

Direction de la Surveillance

Personne en charge : Nathalie RICHARD

### COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°10

Jeudi 03 février 2022

De 13h30 à 16h25 en visioconférence

#### Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
ALARÇON Frédérique	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AUTHIER Nicolas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE HARO Luc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELILE Jean-Michel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Membre Association	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREAU Cédric	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLIVET Fabrice	Membre Association	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	CEIP-A membre titulaire et rapporteur pour le sujet diazépam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOUILHE Nathalie	CEIP-A membre suppléant et relecteur pour le sujet diazépam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	CEIP-A membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	CEIP-A membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	CEIP-A membre suppléant et co-rapporteur pour le sujet vapotage de substances psychoactives	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
MICALLEF-ROLL Joëlle	CEIP-A membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	CEIP-A membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	CEIP-A membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>			
BATISSE Anne	Co-rapporteur pour le sujet vapotage de substances psychoactives	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERLAIS Marylène	Rapporteur pour le sujet oxazépam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>			
FRAUGER Elisabeth	Relecteur pour le sujet oxazépam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOURNEBIZE Juliana	Relecteur pour le sujet vapotage de substances psychoactives	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
MOUNIER Céline	Directrice Surveillance (SURV)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Modératrice Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	Évaluatrice SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Évaluatrice DMM2, pour les sujets diazépam et oxazépam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Évaluatrice SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Évaluatrice SURV, pour les sujets diazépam et oxazépam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La séance est ouverte à 13 heures 40.

## I. Introduction

---

Nathalie RICHARD ouvre la séance et remercie les participants de leur présence.

*Il est procédé à l'appel.*

### Conflits d'intérêts

Charlotte PION indique que l'analyse des déclarations publiques d'intérêts n'a pas identifié de liens d'intérêts.

### Adoption du compte-rendu du CSP PSA du 9 décembre 2021

Nathalie RICHARD précise que le compte-rendu du comité scientifique permanent Psychotropes Stupéfiants et Addictions du 9 décembre 2021 est adopté.

### Adoption de l'ordre du jour

Nathalie RICHARD présente l'ordre du jour.

*L'ordre du jour est approuvé.*

## II. Retour d'informations

---

### Avancement de l'expérimentation sur l'usage médical du cannabis

L'expérimentation a débuté le 26 mars 2021, cela fait bientôt un an.

A la date du 2 février 2022, 1281 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation, avec 925 patients suivis à ce jour. 356 patients ont quitté l'expérimentation, soit par non efficacité du traitement soit, une mauvaise tolérance.

L'indication la plus représentée est « douleurs neuropathiques réfractaires » (459 patients) qui représente près de la moitié des patients inclus, suivie par la spasticité douloureuse dans la SEP (164 patients), puis l'épilepsie (153 patients), oncologie (59 patients), les situations palliatives (57 patients) et la spasticité douloureuse des autres pathologies du SNC (33 patients).

243 centres de référence volontaires sont validés et ont fait l'objet d'une décision signée par la Directrice générale de l'ANSM. Cette liste de centres de référence va être prochainement modifiée pour ajouter une quarantaine de structures volontaires.

Au total, 1148 professionnels de santé se sont formés :

- 437 médecins de structures hospitalières
- 67 médecins généralistes seulement, désignés par les patients
- 310 pharmacies à usage intérieur
- 271 pharmacies d'officine formées, désignées par patients
- 68 CEIP-A et CRPV participent au recueil et au suivi des effets indésirables liés à l'expérimentation et sont également formés à ce titre.

Il est à noter la forte participation des pharmaciens d'officine de ville, avec près de 60% des patients qui en ont désigné un pour assurer le relai de la délivrance du cannabis médical. Le faible relai en médecine de ville persiste avec peu de médecins libéraux formés et seulement 20% des patients qui en ont désigné un.

Le comité scientifique temporaire (CST) de suivi de l'expérimentation se réunit tous les mois à l'ANSM. Il permet d'avoir des retours de terrain des professionnels de santé et des patients et d'adapter certaines conditions de l'expérimentation.

Il est ainsi prévu que pour l'indication oncologie, les critères d'inclusion et de non inclusion évoluent suite à la réévaluation de certaines interactions avec les médicaments anticancéreux qui ne permettaient pas jusqu'à présent l'utilisation du cannabis médical.

Le document préparé avec des pharmacologues experts sera discuté lors du CST du 17/02/2022.

Certains membres du CSP PSA et du CSP Surveillance et Pharmacovigilance vont prochainement participer à un CSP mixte Pharmacovigilance (PV) et Addictovigilance (AV) qui sera chargé d'examiner le rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance préparé par les CRPV et CEIP-A rapporteurs.

Il est prévu d'organiser des auditions par le CST de suivi, de sociétés savantes et d'associations de patients afin d'examiner d'éventuelles nouvelles indications du cannabis médical après l'expérimentation et en vue de la généralisation.

### III. Dossiers thématiques

---

#### a. Vapotage de substances psychoactives (données 2020)

---

Suite à l'augmentation du nombre de signalements marquants rapportés impliquant des E-liquides, notamment chez les adolescents, l'ANSM a souhaité que les données de l'enquête d'addictovigilance concernant le mode de consommation par vapotage et E-liquides soient mises à jour.

Les 2 rapporteurs CEIP-A de l'enquête présentent les données portant sur l'année 2020.

Ce second rapport, réalisé pendant la première année de la pandémie de Covid-19, confirme un usage important de substances psychoactives par vapotage sur l'ensemble du territoire français malgré une baisse du nombre des notifications par rapport à l'année précédente.

Des disparités régionales dans les cas notifiés sont observées, avec les régions Bretagne et Normandie qui représentent environ 72% des cas. Ceci s'explique par le travail pilote du CEIP-A de Caen, en interaction avec les rectorats et les ARS<sup>1</sup>, qui a permis de mettre en lumière les usages problématiques de vapotage chez les jeunes et de recueillir un plus grand nombre de notifications dans ces deux régions. Il est rappelé que les premiers signaux inquiétants concernant des lycéens, ont émergé dès 2018 en Normandie, et sont la source de la mise en place de ce travail régional.

La diminution du nombre de signalements en addictovigilance en 2020 sur les produits du vapotage pourrait être expliquée par les confinements successifs conduisant à une fermeture partielle ou totale des établissements scolaires, principaux lieux d'identification des usages chez les jeunes. Ainsi, cette baisse pourrait être le reflet d'une moindre remontée des signaux liée au contexte de crise sanitaire.

En 2020, 121 cas d'administration par vapotage ont été notifiés et évalués par le réseau des CEIP-A.

Les 121 cas concernent 93 hommes (78%) et 26 femmes (22%) (2 cas avec la mention du sexe non renseignée). L'âge moyen est de 19 ± 8 ans et l'âge médian est à 17 ans [Min 14 ans ; Max 56 ans]. Les mineurs représentent environ 62% des cas (75 mineurs) avec un pic pour la tranche d'âge entre 15 et 17 ans.

Trois séries de DIVAS<sup>2</sup> sont également rapportés :

- 16 cas de consommation avec malaise dans la région Picardie, dont la moitié a nécessité une prise en charge aux urgences sans hospitalisation à la rentrée 2020 ;
- 67 demandes de prise en charge pour une consommation problématique d'E-liquides supposés contenir du cannabidiol (CBD) dans la région Grand-Est ;
- Le démantèlement d'un trafic de E-liquide en Normandie avec 6 litres de PTC (« pête ton crâne<sup>3</sup> ») retrouvés.

Ces notifications représentent près de 2% des notifications totales d'addictovigilance rapportées aux CEIP-A en 2020 (*versus* 3% en 2019).

---

<sup>1</sup> Agence Régionale de Santé

<sup>2</sup> Divers Autres Signaux

<sup>3</sup> Dénomination attribuée à des cannabinoïdes de synthèse



En 2020, seuls 14 E-liquides sur 121 ont pu être analysés (11,5%). Dans 93% des cas (N=13), les E-liquides analysés contenaient des cannabinoïdes de synthèse (« PICA »). Dans un seul cas, les cannabinoïdes retrouvés sont un mélange de cannabinoïdes naturels.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont neuropsychiatriques, avec notamment : 1/altération de la vigilance/somnolence/sédation ; 2/angoisse/anxiété/déréalisation/délire ; 3/troubles visuels et hyperémie conjonctivale ; 4/tachycardie/palpitations/hypertension et 5/malaise.

Sur 121 cas, 17 cas sont jugés graves (hospitalisation/séquelles), avec notamment 6 cas avec troubles psychiatriques, 4 cas avec malaise et troubles neurologiques, 2 cas de pneumopathie, 2 cas de dépendance forte, 1 cas avec syndrome de Mallory-Weiss, 1 cas avec douleurs aux membres inférieurs, tachycardie, vomissements, ralentissement psychomoteur et 1 cas de crise convulsive avec agitation post-sevrage.

### **Discussion – Conclusion**

Le rapporteur propose de mettre en place pour le réseau national un nouvel « outil » d'addictovigilance qui serait piloté par le CEIP-A de Caen (fiche navette à destination des responsables d'établissements scolaires). Ce travail permettrait d'attirer l'attention de ces responsables, catégorie de professionnels qui méconnaît généralement le dispositif d'addictovigilance.

Un CEIP-A précise que trop peu de cas sont rapportés dans sa région pour mettre en place ces actions.

Devant ce contexte de crise sanitaire anxiogène et le possible devenir de la E-cigarette comme nouveau mode d'administration de substances psychoactives non dégradées par la chaleur, notamment celles ayant un potentiel d'abus et de dépendance important, la surveillance doit être maintenue pour l'année 2021.

L'ANSM précise que ces données 2020 mises à jour seront transmises à la MILDECA<sup>4</sup> et à la DGS<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

<sup>5</sup> Direction Générale de la Santé

**Préambule : une analyse des cas d'addictovigilance a été programmée pour 3 benzodiazépines : alprazolam, diazépam et oxazépam. Le rapport d'addictovigilance portant sur l'alprazolam a déjà été présenté en CSP PSA le 9 décembre 2021.**

**La discussion portera sur l'ensemble des données présentées.**

## **b. Diazépam (données 2011-2020)**

---

Après la remontée de signalements marquants en addictovigilance (SIMAD), une enquête d'addictovigilance pour les spécialités à base de diazépam a été ouverte le 15 janvier 2021.

Le CEIP-A rapporteur de l'enquête présente les données portant sur la période du 01/01/2011 au 31/12/2020.

Les données issues des outils épidémiologiques du réseau des centres d'Addictovigilance (NotS<sup>6</sup>, OPPIDUM<sup>7</sup>, OSIAP<sup>8</sup>, Soumission Chimique, DRAMES<sup>9</sup> et DTA<sup>10</sup>) ont été analysées, ainsi que les données des CRPV<sup>11</sup>, des titulaires d'AMM<sup>12</sup>, de la littérature, des chiffres de ventes et d'exposition. Une extraction des cas issus de la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase™ a été réalisée. Les données de 2 projets d'addictovigilance (Megadose<sup>13</sup> et Promess<sup>14</sup>) ont également été étudiées.

Sur la période d'enquête, 786 NotS et 238 DivAS ont été analysés. Les cas et DivAS impliquant le diazépam concernaient entre 0,8 % en 2011 et 3 % en 2019 de l'ensemble des NotS/DivAS ; cette part a diminué en 2020. Il s'agissait en grande majorité d'hommes (77,9 %) dont l'âge médian était de 38 ans.

Il s'agissait de cas de mésusage (utilisation non conforme au RCP<sup>15</sup> *i.e.* indications, voies d'administration détournées, posologies/surconsommation, association avec d'autres substances psychoactives pour potentialiser les effets) dans 39,2 % des cas, d'un trouble de l'usage dans 33,7 % des cas et de poly-intoxication (prise unique, en association à d'autres substances psychoactives, sans information de mésusage, sans velléité suicidaire identifiée) dans 10,7 % des cas.

Le diazépam était majoritairement consommé par voie orale et n'était obtenu par prescription médicale (sans comportement de transgression) que dans la moitié des cas signalés (l'indication est rarement connue, cependant, il est parfois indiqué en remplacement d'une autre benzodiazépine pour laquelle il y avait un trouble de l'usage) : les autres modes d'obtention étaient majoritairement le *deal*, le nomadisme et la falsification d'ordonnance.

Les effets recherchés étaient des effets « thérapeutiques » mais dans un cadre de mésusage (anxiolyse, sédation), un effet récréatif/euphorisant et pour pallier l'absence d'une autre substance ou pour en potentialiser les effets.

Le diazépam était consommé en association avec une autre substance dans près de 90 % des cas parmi lesquelles l'alcool (39 %), une ou plusieurs autres benzodiazépines (39 %), en particulier l'oxazépam et le clonazépam et les opiacés (31 %).

Le dosage à 10 mg est le plus cité. Les doses consommées sont difficiles à évaluer car le dosage n'est pas toujours précisé et les modalités de prises peuvent être très différentes (prise massive, consommation par jour, par week-end, en prise unique ou répétées, etc.). La dose maximale moyenne est de 73 mg/j (un tiers des sujets consommant plus de 100 mg/j) et la durée moyenne de consommation est de 6,5 ans.

Cinq décès ont été rapportés (non inclus dans l'enquête DRAMES) : dans 4 cas, de la méthadone était associée.

---

<sup>6</sup> Notification Spontanée

<sup>7</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>8</sup> Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

<sup>9</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>10</sup> Décès Toxiques par Antalgiques

<sup>11</sup> Centre Régional de PharmacoVigilance

<sup>12</sup> Autorisation de Mise sur le Marché

<sup>13</sup> Monitoring prEscriptiondruG Abuse using DOctor Shopping bEhavior (sur un algorithme validé prenant en compte les chevauchements de prescription, à partir du Système National des Données de Santé)

<sup>14</sup> PROfil des Médicaments Et SubstanceS

<sup>15</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit

Le diazépam était présent dans l'ensemble des outils pharmaco-épidémiologiques du réseau d'addictovigilance : en première position des benzodiazépines consommées dans l'enquête OPPIDUM et en 3<sup>ème</sup> position en termes d'indicateurs de détournement d'usage (« souffrance à l'arrêt » et « prise concomitante d'alcool »). Dans l'enquête OSIAP, le diazépam était le 11<sup>ème</sup> médicament (la 5<sup>ème</sup> benzodiazépine) le plus cité en 2020, en progression.

Dans l'enquête Soumission chimique, la part du diazépam est en constante augmentation, passant de 6 % (par rapport à l'ensemble des benzodiazépines) en 2011 à 17 % en 2019, année où il est en 3<sup>ème</sup> position.

Entre 2011 et 2019, le diazépam a été retrouvé dans 12 décès inclus dans DRAMES. Il n'est jamais retrouvé en tant que seule substance responsable : il est associé à un opiacé dans 11 cas (dont la méthadone dans 8 cas).

L'étude nationale Megadose confirme montre qu'en 2019, parmi les 188 médicaments psychoactifs étudiés, le diazépam se classait en 6<sup>ème</sup> position selon la quantité obtenue par *doctor shopping* et en 5<sup>ème</sup> position selon la part de délivrances obtenue par *doctor shopping*.

### **Données de vente**

Le diazépam fait partie des 10 benzodiazépines les plus vendues.

Les chiffres de vente de 2011 à 2020 montrent que :

- le volume des ventes de diazépam en comprimés est plus important en officine que dans les hôpitaux, quel que soit le dosage ;
- le volume des ventes de diazépam comprimés dosé à 10 mg est plus important que celui du diazépam 5 mg et 2 mg, en termes de nombre de comprimés ;
- on observe une augmentation depuis 2011, même si l'on observe une baisse en 2020 pour les dosages 10 mg (hôpital et officine) et depuis 2018 pour le dosage 5 mg en officine.

Le volume des ventes de diazépam, formes injectables, est relativement stable en officine. On remarque une augmentation progressive du volume des ventes à l'hôpital : en 2020, le volume des ventes était quasiment identique à l'hôpital et en officine.

Le volume des ventes des formes buvables est stable en officine et en constante augmentation à l'hôpital. Il est plus important à l'hôpital depuis 2014.

### **Discussion**

Ce premier rapport d'addictovigilance évaluant le diazépam met en évidence son potentiel d'abus et de dépendance. Alors qu'une hausse des ventes, des remboursements et du nombre de sujets estimés traités est constatée, une augmentation du nombre de signalements (NotS et outils d'addictovigilance) est également observée sur cette décennie, avec en particulier une augmentation de la proportion de mésusage et de polyintoxications dans les cas notifiés, surtout chez des sujets présentant des antécédents et/ou une addiction actuelle à d'autres substances psychoactives (alcool, autres benzodiazépines, opiacés) mais aussi en association avec des substances potentiellement à risque de sédation et de dépression respiratoire.

L'association aux opiacés, en particulier observée dans l'enquête DRAMES, constitue un signal important à surveiller, de même que la grande disponibilité de ce médicament dans la rue peut être en lien avec les données de *doctor shopping*.

Un membre du CSP demande s'il a été observé et quantifié le report sur le diazépam en particulier, lors du retrait du Myolastan® prescrit pour les spasticités et contractures.

## **c. Oxazépam (données 2011-2020)**

---

Après la remontée de signalements marquants en addictovigilance (SIMAD), une enquête d'addictovigilance pour les spécialités à base d'oxazépam a été ouverte le 15 janvier 2021.

Le CEIP-A rapporteur présente les données sur la période allant du 01/01/2011 au 31/12/2020. Un focus sur l'année 2020 est également réalisé afin d'identifier les éventuels impacts du contexte de l'épidémie de COVID-19.

Les données du réseau d'addictovigilance (NotS, DivAS, outils<sup>16</sup>), des CRPV (via la BNPV), des laboratoires, de la littérature, des chiffres de ventes et d'exposition ont été analysées. D'autres données d'intérêt (études épidémiologiques, essais clinique, VigiBase™, forums d'usagers) ont également été étudiées.

Sur la période d'étude, 1281 notifications et DivAS (dont 1125 NotS circonscrites) concernant l'oxazépam déclarés au réseau des CEIP-A ont été analysés. Le nombre de signalements a augmenté pendant la décennie mais la proportion est restée stable et représente 2,25% de l'ensemble des cas du réseau en 2020.

La proportion d'hommes est majoritaire (~67%), et la dépendance à l'alcool concerne près de la moitié des sujets ayant fait l'objet d'une notification pour l'oxazépam.

Les principales problématiques rapportées concernent les troubles de l'usage (principalement la dépendance) et la surconsommation (plus de la moitié des déclarations pour chaque). Les signes de sevrage sont rapportés dans un tiers des notifications. Le mésusage (pour effet recherché, voie d'administration, prise massive, anarchique, fractionnée, autre) est en augmentation : il concerne plus de 40% des NotS à partir de 2018. Les principaux effets recherchés sont l'effet sédatif/hypnotique (hors prises vespérales), la recherche de « défonce », la substitution à une autre substance, les prises festives. La consommation pour un usage récréatif est en hausse à partir de 2018 et concerne 20% des NotS en 2020. Des modalités de prises non conformes sont également rapportées : prises massives, anarchiques, volontairement répétées/fractionnées. Le détournement de la voie d'administration est peu rapporté au regard du nombre de NotS.

Dans 90% des cas renseignés, le dosage à 50 mg est concerné. Pour plus des deux tiers des sujets ayant fait l'objet d'une notification avec une dose quotidienne renseignée, celle-ci est supérieure à l'AMM et plus d'un tiers des sujets consomment l'équivalent d'une dose au moins deux fois supérieure au résumé des caractéristiques des produits (RCP) ( $\geq 300\text{mg/jour}$ ).

Le nombre de déclarations rapportant un mode d'obtention non conforme au RCP représente 27,7% des NotS/DivAS avec principalement le nomadisme (57% des modes d'obtention non conforme) et l'achat de rue (15% des cas d'obtention non conforme).

L'outil PROMESS, développé en 2007 par le CEIP-A de Nantes, permet d'harmoniser les évaluations réalisées par les différents CEIP-A. Il repose sur les 7 items de la définition officielle de la dépendance du DSM-IV<sup>17</sup> auquel a été ajouté un item spécifique évaluant le mésusage. Pour l'oxazépam, il a permis d'identifier 3 populations parmi les sujets ayant fait l'objet d'une notification : 2 avec peu/pas de conséquences dommageables de la pharmacodépendance et une 3<sup>ème</sup>, minoritaire, présentant tous les items de la dépendance avec en plus mésusage/fraude pour l'obtention.

En ce qui concerne l'impact éventuel de la crise sanitaire et du confinement en 2020, les données quantitatives semblent indiquer une hausse des déclarations dans les mois post-confinement, sans hausse de cas sur l'année ; les données qualitatives sont trop peu nombreuses pour pouvoir conclure sur un impact éventuel.

L'oxazépam est présent dans l'ensemble des outils des CEIP-A, en particulier dans OPPIDUM où il représente ¼ des benzodiazépines mentionnées depuis plusieurs années et est régulièrement dans les 3 premières places pour certains indicateurs de détournement (notamment prise concomitante avec l'alcool). Sur la période d'étude, il se situe en moyenne à la 9-10<sup>ème</sup> place des médicaments les plus retrouvés sur les ordonnances falsifiées (OSIAP). Il est impliqué dans 61 décès dans l'enquête DRAMES et dans 19 décès dans l'enquête DTA, toujours en association, à l'exception d'un cas où il est considéré comme la seule substance responsable du décès (DRAMES). L'oxazépam est impliqué dans 7 cas de soumission chimique, dans lesquels il est le seul produit retrouvé dans les analyses.

<sup>16</sup> Enquêtes annuelles du réseau des CEIP-A

<sup>17</sup> Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders, 4<sup>ème</sup> édition

Les données des CRPV et des cas notifiés aux laboratoires sont peu contributifs. Peu de cas sont rapportés dans la littérature. Les données des forums semblent indiquer une hausse du nombre de posts ces dernières années.

L'étude nationale Megadose montre qu'en 2019, parmi les 188 médicaments psychoactifs étudiés, l'oxazépam se classait en 2<sup>ème</sup> position selon la quantité obtenue par *doctor shopping* (en 1<sup>er</sup> la buprénorphine) et en 11<sup>e</sup> position selon la part de délivrances obtenue par *doctor shopping*.

Parmi les 11 essais cliniques évaluant l'oxazépam (base *Clinical Trials*), 8 concernent l'utilisation dans la prise en charge de la dépendance, le *craving* ou l'abstinence à une autre substance (notamment cannabis et cocaïne).

### **Données de vente**

Les données de vente, de remboursement et d'exposition sont en hausse sur la période d'étude, notamment pour le dosage à 10 mg (facteur 2 à 3). Toutefois, en 2020, avec une DDD<sup>18</sup> de 50 mg, le nombre de patients estimés traités par Séresta® 50 mg est supérieur à celui traités par 10 mg (facteur 2).

### **Discussion**

Ce premier rapport d'addictovigilance met en évidence le potentiel d'abus et de dépendance de l'oxazépam avec une évolution des données au cours des dix dernières années. Au niveau quantitatif, alors que l'oxazépam est une des benzodiazépines les plus vendue en France, une hausse des ventes, remboursements et du nombre de sujets estimés traités est constatée, une augmentation du nombre de signalements est également observée sur la période avec une tendance à la stabilisation depuis quelques années. Par comparaison avec les données présentées précédemment, le nombre de signalements reçus par le réseau des CEIP-A est nettement supérieur à ceux concernant l'alprazolam ou le diazépam.

Au niveau qualitatif, les données concernant l'oxazépam sont similaires à celles retrouvées avec les benzodiazépines en général, avec certaines spécificités liées à la molécule : l'oxazépam est une benzodiazépine prescrite notamment dans une population vulnérable avec des troubles de l'usage d'alcool, et les données de ce rapport le soulignent ; le dosage à 50 mg est le plus signalé dans les cas notifiés ; la proportion de mésusage est en hausse dans les notifications en particulier pour l'effet recherché non conforme au RCP<sup>19</sup>. Le mésusage de l'oxazépam pour un effet recherché récréatif est en hausse et est présent dans 1/5 des NotS en 2020.

Compte-tenu de l'évolution des données, le rapporteur précise qu'il semble essentiel d'améliorer le bon usage par une meilleure connaissance des indications et des modalités de prises et éviter la banalisation de la prise de ces médicaments.

## **Discussion/conclusion sur les benzodiazépines**

D'après les données présentées, il existe des points communs sur les 3 benzodiazépines (diazépam, oxazépam et alprazolam) quant à la problématique addictive et sur le bon usage (indépendamment de l'addictovigilance). Une réflexion globale paraît nécessaire.

Certains conditionnements de benzodiazépines ne sont pas forcément adaptés à la durée de prescription. Le patient se retrouve ainsi avec des comprimés non utilisés à domicile, qui sont à disposition dans l'armoire à pharmacie familiale et peuvent être alors consommés sans aucun contrôle médical. L'ANSM rappelle qu'il n'est pas possible d'imposer, règlementairement parlant, une taille de conditionnement aux laboratoires. Cependant, une communication vers l'industrie pharmaceutique l'incitant à mettre à disposition des conditionnements adaptés, plus petits, pourrait être mise en place.

<sup>18</sup> Defined Daily Dose

<sup>19</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit



Un plan d'actions benzodiazépines impliquant toutes les administrations concernées (ANSM, DGS, HAS<sup>20</sup> et CNAM<sup>21</sup>) a été initié afin de proposer des mesures pour favoriser leur bon usage et réduire leur consommation en France, parmi les plus élevées d'Europe.

Ce plan d'actions pourrait intégrer la réactivation de la communication auprès du grand public et des professionnels de santé afin de rappeler les risques liés à leur mauvaise utilisation et éviter ainsi leur banalisation.

---

<sup>20</sup> Haute Autorité de la Santé

<sup>21</sup> Caisse Nationale de l'Assurance Maladie