

Secrétariat des Commissions

Séance n°3
Commission des stupéfiants et
psychotropes

20 juin 2013

Compte-rendu de la séance du 20 juin 2013

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Luc de HARO
Jean-Michel DELILE
Vivien VEYRAT

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

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

Intervenants de l'ANSM :

Alexandra BE
Tiphaine CANARELLI, DIRCOM
Sandrine DE FAGET, NEURHO
Catherine DEGUINES, NEURHO
Aldine FABREGUETTES, NEURHO
Claire FERARD, NEURHO
Mélanie LEPLAY, NEURHO
Stéphane LUCAS, NEURHO
Emilie MONZON, NEURHO
Charlotte PION, NEURHO
Florent PERIN-DUREAU, directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Alain RICHARD, GENER

Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO
Philippe VELLA, directeur DP-GENER

Autres participants :

Maud DRAPIER, rédactrice société Ubiquis
Claude POUPARD, Films de l'Arche
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Gaëlle OLLIVIER, Films de l'Arche
Vincent GAILLARD, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1. **COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 25 AVRIL 2013 (AVIS)**
2. **ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)**
3. **DOSSIERS THEMATIQUES**
 - 3.1 **Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique**

Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cannabinoïdes de synthèse (nouvelles substances psychoactives) en vue de leur classement comme stupéfiants (Avis)
 - 3.2 **Rendre des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance, l'abus et l'usage détourné ainsi que sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux substances et préparations vénéneuses**

Conséquences sanitaires du mésusage par injection du Subutex® et de ses génériques : retour d'information sur les mesures en cours (suites commission 21/03) (Information)
 - 3.3 **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**

Présentation des données actualisées sur la consommation des benzodiazépines (rapport ANSM) (Avis)
Présentation du futur plan d'actions de l'ANSM concernant les benzodiazépines (Avis)
4. **QUESTIONS DIVERSES (INFORMATIONS)**

La séance est ouverte à 13 heures 20, sous la présidence de Michel MALLARET.

1. Compte-rendu de la séance du 25 avril 2013 (Avis)

David MORELLE signale une première correction en page 10 où il convient de lire que le nombre de cas signalés en Suède par Danièle DEBRUYNE n'est pas de 18 mais de 13. Il précise qu'il y a quelques corrections de formes dans le document remis sur table.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU demande que soit corrigé son prénom.

Le compte-rendu de la séance du 25 avril 2013 est adopté à l'unanimité sous réserve de ces modifications.

2. Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré.

David MORELLE indique qu'aucun conflit d'intérêt n'est déclaré pour le dossier relatif aux cannabinoïdes. Par contre, un conflit d'intérêt est identifié pour Laurent MICHEL concernant le dossier relatif aux benzodiazépines. Ce dernier sera donc amené à sortir de la salle au moment de l'examen du dossier.

3. Dossiers thématiques

3.1 Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique

Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cannabinoïdes de synthèse (nouvelles substances psychoactives) en vue de leur classement comme stupéfiants (Avis)

Nathalie RICHARD précise que ce dossier présenté en vue d'un éventuel classement générique des cannabinoïdes de synthèse s'inscrit dans la continuité des précédents travaux de la Commission des Stupéfiants, qui avait déjà classé une partie des cannabinoïdes de synthèse.

Le rapport d'évaluation des cannabinoïdes de synthèse a été effectué par Reynald LÉBOISSELIER du CEIP de Caen. Un évaluateur ANSM en assure la présentation.

Un évaluateur ANSM indique que les cannabinoïdes de synthèse sont d'un point de vue fonctionnel, similaires au Δ^9 -THC, un des principes actifs du cannabis. Ces substances sont agonistes des récepteurs CB1. Suite à un passage en Commission, l'arrêté du 24 février 2009 avait inscrit 6 de ces substances sur la liste des stupéfiants. Ces substances se retrouvent dans des mélanges de plantes à fumer avec des noms commerciaux variés ou sous forme de poudre. Elles se trouvent très largement sur internet et répondent à de nombreux noms de code. En se basant sur les saisies douanières, plus de 80 substances différentes de la famille des cannabinoïdes de synthèse ont été identifiées en Europe en mai 2013.

Chimie :

Outre les tétrahydrocannabinols qui figurent déjà sur la liste des stupéfiants, les substances identifiées appartiennent à :

- 7 familles principales de cannabinoïdes de synthèse dérivés indoles et indènes : naphthylindoles, naphthylméthylindoles, naphthoylpyrroles, naphthylidèneindènes et naphthylméthylindènes, phenylacetylindoles, cyclohexylphénols et benzoylindoles,
- des substances de la famille des dibenzopyranes,
- le XLR-11 ou 5-fluoro-UR-144

Pharmacologie générale :

In vitro leur affinité au récepteur CB1 est au moins aussi voire beaucoup plus importante que celle du Δ^9 -THC. Au sein d'une même famille chimique, les affinités sont toutefois variables et difficilement prédictibles. L'effet cannabinoïdique se retrouve chez l'animal. Les doses supérieures ou égales à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ conduisent à des effets sur le comportement et amènent des réponses typiques des cannabinoïdes.

Toxicologie :

Un certain nombre d'effets non recherchés sont documentés : tachycardies/palpitations, troubles psychotiques, anxiété, agitation. Trois cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez des jeunes ayant consommé du K2. Plus récemment, 16 cas d'insuffisance rénale aiguë après une prise de XLR-11 ont été documentés aux USA. Une récente étude australienne montre que 68 % des usagers de cannabinoïdes de synthèse ont rapporté au moins un effet non recherché au cours de leurs dernières utilisations. Les analyses toxicologiques sont rarement documentées. Sur les cas rapportés en 2010-2011, le lien est souvent fait avec le JWH-018 ou 073, qui peuvent être identifiés par une technique analytique. Les données sont insuffisantes pour établir un profil toxicologique différencié pour chaque substance, hormis le XLR-11 dont la néphrotoxicité est établie.

Pharmacocinétique :

La concentration urinaire des métabolites du JWH-018 est maximum après 3 à 16 heures en cas d'inhalation, avec une persistance de 3 à 5 jours.

En termes de potentiel d'induction de dépendance, une étude de discrimination chez le singe montre une généralisation du JWH-018 et 073 pour le Δ^9 -THC. Un cas de syndrome de sevrage a été publié chez un homme de 20 ans suite à une consommation de « *spice gold* ».

Concernant l'épidémiologie de l'usage et de l'abus, plusieurs études nord-américaines ont été réalisées auprès d'étudiants qui rapportent une utilisation des cannabinoïdes de synthèse de 8 à 14 %. Une étude menée au Royaume-Uni auprès de 15 000 usagers rapporte une consommation de 17 %. Le CAP (Centre Anti poison) du Texas a montré que 60 % des usagers de cannabinoïdes de synthèse versus 40 % des usagers de cannabis avaient présenté un critère de gravité.

En termes de problèmes de santé publique, aucun cas n'a été rapporté en France dans le cadre de l'enquête DRAMES. 6 cas ont été notifiés par le réseau CEIP-A en 2011-2012 portant sur 7 cannabinoïdes de synthèse différents. Deux nouveaux cas ont été rapportés en octobre 2012 et mai 2013. Un décès a été rapporté en Suède (association de méthoxétamine et de 4 cannabinoïdes de synthèse) et le CAP de Fribourg a rapporté 29 cas d'hospitalisation avec détection d'un cannabinoïde de synthèse.

Utilisation thérapeutique et industrielle :

A ce jour, aucun médicament contenant un cannabinoïde de synthèse n'est autorisé en France. La spécialité Cesamet® (nabilone) commercialisée au Royaume-Uni, au Canada et en Espagne est utilisée dans le traitement des nausées induites par la chimiothérapie du cancer et classée comme stupéfiant. Aucune utilisation industrielle des cannabinoïdes de synthèse n'est connue.

Production, consommation et commerce international :

Les cannabinoïdes de synthèse peuvent se trouver sur de nombreux sites de vente en ligne, sous des appellations différentes. Le nombre de sites identifiés en Europe est passé de 170 en 2010 à 693 en 2012. Le nombre de consommateurs reste difficile à estimer. Au niveau européen, 65 substances étaient identifiées en 2012 contre 80 en mai 2013. Dans le cadre des saisies douanières en France, les cannabinoïdes de synthèse sont les substances les plus fréquemment retrouvées, en faibles quantités. Les produits saisis contiennent généralement 3 à 4 cannabinoïdes de synthèse différents et un même produit commandé à deux moments différents peut avoir une composition très différente.

En ce qui concerne les actuels contrôles internationaux, on trouve soit des classements génériques comme c'est le cas au Royaume Uni, au Danemark, en Suisse et en Espagne (à l'étude) avec des classements plus ou moins étendus, soit des classements par substance, comme en Suède et en Allemagne.

En conclusion, dans chacune des 7 familles identifiées, on trouve au moins une substance ayant une affinité importante pour CB1 et au moins une substance détournée. On retrouve deux substances identifiées comme ayant une forte affinité pour CB1 et une toxicité rénale (HU-243 et XLR-11). Les données sont insuffisantes pour d'autres cannabinoïdes de synthèse (adamantoylindoles présentant affinité pour les récepteurs CB2).

La question posée ce jour à la Commission des Stupéfiants et Psychotropes est la suivante :

« Etes-vous favorables à un classement générique des 7 familles de cannabinoïdes de synthèse suivantes sur la liste des stupéfiants : naphthoylindoles, naphthylméthylindoles, naphthoylpyrroles, naphthylidèneindènes et naphthylméthylindènes, phénylacetylindoles, cyclohexylphénols et benzoylindoles, ainsi qu'au classement des substances HU-243 et XLR-11 ? »

Michel MALLARET estime que faute d'analyses toxicologiques en l'absence d'appareillage adapté dans les laboratoires, le problème est sous-estimé. L'affinité CB1 prédominante laisse penser que ces substances seront plus abusées que les autres, ce qui justifie le fait que d'autres familles n'aient pas été classées. Comme ceci a été prouvé avec les cathinones, la proposition d'un classement générique est plus efficace qu'un classement par substance.

Claude MAGNIN s'interroge sur l'utilisation des cannabinoïdes de synthèse plutôt que du Δ^9 -THC : apporte-elle d'avantage d'effets bénéfiques liés à une plus grande affinité avec les CB1 ou s'agit-il d'un effet de mode ? Il lui semble s'agir d'un phénomène relativement mineur dans le cadre de ses consultations. Ce que rapportent les études sur la capacité de dépendance des cannabinoïdes de synthèse est insuffisant pour se prononcer. Compte tenu des données disponibles aujourd'hui en France et à l'étranger, ces substances ne semblent pas poser de dommages considérables d'un point de vue de santé publique. Il peut néanmoins s'agir d'un phénomène émergent.

Michel MALLARET reconnaît qu'il peut s'agir d'un phénomène émergent et insiste sur la nécessité d'évaluer le problème sanitaire. Les effets cannabinoïdiques liés à leur forte affinité avec CB1 pourraient avoir des effets psychiques plus importants. On ne dispose pas d'une importante évaluation du potentiel de dépendance de ces substances, mais celui du THC est connu actuellement et a été, longtemps, sous-estimé. Le fait que ces substances soient davantage consommées que les cathinones à l'étranger laisse penser qu'elles peuvent être davantage utilisées en France et entraîner des troubles psychiatriques nécessitant des soins importants. Il considère par ailleurs qu'un classement en tant que stupéfiants n'empêche pas une éventuelle utilisation thérapeutique ultérieure.

Nathalie RICHARD reconnaît que ces produits sont nombreux et ne disposent pas d'une évaluation systématique. Elle confirme que la plus grande affinité des cannabinoïdes de synthèse avec les récepteurs CB1 explique leur attractivité.

Mireille BECCHIO souligne le fait que les effets toxiques des cannabinoïdes de synthèse sont bien supérieurs à ceux du cannabis classique (psychose, délire...). Souvent, les médecins n'interrogent pas les patients sur leur consommation de ce type de substance car ils ne les connaissent pas.

Laurent MICHEL s'inquiète du mode de vente, qui peut faire fortement varier la concentration des substances pour une même appellation. Il demande si une proportionnalité relative au tétrahydrocannabinol est connue.

Michel MALLARET cite l'étude américaine selon laquelle la proportion de jeunes de moins de 19 ans qui consomment des cannabinoïdes de synthèse versus du cannabis n'est pas négligeable, avec des signes de gravité plus importants.

Nathalie RICHARD demande pour quelle raison les trois dernières substances proposées au classement n'ont pas été évaluées et ne font pas l'objet d'un classement dans les autres Etats.

Michel MALLARET précise qu'elles sont classées par substance dans certains pays comme la Suisse. La proposition d'un classement par famille paraît plus cohérente qu'un classement par substance, qui amènerait davantage de temporisation. Un classement générique semble être la réponse inévitable à cette prolifération.

Nathalie RICHARD ajoute que le caractère « non illégal » de ces substances est souvent promu sur internet. La décision d'un classement générique de ces substances en stupéfiants permettrait de communiquer sur leurs effets potentiellement toxiques.

Ahmed SALMI demande si les conséquences d'un classement générique ont été évaluées par l'expérience dans les autres pays.

Un évaluateur ANSM explique que la notion de classement générique est récente et apporte une réponse à la prolifération de ces substances de synthèse. Certains pays comme l'Allemagne ont des blocages

réglementaires qui ne permettent pas un classement générique. Il ne faut pas voir derrière cette décision réglementaire un lien avec un problème de santé publique, mais plutôt une différence de possibilités réglementaires entre les pays. Les textes européens prévoient un classement par substance, mais envisagent de se diriger vers un classement générique face à l'explosion des substances sur le marché.

Claude MAGNIN indique qu'il votera favorablement ce rapport, en précisant que l'intérêt majeur est de mieux comprendre, mieux informer et réduire les risques.

Nathalie RICHARD confirme que la Commission se positionne d'un point de vue de santé publique. Les raisons du classement ne sont jamais répressives.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, émet un avis favorable à l'unanimité à la proposition d'inscription sur la liste des stupéfiants des familles chimiques de cannabinoïdes de synthèse suivantes :

- *Naphtoylindoles,*
- *Naphtylméthylindoles,*
- *Naphthoylpyrroles,*
- *Naphthylidèneindènes et Naphtylméthylindènes,*
- *Phénylacétylindoles,*
- *Cyclohexylphénols,*
- *Benzoylindoles,*

ainsi que des 2 substances suivantes :

- *HU-243,*
- *5-Fluoro-UR-144 ou XLR-11.*

Michel MALLARET indique que ce classement pourra être associé à une communication visant à réduire les risques liés à ces substances, encore très méconnus par les professionnels de ville ou hospitaliers.

3.2 Rendre des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance, l'abus et l'usage détourné ainsi que sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux substances et préparations vénéneuses

Conséquences sanitaires du mésusage par injection du Subutex® et de ses génériques : retour d'information sur les mesures en cours (suites commission 21/03) (Information)

Michel MALLARET rappelle que la buprénorphine, princeps et génériques, donne lieu à des complications lors d'un mésusage par injection.

Un évaluateur ANSM indique que, suite à la mise en ligne du compte rendu de la Commission du 21 mars 2013 relatant la problématique des lésions cutanées suite à un mésusage par injection des comprimés de buprénorphine haut dosage, le laboratoire Ethypharma souhaité rencontrer l'ANSM. Ethypharm est le fabricant du générique de Subutex® commercialisé en France sous le nom de 5 spécialités pharmaceutiques (Arrow, Biogaran, Mylan, Sandoz et Teva). Ethypharm dispose d'une autre formulation de générique buprénorphine haut dosage commercialisé aux USA depuis 2010. Cette formulation est qualitativement identique à celle de Subutex® à l'exception de l'excipient stéaryl fumarate de sodium (lubrifiant insoluble) et ne contient pas les trois excipients insolubles contenus dans le générique actuellement sur le marché français (talc, silice colloïdale et stéarate de magnésium). Ethypharm se déclare prêt à solliciter les cinq laboratoires titulaires de ces génériques afin de déposer une demande de variation de la formulation des génériques d'ici la fin de l'année. Cette demande sera évaluée d'un point de vue pharmaceutique par la Direction des génériques de l'ANSM.

A la demande de l'ANSM, Ethypharm a accepté d'effectuer des tests in vitro afin de comparer les solutions obtenues après écrasement, dilution et filtration d'un comprimé de générique nouvelle formulation et d'un comprimé de Subutex®. Ces données seront soumises à l'ANSM, en parallèle au dépôt de la demande de modification de formulation, afin de vérifier que les caractéristiques des solutions obtenues à partir de la formulation proposée et de Subutex® sont superposables.

Michel MALLARET demande si l'on peut supposer que le stéaryl fumarate de sodium ne posera pas de problème supplémentaire par rapport aux excipients présents dans le princeps.

Claude MAGNIN demande également si des cas similaires de lésions cutanées ont été rapportés avec cette formulation, présente depuis 3 ans sur le marché américain.

Laurent MICHEL s'enquiert des raisons de la différence de formulation entre les génériques français et américain.

Philippe VELLA indique que le recul de données de pharmacovigilance avec cette formulation n'a pas mis en évidence de lésions cutanées aux USA comparables à celles rapportées en France. La question des différences de formulation, qui pourrait s'expliquer par des choix industriels, n'a pas été posée à Ethypharm. Par ailleurs, le laboratoire a accepté de mener l'étude comparative des agrégats, qui n'est pas réglementairement requise pour autoriser la modification de formulation.

Michel MALLARET précise que, la buprénorphine étant moins détournée aux USA qu'en France, le profil des détournements peut différer.

Nathalie RICHARD rappelle que la Commission avait souhaité le 21 mars 2013 communiquer auprès de l'Assurance Maladie sur le problème du tiers-payant contre générique. Compte tenu de l'évolution du dossier, cela n'a pas été mis en œuvre. Elle demande si le CEIP de Nantes a enregistré de nouveaux cas.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU signale un nouveau cas avéré, là encore sans biopsie. Concernant la question du tiers-payant contre générique, les choses semblent avoir évolué favorablement. Cependant certains patients continueront à prendre le générique car ils n'osent pas dire à leurs médecins prescripteurs qu'ils s'injectent leur traitement.

Mireille BECCHIO estime qu'il serait nécessaire d'inciter les médecins prescripteurs à interroger leurs patients et à ne pas prescrire le générique jusqu'en décembre 2013.

Philippe VELLA précise qu'Ethypharm espère déposer les dossiers de demande de modification d'AMM au cours du dernier trimestre 2013. La nouvelle formulation devrait donc être disponible fin 2013.

Michel MALLARET confirme que les médecins doivent discuter avec leurs patients injecteurs des indications et leur proposer une alternative thérapeutique. Il faut plaider pour une prise en charge adaptée au problème.

Nathalie RICHARD propose de rappeler ces notions à l'occasion de la mise au jour du point d'information sur la buprénorphine haut dosage.

Laurent MICHEL, en conflit d'intérêt avec le sujet traité dans la suite de l'ordre du jour, quitte la séance.

3.3 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

Présentation des données actualisées sur la consommation des benzodiazépines (rapport ANSM) (Avis)

Michel MALLARET rappelle le problème mondial posé par les benzodiazépines et apparentés et le niveau élevé de leur consommation en France, tant en nombre d'utilisateurs qu'en durée de traitement, qui induit une dépendance sans forcément améliorer la problématique anxieuse ou insomniaque. L'efficacité de la limitation de la durée de prescription des hypnotiques et anxiolytiques en 1991 et la restriction de l'usage de différentes substances a été partielle. Les substances qui n'étaient pas soumises à cette réglementation, comme le

tétrazépam et le clonazépam, ont proliféré. Au vu de la consommation et de la dépendance que de nombreux patients ont développé envers ces substances, il est nécessaire de réactualiser les données et définir un plan d'actions.

Nathalie RICHARD présente en avant-première à la Commission les résultats de l'actualisation 2013 du rapport de janvier 2012 de l'ANSM sur la consommation des benzodiazépines en France. A été remis sur table le projet de rapport qui sera finalisé, corrigé et enrichi d'un résumé et du plan d'actions également discuté ce jour.

Nouveautés 2012

Le tétrazépam (Myolastan®) a fait l'objet d'un déremboursement au cours du dernier semestre 2011, ce qui fait que les données de remboursement n'ont pu être suivies. La France a déclenché une enquête nationale de pharmacovigilance en raison d'une fréquence élevée d'effets indésirables cutanés puis une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen, ayant abouti à la conclusion d'un rapport bénéfice/risque défavorable et à l'arrêt de commercialisation du tétrazépam dans les états européens.

Le clonazépam (Rivotril®) a vu ses conditions de prescription et de délivrance très restreintes. Ainsi, depuis septembre 2011, la prescription-sur ordonnance sécurisée est obligatoire. Depuis mars 2012, sa prescription initiale est réservée aux spécialistes neurologues et pédiatres. Fin 2012, un colorant bleu a été ajouté au clonazépam en solution buvable afin de prévenir le risque de soumission chimique.

La commercialisation du flunitrazépam (Rohypnol®), déjà arrêtée en avril pour le modèle hospitalier, sera arrêtée à compter du 30 septembre 2013 pour le modèle ville à la demande du laboratoire fabricant.

On peut enfin signaler l'arrivée sur le marché d'une nouvelle forme de benzodiazépine, le Buccolam® (midazolam), qui est le premier médicament à base de benzodiazépine à bénéficier d'une AMM pour un usage pédiatrique dans le traitement des crises convulsives. Il fait l'objet d'un plan de gestion de risque national.

Consommation des benzodiazépines et apparentés en 2012 (ventes villes et nombre de boîtes)

On note entre 2000 et 2012 une diminution globale de la consommation de benzodiazépine en France, mais une reprise de la consommation depuis 2010. Les ventes de tétrazépam et de clonazépam chutent significativement à partir de 2012, essentiellement en raison du déremboursement du tétrazépam. La consommation des benzodiazépines anxiolytiques reprend depuis 2010. On note également une légère reprise de la consommation des benzodiazépines hypnotiques et apparentés.

Données d'utilisation des benzodiazépines de 2007 à 2012 (données de l'assurance maladie)

L'ANSM a désormais accès à l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) qui représente près de 85 % des sujets couverts par l'assurance maladie en France et permet de dénombrer le nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins un remboursement de benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et apparentés, de clonazépam et de tétrazépam (jusqu'en 2011).

L'utilisation des benzodiazépines est stable. Rapportée aux données de vente précédentes, cela signifie une augmentation de la consommation de benzodiazépine par personne. L'âge médian des consommateurs de benzodiazépines est de 56 ans. Il s'agit en grande majorité de femmes (64 %). La prescription de benzodiazépines est réalisée par des médecins libéraux dans 90 % des cas (en diminution en 2012), dont 90 % sont des médecins généralistes.

Jusqu'en 2011, le tétrazépam était la benzodiazépine la plus consommée. Aujourd'hui, c'est l'alprazolam qui occupe cette première place, suivi de près par le zopiclone et le zolpidem. Le bromazépam est également extrêmement consommée.

Le temps médian d'exposition globale aux benzodiazépines (cumulé au cours des 6 ans de suivi, de 2007 à 2012), est de 20 mois pour les anxiolytiques et de 15 mois pour les hypnotiques, de 8 mois pour le clonazépam et 1,5 mois pour le tétrazépam.

L'impact des mesures mises en place par l'ANSM sur l'utilisation du clonazépam est bien démontré par la chute du nombre d'utilisateurs et du nombre de nouveaux utilisateurs depuis juin 2010. On peut également

noter l'impact positif des mesures mises en place par l'ANSM sur l'utilisation du clonazépam sur les données de prescription. La prescription initiale est désormais bien effectuée, majoritairement par les neurologues.

Le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines est relativement stable depuis 2007. La prévalence de l'utilisation des benzodiazépines, hors tétrazépam, baisse en 2012. Les mesures appliquées au clonazépam sur les conditions de prescription et de délivrance ont fait baisser le nombre de primo-prescriptions en médecine générale mais ont entraîné une reprise préférentielle d'un hypnotique après arrêt du clonazépam.

Effets indésirables graves des benzodiazépines

Les effets neurologiques et psychiatriques figurent parmi les effets indésirables graves (EIG) des benzodiazépines, similaires entre les anxiolytiques et les hypnotiques. Les EIG du tétrazépam sont représentés à 35 % par les infections cutanées. Les benzodiazépines amènent un risque d'abus de pharmacodépendance et d'usage détourné. L'étude OPEMA menée auprès des médecins généralistes montre que le bromazépam, le zolpidem et l'oxazépam sont les benzodiazépines les plus détournées. L'étude OPPIDUM (dans les centres de soin pour toxicomanes) montre un risque d'abus et de pharmacodépendance pour l'oxazépam, le diazépam, le zopiclone et surtout pour le flunitrazépam et le clonazépam, avec une forte dépendance et une augmentation des doses. Selon l'étude OSIAP, le zolpidem, le bromazépam et l'alprazolam sont les molécules les plus fréquemment retrouvées sur les ordonnances falsifiées. Enfin, les benzodiazépines sont les molécules les plus utilisées dans la soumission chimique, notamment le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam.

Manquent encore dans ce rapport amendable les mesures qui seront proposées par les autorités sanitaires relatives aux benzodiazépines, afin d'en diminuer les usages et la consommation globale. Les données de consommation européennes et internationales seront actualisées dans le prochain rapport. Nathalie RICHARD remercie l'ensemble des personnels de l'agence qui ont participé à cette étude.

Fabrice OLIVET rejoint la séance à 14 heures 40.

Présentation du futur plan d'actions de l'ANSM concernant les benzodiazépines (Avis)

Florent PERIN-DUREAU indique que les risques identifiés liés à la surconsommation et aux mésusages des benzodiazépines sont des effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique (abus, dépendance, amnésie antérograde, troubles du comportement, confusion) ou général (asthénie, hypotonie musculaire et risque relatif à la conduite automobile). D'autres risques ont été identifiés tels que la soumission chimique et la prescription hors AMM. Les risques liés aux accidents de la route et de la voie publique, aux crimes et délit (hors soumission chimique) pour des patients présentant des pathologies psychiatriques sous-jacentes et les risques d'apparition d'une démence restent à préciser ou à confirmer via des analyses par sous-classe.

Plusieurs actions ont déjà été entreprises, comme l'harmonisation des AMM et des RCP ou les pictogrammes relatifs à la conduite automobile. Des lettres aux prescripteurs ont été envoyées pour le Rivotril®, le Myolastan® et le Rohypnol®. La commercialisation du Rohypnol® sera arrêtée, l'AMM du Myolastan® vient d'être suspendue par la commission européenne et le Rivotril® fait l'objet d'une restriction de prescription drastique. Par ailleurs, la HAS et l'Assurance Maladie sont également très préoccupées par la consommation et les effets secondaires des benzodiazépines en termes de santé publique. Un meilleur encadrement réglementaire des conditions de prescription et de délivrance a été mis en place, avec une durée maximale de prescription limitée à quatre semaines pour les hypnotiques et douze semaines pour les anxiolytiques. La prescription du Rohypnol®, du Tranxène® et du Rivotril® doit se faire sur ordonnance sécurisée. Afin de prévenir la soumission chimique, un colorant a été ajouté dans les formulations du Rohypnol® et du Rivotril®.

Le plan d'actions 2013 prévoit de poursuivre les actions d'information et de communication et d'étendre les mesures réglementaires existantes, en s'appuyant notamment sur une approche pragmatique fondée sur les constats de réussite et d'échec des mesures. Une expertise collective de l'Inserm et le rapport de l'AFSSAPS réalisés en 2012 ont servi de base à la réflexion.

Concernant la modification des conditions de prescription et de délivrances des benzodiazépines, la première question que souhaite poser l'ANSM à la Commission est « *l'extension à l'ensemble des benzodiazépines (anxiolytiques et hypnotiques) d'une durée maximale de prescription restreinte à 4 semaines est-elle adaptée pour réduire la surconsommation et le mésusage des benzodiazépines ?* », sachant que des dépendances

peuvent rapidement apparaître. Le médecin prescripteur pourra poursuivre le traitement s'il l'estime nécessaire, mais cela nécessitera une nouvelle visite médicale pour s'assurer de l'absence d'installation d'une pharmacodépendance. La deuxième question est : « *la restriction de la durée de délivrance par le pharmacien à 1 versus 2 versus 4 semaines pour l'ensemble des benzodiazépines est-elle adaptée pour réduire la surconsommation et le mésusage des benzodiazépines ?* »

Le deuxième volet discuté est l'extension des ordonnances sécurisées à l'ensemble des benzodiazépines. Le rapport Inserm a en effet estimé que près de 50 000 ordonnances falsifiées concernant des psychotropes étaient présentées aux officines chaque année. La sécurisation de la prescription permettrait de limiter le marché noir des benzodiazépines. Un argument privilégiant l'extension des ordonnances sécurisées à l'ensemble des benzodiazépines est d'éviter un report vers les benzodiazépines qui ne feraient pas l'objet d'ordonnances sécurisées. La question posée est de savoir si « *l'extension à l'ensemble des benzodiazépines de la prescription sur ordonnance sécurisée est adaptée pour réduire la surconsommation et le mésusage des benzodiazépines ?* ».

Le dernier point sur lequel l'ANSM souhaite lancer des actions concerne le conditionnement. Les boîtes entamées stockées dans les armoires à pharmacie familiales représentent de nombreuses sources d'approvisionnement et permettent aux adolescents et aux jeunes adultes d'initier une consommation sauvage, en dehors de toute prescription. De ce fait « *une homogénéisation et une limitation des conditionnements correspondant à une semaine de traitement, à la posologie habituelle, par boîte pour l'ensemble des benzodiazépines est-elle adaptée pour réduire la surconsommation et le mésusage des benzodiazépines ?* ». Le fait de recevoir un traitement représenté par plusieurs petites boîtes plutôt qu'un conditionnement plus important donne psychologiquement l'impression d'avoir une consommation importante.

Un autre point de questionnement de l'ANSM porte sur le calendrier et la communication associés à ce renforcement de la réglementation, afin que les professionnels de santé et les patients s'approprient ces mesures. L'ANSM devra travailler avec les Conseils de l'ordre des médecins et des pharmaciens, l'HAS, les sociétés savantes, les syndicats de médecins généralistes et les associations de patients. L'ANSM est consciente qu'il sera très difficile de demander aux médecins traitants un sevrage pour les patients sous benzodiazépines depuis plusieurs décennies. Une grande pédagogie sera nécessaire dans la présentation des avantages à long terme pour les patients.

En conclusion, la liste de questions proposée à la Commission des Stupéfiants et Psychotropes est la suivante :

« *Pensez-vous que les mesures proposées soient adaptées pour réduire la surconsommation et le mésusage des benzodiazépines :*

- *extension à l'ensemble des benzodiazépines d'une durée de prescription maximale restreinte à 4 semaines ?*
- *restriction pour l'ensemble des benzodiazépines de la durée de délivrance à 1 versus 2 versus 4 semaines ?*
- *extension à l'ensemble des benzodiazépines de la prescription sur ordonnance sécurisée ?*
- *homogénéisation et limitation des conditionnements correspondant à une semaine de traitement par boîte à la posologie habituelle? »*

Michel MALLARET confirme que la dépendance peut survenir très rapidement, à posologie normale et dès les premières doses, sans amélioration notable de l'état clinique entre les premières semaines et les mois suivants. Leur usage est très néfaste dans la durée et leur prescription chronique n'est pas souhaitable. Il est nécessaire de tenir compte du risque de report d'une benzodiazépine sur une autre et de prévenir le syndrome de sevrage. Il invite les membres de la Commission à discuter dans un premier temps du bilan.

Sans remettre en cause le bienfait de la contenance chimique sur l'anxiolyse, Marie BONNET souligne l'intérêt de la psychothérapie de soutien, par l'accompagnement du sujet, notamment âgé. Les psychothérapies permettent un soulagement de l'anxiété en facilitant son adresse et constituent une autre forme de stimulation cognitive et affective. L'intérêt de la psychothérapie en soin de support est de permettre une réduction de la prescription ou l'accompagnement d'une désescalade, ou encore l'accompagnement d'un sevrage des hypnotiques. Cette stratégie thérapeutique doit être prise en compte, tant du côté de la prescription que de son financement et de la formation des futurs praticiens, voire d'information des acteurs de la dispensation. Cette possibilité de développement de la psychothérapie s'accompagne de questions

pratiques telles que le déplacement de thérapeutes sous forme de visites à domicile ou sous forme de vacations en institutions telles que les EHPAD.

Florent PERIN-DUREAU assure que l'ANSM est convaincue du fait que le médicament n'est pas la seule réponse thérapeutique à apporter et interagit avec la HAS qui prend en charge les recommandations de prise en charge non médicamenteuse des pathologies.

Claude MAGNIN souligne que la tentation est grande pour les patients d'avoir une réponse immédiate de soulagement parmi la panoplie médicamenteuse à disposition des médecins. Cette considération ne doit pas interdire de penser à la signification de la prescription des psychotropes et notamment des benzodiazépines. La France a une longue pratique des benzodiazépines, à tel point qu'il existe une transmission générationnelle de leur consommation. Comme ceci a été fait avec les antibiotiques, il est nécessaire de travailler sur les anxiolytiques non seulement avec les prescripteurs mais également avec la population générale.

La suppression d'une molécule supprime également une partie de la solution apportée aux personnes qui vont mal. Quelles sont les alternatives apportées à la prescription de certaines benzodiazépines ? Si l'on constate une rupture de la prescription de clonazépam par les généralistes, nombre d'entre eux se sont tournés vers leurs confrères neurologues pour obtenir une primo-prescription dans les indications d'anxiété. La précédente Commission s'était interrogée sur l'évaluation dans d'autres indications que l'épilepsie essentielle, comme par exemple les neuropathies. Ce travail a-t-il été mis en place ? Le risque de passage d'une molécule vers une autre mérite également d'être évalué. Enfin, le problème de la surconsommation par les femmes mérite d'être examiné, dans ce phénomène de genre intervenant dans le mal être et l'anxiété.

Michel MALLARET considère que la réflexion doit porter sur les familles et non sur les substances, qui présentent globalement les mêmes effets et agissent sur les mêmes récepteurs. La réglementation passée n'a été que partiellement efficace et les substances mal utilisées sont celles qui n'étaient pas réglementées. En France, 91% des patients ressortent de chez leur médecin avec une ordonnance médicamenteuse. Une étude nord-américaine, citée par le Pr Christian Guilleminault, a montré que quatre minutes s'écoulaient entre l'expression du problème du patient et la prescription médicamenteuse. Le concept d'utilisation des hypnotiques et des anxiolytiques doit évoluer.

Joëlle MICALLEF apprécie ce rapport qui montre l'utilité d'accès aux bases de données de l'Assurance Maladie pour suivre les classes et les familles de substances. Concernant les mésusages, elle demande si la problématique d'association de plusieurs benzodiazépines par un même prescripteur ou par deux prescripteurs différents chez un même sujet a été évaluée.

Nathalie RICHARD répond que la proportion de sujets qui consomment une association de deux benzodiazépines est de 22 % et de 0,7% pour les associations de trois benzodiazépines.

Michel MALLARET confirme que les mesures prises n'ont pas entraîné une diminution flagrante des associations de benzodiazépines.

Mireille BECCHIO indique également avoir apprécié ce rapport. La diminution des prescriptions de clonazépam décidée par les précédentes Commissions a plutôt bien fonctionné. Certains patients ont réussi à l'arrêter sans reporter leur consommation sur un autre produit.

Nathalie RICHARD confirme que la restriction de l'accès au Rohypnol® s'est traduite dans les bases de l'Assurance Maladie par un arrêt complet de ce médicament voire de l'ensemble des benzodiazépines par certaines personnes, avec parfois un report sur l'EUPHYTOSE®.

Ahmed SALMI demande si la proportion des prescriptions de benzodiazépines dans le cadre des EHPAD est connue.

Mireille BECCHIO explique qu'au sein des EHPAD, les prescripteurs sont fréquemment des libéraux qui renouvellent les ordonnances sans voir les patients.

Nathalie RICHARD répond qu'aucune étude spécifique n'a été menée sur les EHPAD, mais un certain nombre de patients hébergés dans les EHPAD sont intégrés dans cette étude.

Fabrice OLIVET rappelle que son rôle est de défendre le point de vue des personnes concernées par la consommation de ces substances. Il est gêné par l'hypothèse initiale selon laquelle des mesures de restriction de l'espace réglementaire viendront à bout d'une problématique d'usage assez large des molécules. Elles poseront problème aux personnes en traitement substitutif oral (TSO) qui bénéficient depuis plusieurs années d'une co-prescription de benzodiazépines et/ou de somnifères, validée par leur médecin. D'anciens toxicomanes se trouvent également dans une forme de substitution agréée en consommant ces médicaments, parfois en association avec de l'alcool. Il ne lui paraît pas réaliste que ces personnes acceptent la perspective d'un sevrage. Les restrictions réglementaires aboutissent dans le meilleur des cas à des arrangements artificiels avec les prescripteurs. Il manque un discours de réduction des risques sur ces médicaments, tels qu'il existe généralement à destination des substances illicites. Il est nécessaire de consulter cette population pour identifier l'intérêt qu'elle trouve dans cette classe de médicaments. Enfin, il s'inquiète du report de consommation sur d'autres psychotropes.

Michel MALLARET estime que le report sera rendu plus complexe car toute la famille sera impactée. Au-delà des usagers de drogues, toute la population générale est concernée. Les soignants comme les patients n'ont pas encore pris conscience qu'il ne s'agissait pas de produits de consommation courante et que l'on ne pouvait pas répondre à un problème personnel ou de société par la prise automatique de médicaments, d'autant plus qu'ils ont des effets nocifs. Il est également nécessaire de réfléchir et communiquer au risque de dérapage vers d'autres substances, notamment l'alcool éthylique.

Joëlle MICALLEF confirme qu'il est nécessaire de travailler davantage avec les acteurs de terrains et les usagers. La communication à venir devra également tenir compte des spécificités régionales et territoriales, comme par exemple celles de l'île de la Réunion. Elle invite à cet effet l'ANSM à s'appuyer sur les centres de pharmacovigilance et de pharmacodépendance de Bordeaux.

Michel MALLARET propose de discuter du plan d'actions proposé, par question.

- *extension à l'ensemble des benzodiazépines d'une durée de prescription maximale restreinte à 4 semaines ?*

Michel MALLARET précise qu'il ne s'agit pas de demander aux personnes utilisatrices de se sevrer mais de leur faire prendre conscience que l'obtention d'une prescription pour des benzodiazépines n'est pas anodine. Le renouvellement doit être motivé et étayer par un avis médical.

Mireille BECCHIO estime que ce délai de quatre semaines lui semble légitime mais doit être accompagné d'une communication notamment sur le temps de consultation que le médecin doit accorder au patient et sur son déroulement. Le médecin doit également consacrer du temps au patient avant de proposer un renouvellement, peut-être dans le cadre d'une consultation dédiée.

Fabrice OLIVET rappelle qu'un certain nombre de personnes vont chez leur médecin avec une idée très précise du médicament qu'elles souhaitent se faire prescrire et de la durée de prescription. La patientèle de certains médecins généralistes peut se bâtir en fonction de cette souplesse. C'est sur cette situation qu'il faut communiquer, tant vers les patients que vers les praticiens.

Michel MALLARET confirme que l'alliance thérapeutique peut être effectivement pervertie, avec le patient qui s'auto-prescrit le médicament avec la complicité du médecin. En montrant à ces derniers que la probabilité d'un risque de démence en cas de prise de benzodiazépines sur le long cours n'est pas négligeable, les médecins doivent prendre leur responsabilité en prescrivant des benzodiazépines aux patients.

Claude MAGNIN considère que ces propositions présentent une rupture dans la pratique thérapeutique, car la prescription trimestrielle de benzodiazépines est fréquente. Il ne s'agit pas d'instituer le principe d'un sevrage de benzodiazépines au bout d'un mois de façon indifférenciée et à toute la population. Si une benzodiazépine est prescrite pour un mois, le patient téléphonera à son médecin à la fin du mois et ce dernier renouvellera l'ordonnance sans voir le patient. Cette pratique est contestable. La rupture s'entend en termes de nouvelle approche du mal-être et du malaise général. Il considère qu'il est également nécessaire de travailler sur les inducteurs de traitement, qui sont ensuite relayés par les médecins traitants. Certaines ordonnances de psychiatrie combinent parfois jusqu'à 9 psychotropes différents.

Michel MALLARET rappelle que par le passé, les renouvellements se faisaient tous les six mois. Il lui semble nécessaire que les médecins revoient leur patient au bout de quatre semaines. Ils sont en droit de rediscuter les prescriptions des psychiatres.

Nathalie RICHARD précise que 90 % des prescriptions émanent des médecins libéraux, les psychiatres représentant 8 % des prescripteurs de benzodiazépines.

Michel MALLARET reconnaît que la primo-prescription émane également beaucoup des médecins généralistes.

Nicolas AUTHIER rappelle qu'en dehors des indications d'épilepsie, les benzodiazépines servent d'une part aux manifestations anxieuses aiguës (et non aux troubles anxieux chroniques) et d'autre part à la prévention du *délirium tremens* dans le sevrage alcoolique. Ces deux indications ne nécessitent pas de prise de médicaments sur plusieurs semaines ou plusieurs mois. Généralement, le syndrome de sevrage alcoolique disparaît au bout de 10 à 15 jours. Les manifestations anxieuses aiguës ne nécessitent normalement pas plusieurs mois de traitement au long cours. Si c'est le cas, cela peut signifier que le patient n'a pas accès au bon traitement, médicamenteux ou non. Prescrire un mois de benzodiazépines à un patient en sevrage alcoolique n'a pas de sens et il serait plus judicieux de lui prescrire une boîte.

Les benzodiazépines soulagent un symptôme mais ne permettent pas la guérison d'une maladie. Ils rendent la vie des consommateurs chroniques moins insupportable et ne leur procurent pas de plaisir particulier. Les mesures proposées permettront peut-être de donner à certains patients accès aux traitements adaptés et éviter de les maintenir dans des situations qui pourraient les priver du bon traitement. Les patients anxieux dépendants aux benzodiazépines sont nombreux et appréhendent l'apparition des prochaines crises d'angoisse. Ils prennent des benzodiazépines en traitement préventif et non à visée curative.

Enfin, il estime que la question de la durée de prescription n'a de sens que si elle est liée à la question relative au conditionnement. Certains patients qui se voient prescrire une boîte de comprimés pour une durée donnée auront tendance à utiliser les comprimés restant. Dans le domaine de l'instauration d'un traitement aux benzodiazépines, le patient doit se voir délivrer une boîte et être revu dans les 7 à 14 jours et non un mois après, pour vérifier que le traitement fonctionne, et éviter que le patient ne le prenne pas ou surconsomme. La question du conditionnement et du nombre de comprimés par boîte est essentielle. Ce fonctionnement imposerait aux médecins de faire une autre médecine et donnerait au patient un accès au bon traitement et à une bonne prise en charge.

Enfin, il convient de bien dissocier deux catégories de patients : ceux qui débutent dans leur consommation de benzodiazépines et ceux qui en prennent depuis des dizaines d'années sans être forcément en surdosage. Comment différencier leur prise en charge ? Il ne s'agit pas de sevrer 20 % de la population française !

Michel MALLARET estime que la question d'une modulation de la durée de prescription en fonction d'une primo-prescription ou d'une prescription au long cours doit se poser. Pour les anxiolytiques, la proposition est de passer la durée de prescription de douze à quatre semaines. Il lui semble difficile d'aller en-deçà. On peut envisager de réduire encore la durée de prescription maximale en cas de primo-prescription, même si sa mise en pratique semble difficile.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU rappelle que pour les hypnotiques, l'AMM prévoit seulement quelques jours de traitement. Est-il légitime d'indiquer quatre semaines pour les anxiolytiques et les hypnotiques ? Les conditionnements limités existent déjà pour certains hypnotiques, avec des boîtes de 7 et 14 comprimés.

Bien que la position visant à réduire la durée de prescription en-deçà de quatre semaines se justifie sur le plan clinique, Michel MALLARET estime qu'elle n'est pas réaliste pour le moment.

Nathalie RICHARD rappelle que réglementairement, l'ANSM ne peut pas imposer à un laboratoire de modifier le conditionnement et le nombre de comprimés par boîte.

Florent PERIN-DUREAU estime que l'idée de durées de prescription différenciées entre la prescription initiale et le renouvellement est séduisante mais ne peut pas être applicable pour le moment. Les évolutions réglementaires permettront d'envisager d'autres modifications. L'objectif est bien de mettre en place des outils simples, avec il est vrai des contraintes indéniables pour forcer le prescripteur à s'interroger sur le rapport bénéfique/risque des médicaments proposés aux patients. Il ne s'agit pas d'interdire au prescripteur de

renouveler l'ordonnance mais de lui imposer de revoir son patient au bout de quatre semaines afin de prévenir la dépendance et de vérifier si le traitement prescrit est adapté à sa situation.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU s'interroge sur la manière de réduire la durée de délivrance sans jouer sur le conditionnement. Cela implique-t-il un déconditionnement des boîtes par les pharmaciens ?

Florent PERIN-DUREAU explique que si la délivrance est restreinte à une semaine, les laboratoires devront aligner leur conditionnement sur cette durée.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU estime qu'il est difficile d'imaginer moins de quatre semaines de prescription, dans la mesure où la majorité des benzodiazépines anxiolytiques sont conditionnées par 28. La mesure n°2 sera difficile à négocier.

Dans l'hypothèse où la durée de délivrance serait réduite, Un évaluateur ANSM considère que certains laboratoires conciliants pourraient adapter leur conditionnement.

Fabrice OLIVET souligne le manque de réalisme de ce type de mesure. Il est aujourd'hui déjà difficile d'obtenir un rendez-vous avec son médecin. Le fait d'imposer au médecin de revoir son patient au bout de quatre semaines posera un problème d'embouteillage. Par ailleurs, la piste des psychothérapies est très intéressante mais insuffisamment explorée en France. En pratique, si elle n'est pas réalisée avec un médecin psychiatre agréé, le patient n'est pas remboursé. La « rupture » dont parlait Claude MAGNIN doit aller jusqu'au bout. Les patients doivent avoir la possibilité d'être remboursés, de trouver des praticiens... Enfin, il existe des situations dures de dépressions, de tendances suicidaires, de consommation alcoolique qui amènent les psychiatres à prescrire davantage.

Nicolas AUTHIER suggère de proposer un groupe de travail à la HAS sur une évolution de la prise en charge de ces patients vers des solutions psychothérapeutiques, car cette question ne relève plus de l'ANSM. Il signale que dans les assemblées et les rencontres scientifiques de psychiatrie ou d'addictologie, personne ne s'inquiète des benzodiazépines ! Ces mesures représenteront une véritable rupture mais seront également bénéfiques, car elles pourront provoquer une prise de conscience. Il reconnaît leur difficulté de mise en œuvre, mais estime qu'un médecin a le devoir d'évaluer la thérapeutique qu'il a prescrite. Les problèmes de conditionnement peuvent être résolus dans le cadre de l'instauration d'un traitement par le raisonnement à la boîte et non à la durée du traitement. En fonction de la posologie prescrite, le médecin adaptera le délai et la durée du prochain rendez-vous. Il conseille de bien préciser dans la formulation que ces quatre semaines sont une durée de prescription maximale et non automatique. La durée doit être adaptée au caractère aigu de la symptomatologie.

Florent PERIN-DUREAU confirme que l'ANSM n'interdit à aucun médecin de prescrire pour quelques jours. Il s'agit bien de proposer un cadre réglementaire clair.

Mireille BECCHIO assure que la jeune génération des généralistes a été formée pour prescrire peu de benzodiazépines. Elle est personnellement enchantée de ces mesures. Certains pharmaciens acceptent de conserver les boîtes, notamment dans le cas de sevrage alcoolique. Les boîtes en petit conditionnement conviendraient à un certain nombre de médecins.

- *Homogénéisation et limitation des conditionnements correspondant à une semaine de traitement à la posologie habituelle par boîte ?*

Michel MALLARET considère que la quantité de comprimés contenus dans une boîte peut amener les patients à se servir à volonté voire faciliter les intoxications médicamenteuses volontaires. Les déconditionnements sont difficiles à envisager en France mais le nombre de comprimés par boîte doit diminuer et ils ne doivent pas être présentés en vrac. La diminution du nombre de comprimés permettrait également de prévenir la dépendance à posologie normale et la transmission des habitudes de consommation au sein des familles.

Claude MAGNIN indique qu'en pratique, il a l'habitude de prescrire des délivrances à la semaine, conduisant à un déconditionnement des boîtes. Avec des pratiques professionnelles adaptées aux situations, il est tout à fait possible de gérer des prescriptions réduites avec l'accord du pharmacien.

Ahmed SALMI reconnaît que ce déconditionnement est envisageable pour quelques patients, mais pas pour la fréquentation habituelle d'une officine. Cette pratique peut être intéressante à condition d'appliquer le système anglo-saxons de déconditionnement.

Michel MALLARET estime qu'il est possible de proposer qu'une boîte corresponde à une semaine de traitement. Pour une prescription de quatre semaines, le fait d'avoir quatre boîtes au lieu d'une a un effet tant sur le plan symbolique que clinique car dans les cas d'intoxication médicamenteuse, les personnes prennent généralement une boîte.

Nicolas AUTHIER considère que cette mesure est plus drastique que celle qu'il a proposée. Dans le Vidal, le Xanax® est prescrit à une posologie de 0,75 à 1 mg par jour en trois prises chez l'adulte. La posologie moyenne est de 1 à 2 mg par jour, soit 2 à 4 comprimés de 0,5 mg ou 4 à 8 comprimés de 0,25 mg. Comment déterminera-t-on un conditionnement correspondant à la semaine de traitement ? Les patients en état d'anxiété majeure auront tout consommé en deux jours, et il sera alors difficile de les recevoir dans un délai si court.

Florent PERIN-DUREAU précise que si la prescription correspond sur une semaine non pas à la posologie habituelle mais à une posologie plus élevée, le patient pourra se voir attribuer deux boîtes pour une semaine de traitement. Le raisonnement ne porte pas encore sur la boîte.

Michel MALLARET considère que l'ANSM définira le conditionnement correspondant à une semaine de traitement, avec l'objectif d'une diminution du nombre de comprimés dans une boîte. Le patient pourra disposer de plusieurs boîtes pour la durée de la prescription (4 semaines). Cette mesure devrait diminuer la consommation et amoindrir la gravité des intoxications.

Nicolas AUTHIER doute que le fait d'avoir 4 boîtes de 10 plutôt qu'une boîte de 40 comprimés réduise le risque de surdosage à termes.

Florent PERIN-DUREAU assure que cela réduirait le nombre de boîtes entamées et l'utilisation des comprimés résiduels, notamment par les adolescents et les jeunes adultes. Les trois premières questions posées à la Commission sont très réglementaires. La dernière nécessite une discussion plus qualitative avec les laboratoires. Sortir d'une consultation avec une prescription de 6 boîtes pour deux semaines de traitement a un impact psychologique différent de celui d'une délivrance d'une boîte contenant 80 comprimés. Les malades nécessitant une posologie importante pourront avoir un nombre de boîtes délivrées plus élevés.

Michel MALLARET rappelle que la diminution du nombre de comprimés dans les boîtes de Rohypnol® a permis de montrer aux patients et aux médecins que ce traitement n'était pas anodin.

Claude MAGNIN mentionne l'existence d'un forfait non remboursé par boîte, qui doit être pris en compte dans le raisonnement lié à la multiplication des boîtes.

Florent PERIN-DUREAU confirme que l'ANSM a pris en compte le forfait de 0,5 euro par boîte et le fait que cette évolution serait un facteur pénalisant pour les personnes les plus modestes, qui sont les plus sujettes à avoir une utilisation prolongée des benzodiazépines, associée à des risques significatifs, qui dépassent largement le bénéfice potentiel attendu après épuisement de l'effet sur un traitement à long terme.

Michel MALLARET confirme que la préoccupation sanitaire dépasse la préoccupation économique, dans la mesure où ces médicaments sont peu onéreux. Ces mesures seront par contre coûteuses en économie de la santé car elles augmenteront le nombre de consultations médicales.

- *Extension à l'ensemble des benzodiazépines de la prescription sur ordonnance sécurisée ?*

Mireille BECCHIO salue cette mesure, qui responsabilisera les médecins sur le fait que les benzodiazépines ne sont pas des médicaments banaux.

Nicolas AUTHIER ajoute qu'elle permettra peut-être de limiter le nombre d'ordonnances falsifiées. Le zolpidem est en effet la première molécule concernée par les ordonnances falsifiées en France (24 %), suivi de l'alprazolam (8 %).

- *Restriction pour l'ensemble des benzodiazépines de la durée de délivrance à 1 versus 2 versus 4 semaines ?*

Michel MALLARET indique que cette mesure concerne les pharmaciens et s'interroge sur la restriction accrue de la délivrance. La Commission considère-t-elle qu'il est nécessaire de restreindre la délivrance à moins de quatre semaines, en harmonisant la durée pour les hypnotiques et les anxiolytiques ?

Mireille BECCHIO suppose que cette restriction obligerait le patient à se rendre chaque semaine chez le pharmacien, avec lequel il peut discuter. C'est ce qu'elle-même a essayé d'instaurer avec les pharmaciens. Il s'agit d'une délégation de tâches des médecins, moins accessibles, vers les pharmaciens.

Michel MALLARET estime que cette piste consistant à voir le pharmacien plus souvent est intéressante, notamment pour la prévention d'intoxication médicamenteuse volontaire lors de la primo-prescription.

Ahmed SALMI estime que cette démarche pourrait convenir à certains types de patients, mais que sa généralisation semble difficile à mettre en place au niveau de l'officine. Il serait peut-être nécessaire d'harmoniser la durée de prescription avec celle de la délivrance pour clarifier la situation dans l'esprit des patients. Si ces mesures ne portent pas leurs fruits, il sera possible d'en envisager par la suite de plus restrictives.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU estime que cette évolution ne sera possible que si les conditionnements sont adaptés.

Florent PERIN-DUREAU assure que la mise en place des mesures obéit à un calendrier pragmatique. La question posée à la Commission porte bien sur la délivrance par le pharmacien entre deux visites chez le médecin. Le patient doit-il aller chercher son traitement chaque semaine, faire une visite intermédiaire à la pharmacie pendant son mois de traitement ou peut-il récupérer son traitement en une fois ?

Bruno MEGARBANE confirme que les benzodiazépines sont la première cause d'intoxication en France. Le pourcentage de décès par intoxication aux benzodiazépines est heureusement extrêmement bas. Le risque d'intoxication est proportionnel à la disponibilité du médicament, comme le prouvent les exemples de la nivaquine en France ou du paracétamol dans les pays anglo-saxons. Le seuil psychologique de la boîte est important pour les personnes qui cherchent à s'intoxiquer volontairement. Il s'interroge sur les cibles de personnes visées par ces mesures. Ainsi, le fait de restreindre la capacité de renouvellement à un patient psychiatrique peut poser problème. A l'inverse, certaines personnes qui peuvent renoncer à certains traitements difficiles à obtenir ou trop onéreux, ou parce qu'elles n'ont pas la possibilité de voir leurs médecins traitants, se présentent aux urgences dans des contextes de sevrage ou de crises convulsives. Enfin, il est dangereux de limiter le traitement lorsque les benzodiazépines sont prescrites pour les crises convulsives épileptiques.

Florent PERIN-DUREAU répond que les antiépileptiques (Rivotril®, Valium®, Urbanyl®...) sont considérés à part. Dans la mesure où il peut s'agir de prescriptions à vie, si une prescription supérieure à quatre semaines est possible, un risque de mauvais report est envisageable et pourrait poser la question d'une éventuelle restriction de la prescription initiale de ces molécules aux neurologues. Aujourd'hui, les traitements de benzodiazépines sont proposés en énième ligne aux patients épileptiques. Les antiépileptiques ne sont pas concernés par ces mesures. Suite à la publication du rapport de la Commission, il est probable que des demandes sur une utilisation à la frange des AMM officielles des benzodiazépines sur les patients psychiatriques au long cours apparaîtront. Autant il lui semble qu'un grand nombre de patients souffrent d'une mauvaise prescription de benzodiazépines au long cours, autant une minorité de patients souffrant de pathologies psychiatriques lourdes en a besoin. La gestion de ces populations, quantitativement restreintes, sera abordée à l'occasion d'une prochaine commission d'ici la fin de l'année.

Bruno MEGARBANE indique que la plupart des patients arrivant avec des intoxications aiguës sont sous benzodiazépines depuis plusieurs mois et prescrits par des psychiatres. Un certain nombre d'entre eux puisent souvent dans leurs stocks de médicaments issus des traitements antérieurs.

Michel MALLARET confirme que le traitement des épileptiques aux benzodiazépines est aujourd'hui en énième ligne et est très ponctuel, du fait de l'estompement de l'effet antiépileptique sur une longue durée. En cas de dérapage sur ces médicaments, une prescription par un spécialiste sera nécessaire.

Claude MAGNIN estime qu'il est difficile d'apporter une réponse simple à la question posée, qui relève des bonnes pratiques. Ces dernières résultent d'une alliance thérapeutique entre le médecin et le pharmacien. Il

semble nécessaire de donner la possibilité aux pharmaciens de déconditionner les boîtes, peut-être en l'indiquant sur l'ordonnance.

Florent PERIN-DUREAU considère que cette proposition ne relève pas du champ immédiat de la Commission. La Commission peut tout à fait répondre que cette question est prématurée et proposer de rester sur une durée de délivrance de quatre semaines, alignée sur celle de la prescription. Un point sera de nouveau fait en 2014 sur l'effet des premières mesures.

Nathalie RICHARD ajoute que le plan de communication accompagnant les modifications pourra préconiser certaines pratiques qui ne seront pas réglementairement obligatoires. Elle précise également qu'une concertation avec les professionnels de santé est prévue.

Michel MALLARET confirme que ce communiqué pourrait recommander aux médecins, dans certains cas particuliers, une délivrance à la boîte, dans le cadre de la prévention de la dépendance et de l'intoxication.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend les avis suivants concernant les mesures proposées pour réduire la surconsommation et le mésusage des benzodiazépines :

- *1/ durée de Prescription maximale : Etes-vous favorables à l'extension à l'ensemble des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques d'une durée de prescription maximale restreinte à 4 semaines ?*

Les membres de la Commission des stupéfiants et psychotropes sont favorables, avec 9 voix pour et 1 abstention, à la proposition d'appliquer une durée maximale de prescription de 4 semaines à l'ensemble des benzodiazépines (à l'exclusion des benzodiazépines à visée antiépileptique ; sont donc concernées les benzodiazépines à visée anxiolytique ou hypnotique).

- *2/ prescription sur ordonnance sécurisée : Etes-vous favorables à l'extension à l'ensemble des benzodiazépines de la prescription sur ordonnance sécurisée ?*

Les membres de la Commission des stupéfiants et psychotropes sont favorables, avec 9 voix pour et 1 abstention, à la proposition de prescription sur ordonnance sécurisée de l'ensemble des benzodiazépines.

- *3/ conditionnements des benzodiazépines : Etes-vous favorables à l'homogénéisation et à la limitation des conditionnements correspondant à une semaine de traitement à la posologie habituelle par boîte*

Les membres de la Commission des stupéfiants et psychotropes sont favorables à l'unanimité à la proposition d'homogénéisation et de limitation des conditionnements des benzodiazépines afin qu'ils correspondent à une semaine de traitement à la posologie habituelle.

- *4/ durée de Délivrance maximale : Etes-vous favorables à la restriction pour l'ensemble des benzodiazépines de la durée de délivrance à 1 versus 2 versus 4 semaines ?*

Les membres de la Commission des stupéfiants et psychotropes, à l'unanimité, n'ont pas retenu la proposition de restriction de la durée maximale de délivrance des benzodiazépines à 1 semaine, ni à 2 semaines ; la durée maximale de délivrance est donc alignée avec la durée maximale de prescription, à savoir 4 semaines.

Michel MALLARET remercie la Commission et invite l'ANSM à réaliser une communication adaptée, tant pour la prescription que pour la délivrance.

Nathalie RICHARD rappelle la confidentialité du rapport et des résultats du vote.

4. Questions diverses (Informations)

Suite à la publication de la recommandation de la Commission sur les génériques du Subutex®, Fabrice OLIVET indique avoir été contacté par un médecin consultant pour Merck, qui s'est appuyé sur le verbatim de la réunion qui ne reprend pas l'ensemble des propos énoncés en séance. Il a souhaité que Fabrice OLIVET lui précise certains de ses propos, notamment ceux mettant en cause les effets du générique lorsqu'il était détourné. Fabrice OLIVET l'a rencontré et a tenu à informer la commission de sa démarche, en l'associant par

la suite à l'affaire judiciaire qui oppose Merck et Arrow générique. Le fait que le verbatim ne soit pas *in extenso* peut prêter à confusion. Ensuite, il s'interroge sur le *modus vivendi* à adopter face à de telles sollicitations.

David MORELLE précise qu'il ne s'agit pas d'un verbatim mais d'un compte rendu synthétique qui est communiqué en amont de sa publication aux membres de la Commission afin qu'ils le relisent avec la plus grande attention. Un verbatim présente également des inconvénients, notamment de reprendre des erreurs indiquées en séance et de manquer de lisibilité. La loi exige par ailleurs un compte rendu mais non un verbatim. La plus grande vigilance est nécessaire sur le contenu de ce qui est transmis. Il rappelle la procédure d'élaboration du compte rendu. Un prestataire prend les notes et envoie une première version du compte rendu à l'ANSM, qui réécoute l'enregistrement et modifie le texte. Celui-ci circule ensuite en interne auprès des personnes qui ont présenté le dossier puis est communiqué au Président avant transmission aux membres de la Commission. Le document final doit donc être de bonne qualité.

Ensuite, il invite les membres de la Commission qui seraient sollicités au sujet du compte rendu de la Commission à contacter dans un premier temps l'ANSM afin de s'accorder sur la démarche à suivre. L'ANSM dispose d'un service de presse et de personnes qui ont bien suivi le dossier.

Nicolas AUTHIER invite l'ANSM à réduire le délai de transmission du compte rendu afin de permettre aux membres de la Commission de se souvenir des propos qu'ils ont tenus.

David MORELLE confirme que tout est mis en œuvre pour transmettre le compte rendu plus rapidement. Ce délai tient du nombre de réunions organisées par ailleurs et du délai de relecture.

Joëlle MICALLEF demande si les experts extérieurs qui interviennent sont destinataires du compte rendu. Elle demande si Reynald LÉBOISSELIER, qui a collaboré au dossier d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cannabinoïdes de synthèse sera intégré dans la boucle de relecture.

David MORELLE répond que les experts sont destinataires uniquement de l'extrait qui les concerne. A priori, Reynald LÉBOISSELIER ne sera pas destinataire du compte rendu, n'ayant pas participé à la séance. Des échanges peuvent toutefois avoir lieu avec lui.

Nicolas AUTHIER demande comment se fait le choix d'inviter ou non l'expert.

Nathalie RICHARD mentionne la volonté d'une homogénéisation du mode de fonctionnement des Commissions, qui se dirige vers une présentation des dossiers par des évaluateurs internes, même s'ils sont préparés avec les experts.

David MORELLE ajoute que le niveau de technicité du dossier peut amener l'ANSM à faire appel à des experts pour le présenter. Les membres de la Commission et le Président peuvent également suggérer d'inviter des experts. Certaines associations de patients ont déjà été invitées. La contrainte absolue est que les intervenants présentent les dossiers, répondent aux questions mais en aucun cas ne participent à la délibération. Cette démarche peut être frustrante pour les intervenants extérieurs.

Joëlle MICALLEF, en tant que Présidente de l'association des CEIP, se fait le relai de cette frustration. Les experts sont sollicités pour monter un dossier sur des sujets qu'ils suivent historiquement, et il est difficile de retranscrire tous leurs savoirs et leurs expériences sur le papier. Elle regrette l'absence de Reynald LÉBOISSELIER lors de la présentation de ce dossier.

Florent PERIN-DUREAU considère que les faire venir et ne pas leur permettre ensuite de participer à la discussion peut également être très frustrant. Par ailleurs, sur les dossiers faisant appel à l'expertise des CEIP, des CRPV ou à d'autres, la Direction générale et la stratégie ont souhaité que le travail d'homogénéisation de la présentation revienne à l'ANSM afin d'avoir des éléments communs aux quatre Directions.

Nathalie RICHARD ajoute qu'en amont de la Commission, les dossiers sont préparés en Comité technique des CEIP et des CRPV avec une présentation complète des experts.

David MORELLE informe la Commission que le dossier de la RTU du Baclofène® sera examiné par Commission d'évaluation initiale le 4 juillet.

En l'absence de questions diverses, la séance est close à 16 heures 50.

La prochaine séance de la Commission se tiendra le 19 septembre 2013.

Le président de la Commission des stupéfiants et psychotropes

Michel MALLARET