chevauchement d'ordonnances non autorisé sauf mention expresse du prescripteur et conservation de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien) ou sur la seule ordonnance sécurisée, si la Commission estime que cela est souhaitable.

Vivien VEYRAT précise que la législation prévoit aujourd'hui un archivage papier, qui représente un important volume. Le risque est que cet archivage ne soit pas appliqué en pratique.

Marie-Anne COURNÉ propose de voter sur les dispositions énoncées à l'exception du stockage.

Luc DE HARO rappelle que l'harmonisation vise avant tout le prescripteur et le patient. Ce vote permet de ne pas compliquer le travail du pharmacien sans rien changer pour le prescripteur.

Michel MALLARET propose de voter sur la prescription du zolpidem et sur le « paquet complet » lié à l'ordonnance sécurisée, à l'exception du stockage de 3 ans des ordonnances par le pharmacien.

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 10 voix pour et 2 abstentions, un avis favorable à la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée en toutes lettres, avec interdiction de chevauchement d'ordonnances sur une même période pour un même prescripteur. Les pharmaciens n'auront pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.*

**(10 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Luc de HARO, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL, Ahmed SALMI, Vivien VEYRAT et Caroline VICTORRI-VIGNEAU ; 2 abstentions : Claude MAGNIN et Fabrice OLIVET)*

- **Etes-vous favorables à une restriction supplémentaire de la durée de prescription ?**

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes, après en avoir délibéré, rend un avis défavorable à la restriction supplémentaire de la durée de prescription du zolpidem, par 9 voix contre la restriction, 2 voix pour la restriction et 1 abstention.*

**(2 voix pour la restriction : Marie BONNET et Caroline VICTORRI-VIGNEAU, 9 voix contre la restriction : Nicolas AUTHIER, Jean-Michel DELILE, Luc de HARO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Fabrice OLIVET, Ahmed SALMI, Vivien VEYRAT et 1 abstention : Laurent MICHEL).*

Michel MALLARET explique son vote par le fait que même si cette restriction est souhaitable, elle n'est pas réalisable en pratique. Par ailleurs, la Commission est en attente de l'évaluation de l'efficacité des doses à 5 mg.

- **Etes-vous favorables à une information des professionnels de santé et du grand public ?**

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité un avis favorable à l'information des professionnels de santé et du grand public sur le zolpidem.*

**(12 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Luc de HARO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL, Fabrice OLIVET, Ahmed SALMI, Vivien VEYRAT et Caroline VICTORRI-VIGNEAU)*

- **Etes-vous favorables à ce que l'ANSM saisisse l'Assurance maladie pour qu'elle étudie la possibilité de mettre en place un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin-conseil de la sécurité sociale et le patient en cas d'usage abusif ou de mésusage (conditions à définir) ?**

Nathalie RICHARD précise qu'il s'agit d'informer l'Assurance maladie dans l'objectif éventuel d'un protocole de soins en cas de mésusage.

Claude MAGNIN demande, dans le cas où un protocole de soins serait prévu pour le zolpidem s'il sera nécessaire d'attendre l'avis du médecin-conseil avant la primo-prescription ou s'il s'agira d'une information du médecin-conseil pour une prescription déjà faite. Il donne pour exemple le passage de la forme sirop à la forme gélule de la méthadone pour lequel le médecin ne fait qu'informer le médecin-conseil. Ce dernier n'est pas en mesure d'évaluer la stabilisation des patients. Il attire l'attention de la Commission sur les effets pervers du protocole de soins.

Laurent MICHEL confirme les propos de Claude Magnin sur l'information du médecin-conseil. Il ajoute qu'il est par ailleurs nécessaire que l'Assurance maladie puisse faire un retour aux prescripteurs lorsqu'ils ont connaissance de multi-prescriptions.

Nicolas AUTHIER pense qu'il est nécessaire de demander un accord de la sécurité sociale.

Michel MALLARET considère que l'intervention du médecin-conseil peut permettre de détecter une surconsommation. Il cite l'exemple du Rohypnol®.

Nathalie RICHARD assure qu'il est possible d'instaurer des conditions particulières vis-à-vis de certains patients qui abusent du zolpidem et de définir des conditions d'abus telles que par exemple « 100 mg/jour avec plus de x prescripteurs ».

Claude MAGNIN reconnaît la pertinence de la théorie, mais assure que la pratique n'est pas celle-là. Les préconisations que fera la Commission ne doivent pas être en contradiction avec la réalité.

Jean-Michel DELILE confirme avoir été alerté sur des consommations aberrantes de benzodiazépines et de Stilnox®, pour lesquelles il fallait recentrer sur un prescripteur. C'est ce qui est fait dans le cadre d'un protocole de soins qu'il considère comme un bon outil.

Bruno MEGARBANE note que le protocole ne se limite pas à un déremboursement en cas d'abus, mais aboutit également à une prise en charge par un médecin spécialisé.

Nicolas AUTHIER estime au contraire qu'un protocole de soins assure la pérennité du remboursement. Sans cela la caisse peut décider de dérembourser sans même que le médecin traitant en soi informé.

Michel MALLARET soumet la question au vote :

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 8 voix pour et 4 abstentions, un avis favorable à ce que l'ANSM saisisse l'Assurance maladie pour qu'elle étudie la possibilité de mettre en place un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin-conseil de la sécurité sociale et le patient en cas d'usage abusif ou de mésusage.*

**(8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL, Ahmed SALMI et Caroline VICTORRI-VIGNEA et 4 abstentions : Luc de HARO, Claude MAGNIN, Fabrice OLIVET et Vivien VEYRAT).*

Oxycodone : résultats du suivi d'addictovigilance (Avis)

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'oxycodone est un antalgique de palier 3 agoniste des récepteurs opioïdes μ et K. Il est indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. La première spécialité pharmaceutique à avoir obtenu une AMM en France est l'Oxycontin® en 2000. Depuis, d'autres formes pharmaceutiques ont été mises sur le marché : gélule, solution buvable, solution injectable, comprimé orodispersible. Les dosages disponibles vont de 5 à 20 mg pour les formes orales et 10 à 50 mg/ml pour les solutions injectables. L'oxycodone est un stupéfiant et doit être prescrit sur ordonnance sécurisée. Sa prescription et sa délivrance sont limitées à 28 jours.

Aux Etats-Unis, l'usage détourné de l'Oxycontin LP ® est important et a conduit à la mise à disposition d'une nouvelle formulation galénique du comprimé à libération prolongée en 2010 afin de limiter l'administration par voie intraveineuse (IV) et par voie nasale. La dissolution de ce comprimé écrasé dans l'eau ou l'alcool le transforme en un gel visqueux difficile à injecter, et l'écrasement du comprimé puis son inhalation par voie nasale provoquent des brûlures et une irritation. En 2013, une étude épidémiologique a montré une diminution de l'abus, de l'usage détourné et des décès aux USA, ce qui a conduit la FDA à retirer l'ancienne formulation du marché.

En France, un suivi d'addictovigilance est en place depuis la commercialisation de la première forme d'oxycodone (2000). Depuis 2008, une augmentation d'utilisation et une apparition des premiers signalements d'abus sont observées. Le CEIP de Toulouse a réalisé une nouvelle enquête sur la période 2008-2013.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les données d'exposition (Assurance Maladie) ont identifié une augmentation de 57 %. Le nombre de prescriptions a augmenté entre 2010 et 2012 de 24,3 % dans le secteur hospitalier et de 75,7 % dans le secteur libéral (dont 92,7 % par les médecins généralistes). La classe d'âge la plus représentée est celle des 60-79 ans.

Entre 2008 et 2013, 31 cas d'abus ont été notifiés au laboratoire, 20 cas de pharmacodépendance et 2 cas d'usage détourné, 5 cas d'administration IV, 4 cas de nomadisme médical et 3 cas d'usage récréatif.

Sur la même période, 51 cas ont été notifiés au réseau d'addictovigilance (souvent lors d'une demande de sevrage à l'oxycodone suite à une prise en charge d'une douleur chronique) et 4 cas d'usage abusif.

Les données issues des outils des CEIP ([http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/3)) sont les suivantes : l'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) a recensé 5,8 % d'ordonnances citant l'oxycodone en 2007 versus 13,7 % en 2012. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) enregistre 20 citations pour 16 ordonnances suspectes entre 2004 et 2012 avec une progression au fil des ans. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) ne rapporte aucun signalement entre 1990 et 2007, puis 9 signalements en 2008 et 2011 et aucun en 2012. OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) rapporte 2 signalements en 2012 et DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) rapporte 2 décès en 2011 et 2 en 2012.

En conclusion, une augmentation de la consommation d'oxycodone est observée, probablement liée à l'extension d'indication en 2010 à tout type de douleur et à l'amélioration souhaitée de la prise en charge de la douleur en France qui s'inscrit dans la Priorité 3 du Plan Douleur 2006-2010. Une augmentation des notifications et des cas rapportés est observée, parallèle attendu avec l'augmentation de l'exposition. Par ailleurs, des signalements forts tels que les premiers cas de nomadisme médical et d'usage détourné ont également été rapportés. Dans la majorité des cas, l'usage abusif ou la dépendance fait suite à un traitement de la douleur par l'oxycodone dans le respect de l'indication. La question du respect des paliers antalgiques lors de la primo-prescription peut se poser, ainsi que celle de la surveillance par les professionnels de santé de l'apparition d'un abus ou d'une dépendance.

Le plan d'actions envisagé par l'ANSM est :

- Dans l'immédiat, le maintien des conditions d'accès et des conditions de prescription et de délivrance (CPD) actuelles sans restrictions supplémentaires,
- Le maintien de la surveillance active de l'oxycodone, avec notamment un point annuel programmé en comité technique des CEIP,
- Le rappel du statut opioïde de palier 3 de l'oxycodone et des risques liés à son utilisation (même en cas de « bon usage initial ») auprès des professionnels de santé.

La question posée à la Commission est la suivante :

- *Etes-vous d'accord avec le plan d'actions présenté ?*

Michel MALLARET résume en indiquant que la consommation augmente en France, mais que les cas d'abus et de dépendance notifiés restent limités. Les importants cas d'abus aux Etats-Unis ont été limités grâce à une forme galénique différente. Dans le contexte français, l'accès facile à la buprénorphine et à la morphine a pu « protéger » de l'abus d'oxycodone.

Jean-Michel DELILE espère que le décalage entre les situations française et étasunienne perdurera. Les patients présentant une dépendance à l'oxycodone qui lui ont été adressés n'avaient pas le profil « toxicomane », au sens du stéréotype, mais présentaient de vraies dépendances, avec une prescription initiale conforme à l'AMM pour des syndromes douloureux chroniques non cancéreux (ex : fibromyalgies), éventuellement associés à une vulnérabilité psychologique. Pour répondre à la demande de leurs patients,

les prescripteurs hospitaliers ont augmenté progressivement les doses puis se sont sentis dépassés et ont interrompu la prise en charge. Les patients ont été confrontés à une pharmacodépendance iatrogène. En revanche, les usagers addictifs en recherche active d'opiacées médicamenteuses s'orientent plutôt vers les sulfates de morphine. Il se dit favorable au plan d'actions proposé et estime qu'une information en amont serait nécessaire auprès des professionnels pour leur rappeler qu'il est possible de devenir dépendant de l'oxycodone. Confrontés à leur vision stéréotypée et négative du « toxicomane », certains médecins ne pensent pas que leurs propres patients, pour lesquels ils ont souvent de l'estime, puissent eux-aussi devenir dépendants.

Michel MALLARET demande si le gel américain peut être accessible en Europe afin d'éviter les futurs abus.

Nathalie RICHARD répond que cela n'est pas envisagé. La question sera posée au laboratoire. Elle précise que l'information sera a priori exclusivement destinée aux professionnels de santé.

Michel MALLARET considère qu'une information globale sur les molécules de palier 3 serait plus judicieuse.

Nathalie RICHARD souligne que nombreux sont les médecins qui ignorent que l'oxycodone est un opioïde de palier 3. Ils le considèrent comme un palier 2. Pour cette raison, l'ANSM envisage dans un premier temps de faire une communication spécifique sur l'oxycodone

Nicolas AUTHIER confirme que l'oxycodone a l'image d'un médicament plus sûr que la morphine et qu'il est en train de supplanter les sulfates de morphine, notamment parce qu'il n'est pas contre-indiqué dans les douleurs neuropathiques. Lors du dernier congrès de la Société Française d'Etude et de Traitement de la douleur, la notion de paliers a été rappelée, signalant en premier lieu qu'ils ne concernent que l'usage des antalgiques dans la douleur cancéreuse. Un médicament de palier 3 n'est pas forcément le plus puissant dans d'autres types de douleurs (ex. : colique néphrétique, pancréatite, douleur neuropathique). Une douleur sévère ne doit pas impérativement être associée à un opioïde. Enfin, les dépistages urinaires classiques (bandelettes ou automates de laboratoires) réalisés dans les CSAPA (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie) pour rechercher des opiacés ne repèrent pas l'oxycodone. Or, la recherche spécifique de cette molécule, dans un contexte associé à une plus grande difficulté à bénéficier de prescriptions de sulfates de morphine chez les usagers dépendants aux opioïdes, permet déjà d'objectiver des consommations d'oxycodone chez des patients substitués non douloureux.

Michel MALLARET considère que ces informations confortent la nécessité de communiquer spécifiquement sur l'oxycodone. Un plan plus général pourrait être envisagé dans un second temps. Il demande si les publicités du laboratoire sont conformes.

Sylvain GUEHO répond que les campagnes sont conformes au RCP. Cependant, les discours dispensés par le biais de la visite médicale ne sont pas contrôlés.

Fabrice OLIVET considère que la situation catastrophique due à l'oxycodone aux Etats-Unis n'est pas comparable en France. Cela prouve que le facteur culturel est essentiel dans le fait que des médicaments soient utilisés à des fins de drogues ou pas. De même, la France ne connaît pas « d'épidémie » liée à la méthamphétamine. Il faut se féliciter de cette situation en France et ne pas envisager le pire.

Claude MAGNIN demande pour quelles raisons l'un peut être mis en évidence (buprénorphine) dans les urines et pas l'autre (oxycodone), alors que ce sont deux dérivés de la thébaïne.

Michel MALLARET répond qu'ils peuvent être différenciés par des études d'analyse spécifique, mais pas par des immunochimies standards de dépistage dans les CSAPA.

Florent PERIN-DUREAU rappelle que l'ANSM ne propose pas de mesures de contrôle supplémentaires. L'objectif est de réaliser une information forte auprès des prescripteurs de première ligne et des pharmaciens, sans toutefois développer d'inquiétude particulière. Le statut de stupéfiants impose des restrictions.

Nathalie RICHARD rappelle que l'Afssaps avait réalisé une mise au point en 2004 sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.

Fabrice OLIVET indique qu'il pensait que les tests urinaires réalisés en CSAPA testaient systématiquement les autres opiacés.

Nicolas AUTHIER répond qu'ils testent les opiacés (codéine, morphine, héroïne ...) et non les opioïdes (oxycodone, fentanyl, hydromorphone, tramadol ...).

Bruno MEGARBANE ajoute que le test urinaire de dépistage des opiacés reconnaît les dérivés naturels de la morphine. Pour tous les autres, des tests spécifiques sont nécessaires.

Michel MALLARET met au vote la question posée :

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité un avis favorable concernant le plan d'actions suivant, envisagé par l'ANSM pour l'oxycodone :*

- *Dans l'immédiat, le maintien des conditions d'accès et des conditions de prescription et de délivrance actuelles de l'oxycodone sans restriction supplémentaire,*
- *Le maintien de la surveillance active de l'oxycodone, avec notamment un point annuel programmé en comité technique des CEIP,*
- *Le rappel du statut opioïde de palier 3 de l'oxycodone et des risques liés à son utilisation (même en cas de « bon usage initial ») auprès des professionnels de santé.*

**(12 voix pour : Nicolas AUTHIER, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Luc de HARO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Laurent MICHEL, Fabrice OLIVET, Ahmed SALMI, Vivien VEYRAT et Caroline VICTORRI-VIGNEAU)*

4. Questions diverses

Claude MAGNIN signale avoir été interpellé par un certain nombre de pharmaciens sur l'incompatibilité entre certains ISRS (citalopram et escitalopram) et la méthadone, qui amène à des refus de délivrance. Le groupe de médecins généralistes dont il fait partie travaille à l'élaboration de recommandations sur des associations méthadone, ISRS et anti-psychotiques, hautement problématiques au regard de l'allongement du QT, mais de pratique courante. Il demande si l'ANSM a produit des recommandations récentes à ce sujet pour les pharmaciens d'officines et quelles précautions mettre en pratique (dosage de la kaliémie).

Michel MALLARET confirme qu'il est nécessaire de surveiller les associations de médicaments qui font potentiellement augmenter le QT. Il est légitime que les médecins prescripteurs de méthadone puissent réaliser un ECG.

Nathalie RICHARD rappelle que l'Agence avait diffusé une information aux prescripteurs en décembre 2011 sur l'association méthadone / citalopram. Cette indication est contre-indiquée, mais n'a pas encore été notifiée.

Marie-Anne COURNÉ précise qu'elle est dans le thésaurus pour la méthadone et sera inscrite dans les RCP. Cette décision fait suite à une procédure européenne pour le citalopram et l'escitalopram.

Vivien VEYRAT rappelle que le logiciel informatique des officines est en général basé sur le thésaurus et signale une contre-indication absolue.

Florent PERIN-DUREAU entend l'inquiétude soulevée sur une nouvelle contre-indication qui posera souci au regard de pratiques courantes non modifiées, mais les pharmaciens ne doivent pas délivrer lorsqu'une contre-indication est indiquée dans le RCP. L'accompagnement de cette mesure auprès des prescripteurs pourra être discuté lors d'une prochaine réunion.

Nathalie RICHARD rappelle que la notion de contre-indication absolue dans un RCP a une valeur médico-légale.

Nicolas AUTHIER précise que l'escitalopram est l'antidépresseur le plus prescrit en France.

En l'absence d'autres questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 40.

La prochaine séance de la Commission se tiendra le 23 janvier 2014.

Le président de la Commission des stupéfiants et psychotropes

Michel MALLARET