

## Comité scientifique permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions » N°11

### Séance du 07 avril 2022

#### Ordre du jour

	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour de la séance	Pour adoption
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 3 février 2022	Pour adoption
1.3	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
1.4	Retour d'information sur l'expérimentation du cannabis à usage médical	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Zopiclone - Demande du laboratoire Sanofi-Aventis France pour modifier les conditions de prescription et de délivrance (prescription sur ordonnance sécurisée)	Pour avis
2.2	Données d'addictovigilance sur la doxylamine (1er juillet 2012 au 30 juin 2021)	Pour discussion
2.3	Données d'addictovigilance sur le baclofène (17 mars 2014 au 30 juin 2021)	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Points divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visio confé rence	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
ALARCON Frédérique	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUTHIER Nicolas	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE HARO Luc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELILE Jean Michel	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOREAU Cédric	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Membre titulaire (asso. patients)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLIVET Fabrice	Membre titulaire (asso. patients)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEHEUL Sylvie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DJEZZAR Samira	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FOUILHE SAM-LAI Nathalie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICALLEF-ROLL Joëlle	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts invités</b>				
BATISSE Anne	CEIP-A (rapporteur doxylamine)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REVOL Bruno	CEIP-A (rapporteur baclofène)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres invités</b>				
CHEVALLIER Cécile	CEIP-A (relecteur doxylamine)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LIBERT Frédéric	CEIP-A (relecteur zopiclone)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOURNEBIZE Juliana	CEIP-A (relecteur baclofène)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ANSM****DIRECTION DE LA SURVEILLANCE**

MOUNIER Céline	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Astrid	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2**

DE KERVASDOUE Camille	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

---

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour de la séance

L'ordre du jour a été adopté.

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 3 février 2022

Il est précisé que les compte-rendus seront dorénavant plus synthétiques. Lors des discussions, les noms des intervenants ne sont plus précisés, sauf demande expresse du membre ou de l'intervenant, notamment lors d'avis divergents.

Suite à des modifications mineures du compte-rendu, l'adoption de la version finale se fera par mail.  
*Note post-réunion* : le compte-rendu du CSP PSA du 3 février 2022 a été adopté le 13 avril 2022, 18h, par voie électronique (10 POUR, 13 ABSTENTIONS, 0 CONTRE).

### 1.3. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, il est précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

### 1.4. Retour d'information sur l'expérimentation du cannabis à usage médical

Le sujet est présenté par Nathalie RICHARD, directrice du projet.  
L'expérimentation de l'usage médical du cannabis a débuté le 26 mars 2021. Ce mois-ci, à l'occasion de la date anniversaire du début de l'expérimentation, plusieurs mises à jour ont été publiées sur le site de l'ANSM.

A ce jour, 1520 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation.

Au 20 mars, 1449 patients avaient été inclus, avec 1035 patients encore suivis. Un certain nombre de patients ont quitté l'expérimentation, suite à des effets indésirables, par inefficacité du traitement, ou en raison de décès lié à la pathologie des patients.

L'indication la plus représentée est « douleurs neuropathiques réfractaires » (484 patients) qui représente près de la moitié des patients inclus, suivie par la spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (175 patients), puis certaines formes d'épilepsies pharmacorésistantes, les situations palliatives, les symptômes rebelles en oncologie. L'indication la moins représentée est la spasticité douloureuse des autres pathologies du système nerveux central.

La liste des centres de référence volontaires validés a augmenté de 204 à 287 structures, notamment hospitalières. La liste actualisée des structures de référence est mise en ligne sur le site internet de l'ANSM.

*Fabrice Olivet arrive en séance.*

Sur les professionnels de santé formés : 552 médecins de structures de référence hospitalières sont inscrits et 451 formés, c'est-à-dire qu'ils ont validé la formation de l'ANSM leur permettant d'intégrer l'expérimentation. 521 pharmaciens d'officine sont formés et 56 % des patients ont désigné une pharmacie d'officine, montrant l'implication importante des pharmaciens dans l'expérimentation. La délivrance des médicaments à base de cannabis se fait encore essentiellement par les pharmacies à

usage intérieur des établissements de santé. Peu de médecins généralistes participent à l'expérimentation : seuls 20 % des patients ont désigné un médecin généraliste ou libéral. Les CEIP-A et CRPV participent également au recueil et au suivi des effets indésirables liés à l'expérimentation et ont été formés à ce titre.

Les tendances de prescription des médicaments évoluent une diminution des utilisations de médicaments à base d'huile avec CBD dominant avec un switch vers les médicaments THC/CBD équilibrés. On note également des initiations avec des médicaments à base de THC seul.

Le premier CSP mixte Pharmacovigilance (PV) et Addictovigilance (AV) a eu lieu le 29 mars 2022. Le premier rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance préparé par les CRPV et CEIP-A rapporteurs y a été présenté. Ce rapport va faire partie des éléments d'évaluation de l'expérimentation du ministère de la Santé.

Concernant la création d'une filière française de production de cannabis médical, le 17 février 2022, un [décret](#) (en Conseil d'Etat) (n°2022-194) a autorisé sa culture en France

Deux textes vont compléter le dispositif :

- un arrêté interministériel (Agriculture, Douanes, Intérieur et Santé) fixant les modalités techniques de détention, de culture, d'importation, d'exportation, de transport ainsi que de stockage de la plante de cannabis à des fins médicales ;
- un autre arrêté du ministre chargé de la Santé fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisées pendant l'expérimentation, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés a également été présenté.

L'ANSM travaille ainsi à définir les spécifications attendues pour les médicaments à base de cannabis qui seront produits par la future filière de production française. Ainsi, un Comité scientifique temporaire (CST) intitulé « Culture en France du cannabis à usage médical – spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament » a été créé. Les premières réunions du CST ont eu lieu le 18 février et 23 mars 2022.

Un appel à contributions écrites a été publié sur le site de l'ANSM concernant les potentiels futurs opérateurs français afin qu'ils apportent leurs contributions pour définir les spécifications et les éléments techniques de l'arrêté. La date limite de réponse est fixée au 20 avril 2022. Ces éléments seront présentés lors de la troisième réunion du CST qui aura lieu le 4 mai 2022.

Le CST rendra un avis consultatif à la Directrice générale de l'ANSM qui adressera une proposition d'arrêté au ministre chargé de la Santé concernant les spécifications de ces médicaments.

Plus d'informations sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>

## Dossiers

### 1/ Nom du dossier : Zopiclone

Numéro/type/nom du dossier	Zopiclone - Demande du laboratoire pour modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) : prescription sur ordonnance sécurisée
Laboratoire(s)	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Direction produit concernée	DMM2/SURV
Expert(s)	CEIP-A Nantes

### Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Nantes, rapporteur de l'enquête d'addictovigilance sur la zopiclone.

En juillet 2019, le laboratoire SANOFI-AVENTIS a sollicité l'ANSM, et demandé un renforcement des mesures de réduction des risques afin de limiter les risques d'abus et de dépendance de la zopiclone. Cette demande était motivée par :

- le fait que des modifications des résumés des caractéristiques du produit aient déjà été appliquées concernant l'abus et la dépendance et notamment l'indication « traitement à court terme de l'insomnie occasionnelle ou transitoire » et l'ajout d'une mention sur le risque d'abus et de dépendance (que le laboratoire jugeait insuffisantes) ;
- la réévaluation par le laboratoire des données concernant l'abus et la dépendance de la zopiclone suite au changement de la réglementation des conditions de prescription du zolpidem (obligation de prescription sur une ordonnance sécurisée) ;
- le fait qu'une étude française mettait en évidence un report partiel des ventes de zolpidem vers la zopiclone.

Après évaluation des premières données transmises par le laboratoire, il apparaissait que :

- la période couverte par le rapport s'arrêtait au 31 août 2017. Il était nécessaire de le compléter avec des données plus récentes ;
- les données fournies dans le rapport, issues de sa base de pharmacovigilance, n'étaient pas suffisamment contributives en l'état pour étayer la demande ;
- une revue de la littérature avait été réalisée mais les critères de recherche et de sélection des articles n'avaient cependant pas été précisés ;
- il aurait été également nécessaire de fournir des données épidémiologiques comparatives d'addictovigilance entre la zopiclone et le zolpidem et de produire les mêmes données que pour le zolpidem *a minima*.

L'ANSM a transmis en juin 2020 ces conclusions au laboratoire et a demandé que soit versée au dossier la réponse aux trois points suivants :

Point 1 : une analyse intégrant les données rapportées jusqu'au 31 décembre 2019 en s'attachant pour les cas français :

- à caractériser les cas d'abus, de dépendance et d'usages détournés rapportés ;
- à consolider l'analyse des cas de décès, en précisant notamment s'il s'agit de cas de polyconsommation (en précisant le cas échéant quelles autres substances ont été consommées) ;
- de fournir une analyse détaillée des fiches CIOMS<sup>1</sup>.

Point 2 : une actualisation de la revue de la littérature, en précisant les critères de recherche et de sélection qui ont été retenus.

Point 3 : des données épidémiologiques d'addictovigilance comparatives avec celles du zolpidem.

L'analyse des données complémentaires fournies par le laboratoire soulignait :

<sup>1</sup> Council for International Organizations of Medical Sciences (formulaire de déclaration des effets indésirables)

Concernant le point 1, l'analyse des cas par le laboratoire a mis en évidence que les caractéristiques des cas rapportés dans la réponse étaient conformes à celles retrouvées dans l'enquête nationale d'addictovigilance et correspondaient aux caractéristiques générales des sujets dépendants aux benzodiazépines. On retrouvait très peu de détournements de la voie d'administration et d'effets recherchés autres qu'hypnotique et des doses relativement peu élevées.

D'un point de vue quantitatif en France, il est à noter notamment l'intégration des cas d'EudraVigilance depuis 2019 et l'obligation de saisie des cas graves d'addictovigilance dans la BNPV depuis 2016.

Concernant le point 2, l'analyse de la littérature a mis en évidence :

- le report en France d'une partie des prescriptions de zolpidem vers la zopiclone ;
- la présence des *Z-drugs* parmi les psychotropes retrouvés dans les intoxications, en usage récréatif, dans les décès, etc. ainsi que le mésusage global des BZD et *Z-drugs* dans les différents pays ;
- deux études comparant la zopiclone et le zolpidem en utilisant la même méthodologie : l'étude dans la base de données EudraVigilance et l'étude française des ordonnances falsifiées (OSIAP<sup>2</sup>). Ces deux études concluaient à des indicateurs d'abus et de détournement supérieurs pour le zolpidem. Néanmoins, les overdoses étaient plus fréquentes avec la zopiclone qui semblait aussi être plus retrouvée dans les intoxications dans les études citées. Ces données sur la létalité devaient être approfondies compte tenu des limites des études présentées.

Concernant le point 3 :

Dans les « données épidémiologiques » demandées, il était attendu du laboratoire des données concernant le zolpidem *a minima* en parallèle avec celles concernant la zopiclone. Ceci aurait permis de comparer les tendances. L'analyse des cas d'overdoses et des décès aurait pu permettre de comparer des données de toxicité.

Une comparaison des données d'addictovigilance comparant la zopiclone au zolpidem avait été demandée par l'ANSM, afin de justifier l'alignement des CPD des deux substances. En réponse à cette demande, SANOFI-AVENTIS a seulement repris les conclusions de publications analysées dans la revue de la littérature, et n'a pas fourni de revue des cas de pharmacovigilance pour le zolpidem qui auraient été issus de sa base interne de pharmacovigilance.

### Conclusion du rapporteur

Le rapporteur indique ne pas avoir d'arguments en faveur de l'alignement des conditions de prescription et de délivrance de la zopiclone sur celles du zolpidem.

En revanche, l'enquête d'addictovigilance doit être poursuivie en continuant d'exploiter les données de comparaison des *Z-drugs*.

### Discussion

Les membres trouvent surprenant que le laboratoire SANOFI-AVENTIS ait souhaité une telle restriction des conditions de prescription et de délivrance de leurs spécialités IMOVANE\* (zopiclone).

Parmi les cas rapportés aux centres antipoison, la zopiclone n'est pas plus impliquée que d'autres benzodiazépines. Les données d'addictovigilance qui montraient un abus et un détournement importants avec le zolpidem et avaient justifié sa prescription obligatoire sur ordonnance sécurisée, ne sont pas présentes pour la zopiclone.

Un plan d'actions sur le bon usage des benzodiazépines a été mis en place, en lien avec la HAS, l'Assurance maladie et l'ANSM. Il est en cours d'actualisation.

Il est discuté de la pertinence d'une diminution de la taille des conditionnements et limiter ce qui reste au domicile des patients. Une autre alternative serait d'intervenir sur le remboursement de certaines boîtes.

## Conclusions du CSP

---

### Question posée :

Considérant les éléments suivants concernant la zopiclone :

- Les données du laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE et les données d'addictovigilance

---

<sup>2</sup> Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

- Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) actuelles : Liste I. La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.

### Les conditions de prescription et de délivrance de la zopiclone doivent elles évoluer ?

Votes	
Nombre de votants	17
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	17 <sup>3</sup>
Nombre d'abstention	0
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Au vu des données présentées, les membres du CSP ne sont pas favorables à un alignement des conditions de prescription de la zopiclone avec celles du zolpidem. En revanche, l'enquête d'addictovigilance devra être mise à jour concernant la zopiclone et le zolpidem.

## 2/ Nom du dossier : Doxylamine

Numéro/type/nom du dossier	Données d'addictovigilance sur la doxylamine (1 <sup>er</sup> juillet 2012 au 30 juin 2021)
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DMM2/SURV
Expert(s)	CEIP-A Paris

### Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Paris, rapporteur de l'enquête d'addictovigilance sur la doxylamine.

Les spécialités renfermant de la doxylamine et disponibles en vente libre sont DONORMYL\*, NOCTYL\*, LIDENE\*, leurs génériques et DOLIRHUMEPRO\*. En revanche, la spécialité CARIBAN\*, ayant pour indication le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse, qui ne répondent pas au traitement classique, est soumise à prescription médicale obligatoire et n'est pas remboursable.

Sur la période allant de janvier 2012 à juin 2021, les données analysées par le réseau des CEIP-A rapportent 355 signaux issus à la fois des laboratoires pharmaceutiques, de la BNPV et des enquêtes DRAMES<sup>4</sup>, OPPIDUM<sup>5</sup>, OSIAP<sup>6</sup> et SC<sup>7</sup>.

<sup>3</sup> Amélie DAVELUY, Valérie GIBAJA, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Joëlle MICALLEF-ROLL, Caroline VICTORRI-VIGNEAU ont émis un avis défavorable pour la zopiclone seule. En revanche, ces membres seraient favorables à une réflexion globale des CPD de l'ensemble de la classe des benzodiazépines.

<sup>4</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>5</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>6</sup> Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

<sup>7</sup> Soumission Chimique



Les données de vente montrent une tendance à la diminution sur les dernières années, toutes spécialités confondues.

Les données des laboratoires rapportent 75 cas dont 25 cas d'usage simple (conforme à l'indication et à la posologie) mais prolongé (>5 jours), 18 cas de dépendance, 3 cas d'abus, 1 cas de mésusage.

Parmi les 190 notifications d'addictovigilance, 97 cas de dépendance, 58 cas d'usage simple mais prolongé, 15 cas de mésusage et 5 cas d'abus sont rapportés. Les femmes représentent 67 % des cas. L'âge médian est de 50 ans. Des notifications sont retrouvées chez 5 mineurs.

Le nombre de notifications a été multiplié par 7 entre 2012 et 2021.

La doxylamine est la seule substance consommée dans 60 % des cas. Dans les autres cas, elle est associée à 86 % à des médicaments (notamment benzodiazépines, codéine, tramadol et/ou anti-H1), et 14 % à des substances non médicamenteuses (notamment psychostimulantes).

Les cas d'intoxications médicamenteuses volontaires sont également rapportés avec 15 cas issus du réseau d'addictovigilance.

Neuf décès sont retrouvés sur la période : quatre dans les enquêtes DRAMES (en 2012, 2013, 2018 et 2021), toujours en association avec au moins une autre substance et cinq parmi les notifications, hors DRAMES.

Le signal sur l'usage criminel de la doxylamine est toujours présent, notamment dans l'enquête Soumission Chimique (SC). Son usage est cependant fluctuant dans le temps.

Au total, la part des cas de troubles de l'utilisation d'une substance (TUS) est en augmentation sur cette deuxième période d'étude (de N=29 dans la précédente enquête entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 30 juin 2012 à N=97 entre le 1<sup>er</sup> juillet 2012 et le 30 juin 2021). L'ensemble des signaux (dépendance, abus, mésusage, vulnérabilité chimique) soulève la question du bon usage des médicaments sur prescription facultative.

Certaines données de la littérature précisent que la doxylamine peut augmenter le risque d'insuffisance hépatique et rénale, d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables notamment anticholinergiques. Ces risques sont majorés chez les personnes âgées (Abraham et al. 2017). Par ailleurs, la doxylamine est recommandée dans le traitement de l'insomnie du dernier tiers de la nuit et dans ce cadre, une meilleure information du pharmacien sur l'usage de la doxylamine serait bénéfique pour le patient (Dupuis et Vaugeois 2020).

Une surveillance de la femme enceinte traitée par doxylamine avec une évaluation du bon usage par le médecin doit être mise en place pour éviter un TUS<sup>8</sup> pendant la grossesse.

### Conclusion du rapporteur

Le rapporteur propose une campagne d'information auprès de la population générale afin de sensibiliser les usagers sur les risques et promouvoir le bon usage de la doxylamine.

Une campagne genrée permettrait par ailleurs de s'adresser plus spécifiquement aux femmes qui sont plus touchées et ce à tous les âges (étudiantes comme personnes âgées).

La conduite dopante chez les étudiants, le mésusage des médicaments à visée récréative, l'usage prolongé chez les personnes âgées seraient autant de sujets à développer dans cette campagne.

La lutte contre la banalisation du médicament, notamment celle des médicaments sur prescription médicale facultative est à mettre à l'ordre du jour, *a fortiori* en cette période de crise sanitaire COVID.

Un rappel sur l'importance de la sécurisation de l'armoire à pharmacie familiale semble également nécessaire.

### Discussion

Il n'est pas remonté de problématiques notables d'utilisation de la spécialité CARIBAN\* chez la femme enceinte. Il est rappelé que cette spécialité est sur prescription médicale obligatoire et reste à ce jour non remboursée.

Le rapport bénéfice/risque favorable de la doxylamine n'est pas remis en cause à ce stade.

Une réflexion globale est discutée sur l'intérêt de la doxylamine en vente libre, avec ses nombreux effets anticholinergiques connus, notamment chez les personnes âgées, les risques de somnolence, avec des conséquences, notamment sur la conduite automobile et les risques d'abus.

<sup>8</sup> Troubles de l'utilisation de substances

Une communication sur son bon usage pourrait être réalisée, en particulier vers les pharmaciens dans la mesure où la plupart des médicaments contenant de la doxylamine ne sont pas soumis à prescription médicale obligatoire : le pharmacien est alors un acteur essentiel pour diffuser les messages de bon usage, directement au patient. Un focus spécifique chez la femme enceinte avec le CARIBAN\* pourrait être ajouté.

Un rappel sur la sécurisation et la disponibilité des médicaments de l'armoire à pharmacie familiale semble également nécessaire, de même que de le tenir hors de la portée des enfants.

De nombreux antihistaminiques sont en vente libre, une réflexion pourrait être mise en place mais pour l'ensemble de cette classe.

Dans les cas de soumission chimique, le dosage de la doxylamine n'est pas prévu dans les recherches toxicologiques en routine. Peut-être faudrait-il le rajouter.

D'un point de vue toxicovigilance, la doxylamine présente surtout un risque indirect avec les hallucinations rapportées.

Une consommation associée de tramadol est mentionnée dans cette enquête. Les patients douloureux rapportent des problèmes d'endormissement et sont susceptibles de « surconsommer » de la doxylamine, accessible sans ordonnance.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Dans la mesure où la plupart des médicaments à base de doxylamine sont en prescription médicale facultative, le CSP propose que soit réalisée une communication destinée aux pharmaciens d'officine, en lien avec le Conseil national de l'ordre des pharmaciens, aux sages-femmes avec l'ordre des sages-femmes, afin de rappeler les risques liés au mauvais usage à la doxylamine et promouvoir ainsi son bon usage. Une information grand public pourrait également être diffusée.

### 3/ Nom du dossier : Baclofène

Numéro/type/nom du dossier	Données d'addictovigilance sur le baclofène (17 mars 2014 au 30 juin 2021)
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DMM2/SURV
Expert(s)	CEIP-A Grenoble

### Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Grenoble, rapporteur de l'enquête d'addictovigilance sur le baclofène (voie orale).

Les spécialités renfermant du baclofène sont BACLOCUR\*, LIORESAL\* et les génériques, uniquement disponibles sur ordonnance (Liste I).

Le baclofène est indiqué chez l'adulte 1/ comme traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) ou d'origine cérébrale ou 2/ pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes) uniquement pour BACLOCUR\* et BACLOFENE ZENTIVA\*.

L'analyse des cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné, de surdosage et de syndrome de sevrage rapportés en France du 17/03/2014 (date d'octroi de la RTU<sup>9</sup> du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants) au 30/06/2021 inclus, a été réalisée. Les données issues des outils épidémiologiques du réseau des centres d'addictovigilance (NotS<sup>10</sup>, DivAS<sup>11</sup>, DRAMES<sup>12</sup>, DTA<sup>13</sup>, OPPIDUM<sup>14</sup>, OSIAP<sup>15</sup> et Soumission Chimique) ont été étudiées.

Au total, 131 cas ont été signalés au réseau des CEIP-A et CRPV : la moyenne d'âge était de 43 ans, avec une nette prédominance masculine (75 %).

L'analyse des données de remboursement du baclofène montre une diminution constante du nombre de consommateurs (nombre de patients ayant reçu au moins une délivrance), ce qui est cohérent avec les chiffres de vente. Le nombre de signalements pour 100 000 consommateurs est également en diminution (données OpenMedic).

Deux profils ont été identifiés : d'une part, une augmentation volontaire et souvent progressive des doses de baclofène par rapport à la dose prescrite chez des adultes alcoolodépendants avec des antécédents anxiodépressifs fréquents, qui recherchaient des effets thérapeutiques (anxiolyse, effet *anticraving* ou hypnotique). Les complications de ce mésusage étaient des troubles de la vigilance, du sommeil et de l'humeur, et au stade de la dépendance, un syndrome de sevrage proche du *delirium tremens*. Parmi ce profil d'usagers, le critère de gravité (hospitalisation) était rapporté pour 55 % des patients. D'autre part, une recherche d'un effet euphorisant ou désinhibiteur (« ivresse », « défonce ») a été mise en évidence, en particulier chez des patients polydépendants, plus enclins à consommer de nouveaux psychotropes. L'usage de baclofène était alors récréatif ou compulsif, parfois associé à une prise massive d'alcool ou d'autres substances (benzodiazépines, cocaïne, cannabis) et les complications étaient graves (hospitalisation pour décompensation psychotique ou dépression respiratoire et coma suite à des intoxications médicamenteuses volontaires non suicidaire). Parmi ce 2<sup>ème</sup> profil d'usagers, le critère de gravité (hospitalisation) était rapporté pour 75 % des patients.

Les outils du réseau d'addictovigilance soulignent la fréquence et les risques de l'association du baclofène avec d'autres dépresseurs centraux et respiratoires : alcool et benzodiazépines dans l'enquête Soumission chimique, traitement de substitution et benzodiazépines dans l'enquête OPPIDUM, opioïdes dans les enquêtes DRAMES et DTA.

### Conclusions du rapporteur

L'analyse confirme le risque de mésusage, d'abus et de dépendance vis-à-vis du baclofène, utilisé par voie orale. Même si le nombre de cas rapportés semble en diminution sur la période, ce qui est cohérent avec les données de vente et d'exposition, de nouvelles mesures de réduction du risque sont envisageables :

- la poursuite de l'enquête d'addictovigilance ;
- un point de communication spécifique insistant sur les risques de l'association du baclofène avec des opioïdes, benzodiazépines ou gabapentinoïdes ;
- une nouvelle mise en garde sur l'utilisation hors-AMM ;
- l'instauration d'une évaluation pluri-professionnelle (médicale, psychiatrique et addictologique) avant l'initiation du traitement ;
- la mise en place d'un fractionnement de la délivrance (7 ou 14 jours) au-delà de 80 mg/jour.

<sup>9</sup> Recommandation Temporaire d'Utilisation

<sup>10</sup> Notifications spontanées

<sup>11</sup> Divers Autres Signaux

<sup>12</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>13</sup> Décès Toxiques par Antalgiques

<sup>14</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>15</sup> Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

## Discussion

D'un point de vue toxicovigilance, les quantités ingérées massives de baclofène à l'origine de convulsions notamment seraient plutôt en diminution ces dernières années.

Concernant les propositions du rapporteur, le CSP est favorable à la poursuite de l'enquête d'addictovigilance, qui serait à programmer sur la même périodicité que l'enquête de pharmacovigilance.

En ce qui concerne la proposition de fractionnement de la délivrance, l'ANSM précise qu'il n'est pas possible réglementairement d'envisager ce type de restriction pour une seule spécialité. De plus, cela limiterait l'accès au baclofène chez les patients traités pour des contractures spastiques, ce qui n'est pas souhaitable.

L'évaluation du rapport B/R (bénéfices/risques) de la spécialité BACLOCUR\* est prévue à travers les PSUSA<sup>16</sup> nationaux avec une périodicité tous les 6 mois.

Il est discuté de la poursuite de l'enquête d'addictovigilance qui pourrait être complétée par l'étude réalisée par l'équipe hospitalo-universitaire de Lyon avec le service EPI-PHARE<sup>17</sup> de l'ANSM qui s'intitule : "Utilisation du baclofène dans les troubles liés à l'usage d'alcool en vie réelle en France entre 2014 et 2021".

Les membres du CSP soumettent la possibilité d'une communication spécifique sur les risques de l'association du baclofène avec des benzodiazépines ou gabapentinoïdes.

Par ailleurs, les mises en garde sur l'utilisation hors-AMM du baclofène pourraient également être rappelées, notamment dans les troubles du comportement alimentaire et pour limiter la consommation de cocaïne.

Il est rappelé que l'évaluation pluri-professionnelle avant l'initiation du traitement existe déjà au-delà de 80 mg.

*Note post-réunion* : les dernières recommandations sur le baclofène sont disponibles sur le site de l'ANSM sur le lien suivant <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/alcool-dependance-nouvelles-recommandations-posologiques-du-baclofene>

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Il est proposé la poursuite de l'enquête d'addictovigilance, à programmer en parallèle de celle de pharmacovigilance.

Le cas échéant, la future communication devra être destinée aux professionnels de santé.

<sup>16</sup> Periodic Safety Update Single Assessment (évaluation des rapports périodiques de pharmacovigilance)

<sup>17</sup> Groupement d'intérêt scientifique Ansm-Cnam – épidémiologie des produits de santé