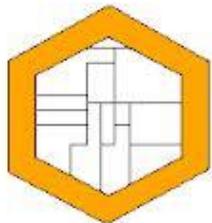


Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

12 Octobre 2017

Actualités en Addictovigilance



Anne-Sylvie Caous

Centre d'Addictovigilance (C.E.I.P. – A.)
du Nord - Pas-de-Calais

Petit rappel sur l'Addictovigilance

C'est la surveillance des cas

d'**abus** et de **dépendance**
liés à la prise de
toute substance ayant un **effet psycho-actif**,
qu'elle soit **médicamenteuse ou non**,
à l'exclusion de l'alcool et du tabac.

Les Centres d'Addictovigilance

- informent les professionnels de santé
- recueillent les données apportées par les professionnels de santé (notifications)
- réalisent des enquêtes épidémiologiques
- et évaluent le potentiel d'abus et de dépendance de ces substances psycho-actives.

Ces données permettent à la **Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes** de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

- d'évaluer les risques pour la santé publique
- et de proposer au Ministère chargé de la Santé, les mesures à prendre.

Faits marquants en Addictovigilance

Octobre 2016 – Octobre 2017

- 7 janvier 2017

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (1)

Quelques rappels sur le zolpidem STILNOX®

- ▶ Imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines
- ▶ Agoniste des récepteurs GABA-A1
- ▶ Indications limitées aux troubles sévères du sommeil chez l'adulte en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire
- ▶ Posologie : 1 comprimé de 10 mg au coucher
- ▶ Durée de traitement : la plus brève possible (de quelques jours à 4 semaines)
- ▶ Fait l'objet d'un suivi national d'Addictovigilance depuis 2002

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (2)

Cas clinique notifié en 2017 par un pharmacien

Madame A., 29 ans

- ▶ Antécédents :
 - Épilepsie
 - Troubles anxieux
- ▶ Instauration d'un traitement par zolpidem contre des insomnies en post-opératoire
- ▶ Poursuite du traitement à domicile
- ▶ Installation d'une tolérance
- ▶ et augmentation des doses jusqu'à **84 comprimés par jour (6 boîtes)** 5 ans plus tard.
- ▶ Effets recherchés : sédatifs et antalgiques, « ne plus penser »
- ▶ Obtention du zolpidem par falsification d'ordonnances et nomadisme pharmaceutique
- ▶ Conséquences de la consommation :
 - Isolement social
 - Convocation par l'Assurance Maladie
- ▶ 1^{ère} hospitalisation pour sevrage : crises convulsives multiples, sortie prématurée du service, échec du sevrage
- ▶ 2^e hospitalisation : traitement par BZD et anti-dépresseur. Sortie contre avis médical.

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (3)

Données issues du réseau national d'Addictovigilance

▶ **Notifications aux CEIP-A**

- ▶ novembre 2010 - mars 2013 : **219** notifications (5 % du total des notifications reçues par les CEIP)
- ▶ voie orale, injection intra-veineuse, voie nasale
- ▶ 1 sujet sur 2 recherche des effets psycho-actifs « positifs » (stimulation, euphorie, « effet planant »)

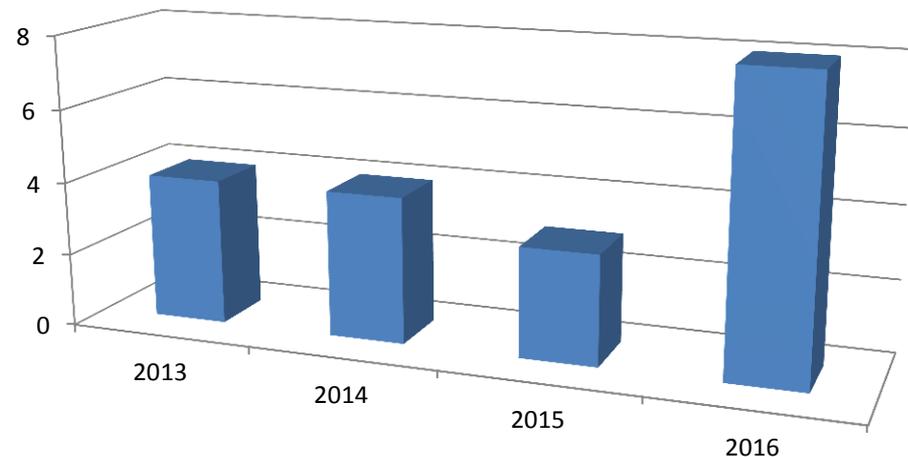
Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (4)

Données issues du réseau national d'Addictovigilance

- ▶ **Enquête OSIAP (*Ordonnances Suspectes – Indicateurs d'Abus Possible*)**
 - ▶ *CEIP de Lille*

300 officines
contactées
(20 % des officines du
Nord-Pas-de-Calais)

**Nombre de citations zolpidem
OSIAP Lille**



Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (5)

Données issues du réseau national d'Addictovigilance

▶ **Enquête OSIAP (*Ordonnances Suspectes – Indicateurs d'Abus Possible*)**

▶ *Réseau des CEIP*



- ▶ *4000 officines contactées (18 % des officines de France)*
- ▶ *En 2015 : 346 OSIAP « zolpidem » (36 % des 955 OSIAP recueillies)*
- ▶ *Depuis 2007, le zolpidem est la substance la plus citée (30 à 37 % des médicaments cités dans les enquêtes).*

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (6)

Données issues du réseau national d'Addictovigilance

▶ **Enquête Soumissions Chimiques**

- ▶ *Substance la plus retrouvée en 2012, 2014 et 2015*
- ▶ *9 cas en 2015 soit 30 % des soumissions chimiques vraisemblables*

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (7)

Données issues du réseau national d'Addictovigilance

▶ **Suivi national d'Addictovigilance**

Existence de 2 types de consommations problématiques de zolpidem :

- ▶ Utilisation dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur une longue période
 - ▶ Utilisation à la recherche d'un autre effet (antalgique, euphorisant) ou à visée de soumission chimique
- ▶ Proposition de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de modifier les conditions de prescription et de délivrance afin de favoriser le bon usage.

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (8)

Avant le 10/04/2017

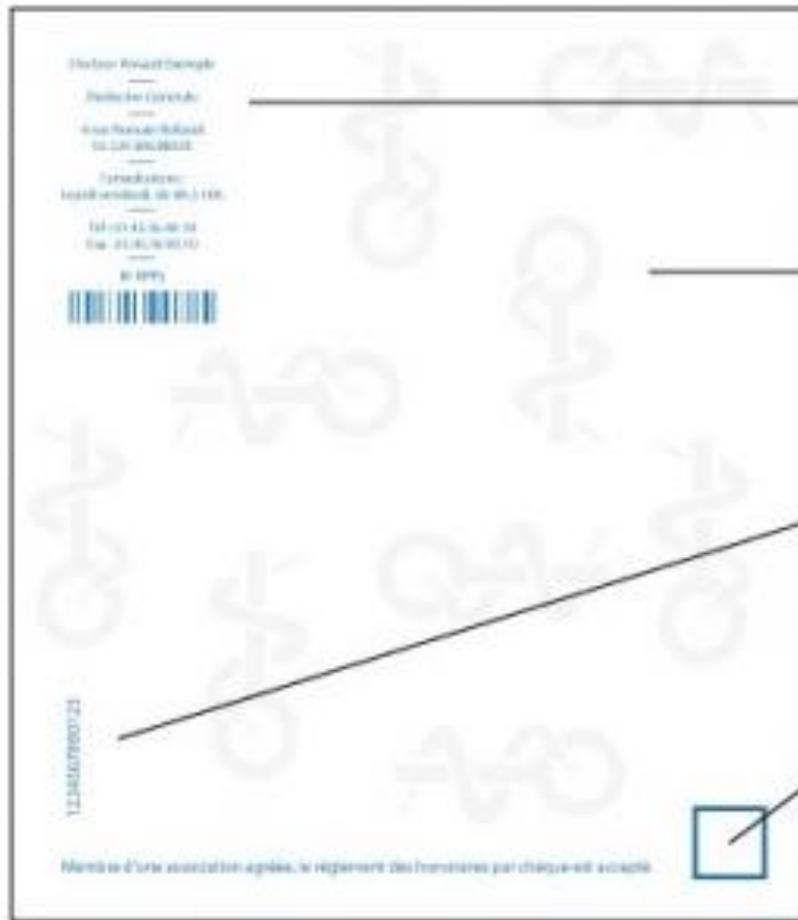
- Prescription limitée à 28 jours
- Non renouvelable
- Liste 1 des substances vénéneuses

Depuis le 10/04/2017

- Prescription limitée à 28 jours
- Non renouvelable
- Liste 1 « Assimilé Stupéfiant »
- Prescription sur ordonnance sécurisée
- Posologie en toutes lettres
- Chevauchement interdit
- Exceptions à la réglementation des stupéfiants
 - Pas de délai de carence de 3 jours
 - Pas d'archivage des copies d'ordonnances par le pharmacien
 - Pas de stockage sécurisé

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (9)

Quelques précisions sur les ordonnances sécurisées



Encre spéciale
«bleu médecin»

Papier filigrané
dans la masse

Numéro de lot
(traçabilité)

Carré de sécurité
(micro-lettres)



Les ordonnances sécurisées sont obligatoires pour les médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à leur réglementation.

Les autres médicaments peuvent également être prescrits sur des ordonnances sécurisées (inutile d'établir 2 ordonnances distinctes).

Y indiquer le nombre total de lignes de médicaments prescrits (stupéfiants et non-stupéfiants)

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem (10)

Possible risque de report des prescriptions et des consommations vers d'autres molécules

zopiclone IMOVANE® par exemple

- La pharmacodépendance est décrite dans le Résumé des Caractéristiques des Produits
- Notifications reçues au CEIP de Lille : 3 en 2016, 1 en 2017
- OSIAP France
 - 8^e rang des substances citées en 2015 (6 %)
- Soumissions chimiques
 - 3^e rang en 2015 (10 % des soumissions vraisemblables)

Restons Addicto-Vigilants...

Faits marquants en Addictovigilance

Octobre 2016 – Octobre 2017

- 7 janvier 2017

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem

- 19 janvier 2017

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine (1)

La kétamine

- antagoniste non compétitif des récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate)
- utilisée en France sous forme de solution injectable
 - en médecine humaine
 - et en médecine vétérinaire
- comme anesthésique général (seule ou en association à d'autres anesthésiques) (AMM)
- en antalgie contre les douleurs rebelles en situation palliative (recommandations de bonne pratique, ANSM, 2010)
- en psychiatrie : contre la dépression sévère (hors AMM, en essais cliniques)
- Spécialités à usage humain réservées à l'usage hospitalier (rétrocession possible à titre dérogatoire dans les soins palliatifs)
- Spécialités à usage vétérinaire réservées exclusivement à l'usage professionnel.

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine (2)

- 1992 : premiers signaux de détournement en France dans le milieu médical.
 - Mise en place d'un suivi d'Addictovigilance

- Arrêté du 08/08/1997 : inscription de la kétamine et de ses sels sur la liste des stupéfiants en tant que substances.

Dans un premier temps, les préparations injectables sont laissées sur la liste I des substances vénéneuses.

- Années 2000 : apparition de l'utilisation des préparations injectables de kétamine en milieu festif techno « rave party »
 - Usagers très minoritaires
 - Effets recherchés :
 - euphorie,
 - hallucinations,
 - sensation de dissociation entre l'esprit et le corps.
 - Image plutôt négative
 - effets dissociatifs non contrôlables contraires à l'esprit festif.

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine (3)

- Noms divers : Spécial K, Ké, Kate, ...
- Présentation sous forme liquide ou cristalline
- Modes de consommation
 - sniff le plus souvent
 - injectée (plutôt pour les préparations médicamenteuses)
 - pratiquement toujours associée à d'autres substances psychoactives (alcool dans 1 cas sur 2).
- Obtention
 - Trafic international
 - Vols (cabinets vétérinaires, pharmacies hospitalières)

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine (4)

➤ Effets indésirables :

- convulsions,
- troubles du rythme cardiaque,
- arrêt respiratoire,
- désorientation temporo-spatiale,
- attaques de panique...
- pouvant conduire à une hospitalisation voire au décès.

➤ Effets indésirables observés lors de consommations (thérapeutiques ou non) prolongées et/ou à posologies élevées

- Urologiques : inflammations et ulcérations de la vessie
- Hépatiques : cholangites graves (*point d'information ANSM en juillet 2017*)

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine (5)

➤ Application d'une partie de la réglementation des stupéfiants

- 2001 : obligation de déclaration des vols
- 2003 : obligation de stockage dans des armoires ou des locaux fermés à clef.

Suivi national d'Addictovigilance

- ### ➤ Augmentation du nombre des notifications aux CEIP

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine (6)

Suivi national d'Addictovigilance

- Augmentation du nombre de consommateurs
 - Changement de l'image qu'en ont les consommateurs*
 - consommation de doses plus faibles à la recherche plutôt de sensations d'ébriété, de désinhibition
 - sort du milieu techno vers un public plus jeune
 - Il existe également une population de personnes devenant dépendantes suite à l'utilisation de la kétamine dans le cadre d'une prise en charge de la douleur.
- Augmentation du nombre des saisies par les services de police, gendarmerie et douanes (2 en 2005, 30 en 2013) montrant une intensification du trafic.

* dispositif TREND Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine (7)

Mesures prises

- depuis le 24 avril 2017, en plus des parties de la réglementation des stupéfiants déjà appliquées
 - prescription sur ordonnance sécurisée en toutes lettres
 - traçabilité des entrées et sorties sur un registre spécial

Faits marquants en Addictovigilance

Octobre 2016 – Octobre 2017

- 7 janvier 2017

Arrêté portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem

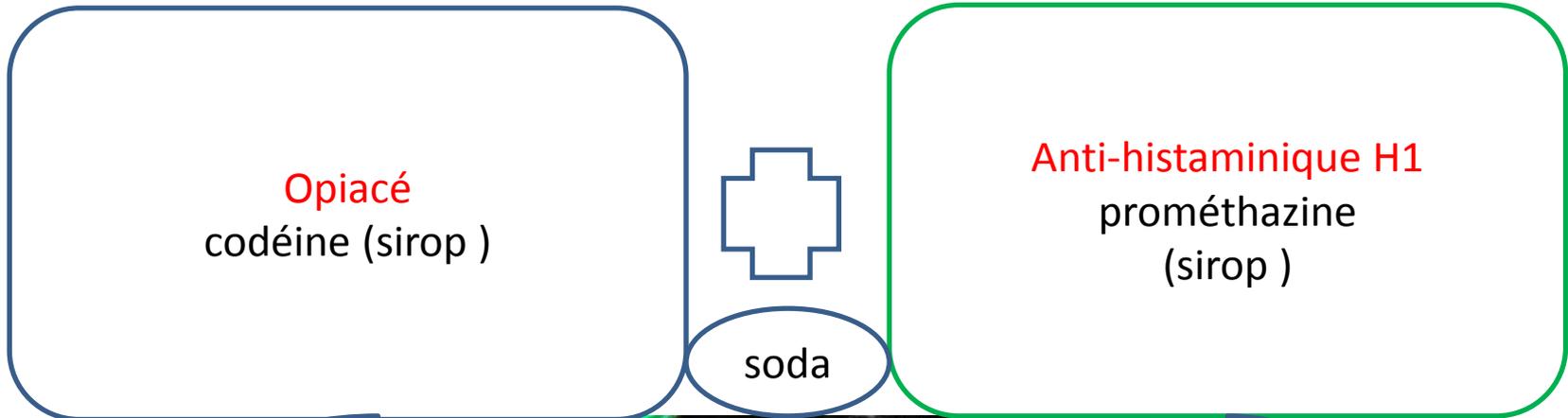
- 19 janvier 2017

Classement sur la liste des stupéfiants des préparations injectables de kétamine

- 12 juillet 2017

Suppression des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine et de la noscapine

Le « purple drank » ou « syrup » ou « sip »



Le « purple drank » : de quoi s'agit-il ?

- Phénomène connu aux Etats-Unis depuis les années 1990
- Popularisé par des rappeurs et des sportifs
- Premiers cas signalés en France à partir de 2013
- Population concernée : adolescents et jeunes adultes
- Effets recherchés : ralentissement, bien-être, désinhibition, « défonce »
- Milieu festif ou dans un but d'expérimentation
- Différentes « recettes » sont disponibles sur Internet mais les dosages sont approximatifs

Purple drank: risques

- Association synergique de 2 substances sédatives
+ éventuels autres dépresseurs du système nerveux central
(cannabis, alcool)
➡ risques de somnolence, d'accidents, de conduites à risque...
- Métabolisation de la codéine en morphine variable entre individus
- Doses mal maîtrisées
 - ➡ risques de surdosage en opiacé avec dépression respiratoire, hypoxie et troubles cardiovasculaires
 - ➡ risques de surdosage en anti-H1 anticholinergique avec troubles atropiniques (tachycardie, hallucinations)
 - ➡ décès possible

Enquête d'Addictovigilance

- Confiée au centre d'Addictovigilance de Lille en 2015
- Information des professionnels de santé en mars 2016 par l'ANSM
- Persistance des signaux reçus par les CEIP
- Nouvelle enquête en 2017
 - Demandes dissociées rendant le repérage plus difficile
 - Diversification des substances demandées
 - Dextrométhorphanne à la place de codéine ou de prométhazine (était déjà détourné pour lui-même)
 - Association paracétamol + codéine
 - Usages chroniques avec entrée possible dans la pharmacodépendance
 - Augmentation du nombre de cas graves
 - 2 décès

Mesures prises (1)

Avant le 14/07/2017

- Codéine (CODOLIPRANE®) et éthylmorphine (TUSSIPAX®)
 - Liste 2 pour les sirops
 - Liste 1 pour les autres formes
 - Sauf si quantité totale inférieure à 300 mg : non listé
- Dextrométhorphane (PULMODEXANE®) et noscapine (TUSSISEDAL®)
 - Liste 1
 - Sauf si quantité totale inférieure à 400 mg : non listé

Depuis le 14/07/2017

- Codéine et éthylmorphine
 - Liste 2 pour les sirops
 - Liste 1 pour les autres formes
- Dextrométhorphane et noscapine
 - Liste 1

Mesures prises (2)

Risque de report vers d'autres molécules ou de modification des modes d'obtention (prescriptions, rue)

– Maintien du suivi d'Addictovigilance

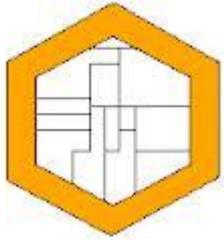
– Etude MesMAAJuv

(MESusage Médicamenteux chez les Adolescents et les Adultes JUVéniles)

- Etude nationale pilotée par Lille
- auprès des officines et des services d'urgences
- pour évaluer le détournement et leurs conséquences sanitaires.

Méthylphénidate dans le TDAH chez l'adulte

- Mise en place dans le service d'Addictologie du CHU de Lille, d'une consultation de recours sur le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'adulte
- Réunions de concertation pluridisciplinaires régulières
 - Centre d'Addictovigilance
 - Centre de Pharmacovigilance
 - et Service d'Addictologie du CHU de Lille



Pour toute question :

Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance -
Addictovigilance (C.E.I.P. – A) du Nord - Pas-de-Calais

1 place de Verdun

Service de Pharmacologie - Faculté de Médecine Pôle Recherche

59037 LILLE CEDEX

pharmacodependance@chru-lille.fr

Tél.: 03 20 44 68 64

Fax.: 03 20 44 56 87