

Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

06 octobre 2016

Actualités en Addictovigilance



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



Anne-Sylvie Caous

Centre d'Evaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance - 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, enquêtes épidémiologiques)
- et évaluent le potentiel d'abus et de dépendance (P.A.D.) 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.

- Point d'information de l'ANSM auprès des professionnels de santé (30/06/2016)

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (LYRICA® et génériques)

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (LYRICA® et génériques) (1)

Quelques rappels

- La prégabaline est un analogue de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA)
- Sa structure est proche de celle de la gabapentine (NEURONTIN®)
- Indications
 - **Épilepsie** : chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire
 - **Trouble Anxieux Généralisé (TAG)** chez l'adulte
 - et pour LYRICA® : traitement des **douleurs neuropathiques** périphériques et centrales chez l'adulte.
- Posologie : 150 à 600 mg/j en 2 ou 3 prises

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (LYRICA® et génériques) (2)

- **2006** : début de commercialisation de LYRICA® en France.
- **2010** : l'OEDT (Office Européen des Drogues et des Toxicomanies) signale des cas d'usage récréatif dans différents pays européens.
- **2011** : 1^{er} cas d'abus notifié en France au réseau des CEIP-A

Utilisation thérapeutique croissante
Augmentation des cas d'abus et de dépendance

→ mise en place d'une surveillance particulière au niveau européen et
→ d'un **suivi national d'Addictovigilance**.

- **2014** : l'EMA* réévalue le rapport bénéfice/risque de la prégabaline qui reste positif mais elle ajoute dans le RCP**, une mise en garde spéciale

« Des cas de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie. Les symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline doivent être surveillés chez ces patients (développement de tolérance, augmentation de dose, comportement de recherche de médicament ont été rapportés) ».

* European Medicines Agency

** Résumé des Caractéristiques du Produit

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (LYRICA® et génériques) (3)

- **2015** : point sur le suivi national d'Addictovigilance présenté à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes:
- augmentation du nombre de **notifications spontanées** par les professionnels de santé de cas d'abus ou de mésusage ou de dépendance
- enquête **OPPIDUM** (*Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse*) auprès des CSAPA* et CAARUD**
 - augmentation de l'utilisation de la prégabaline chez les patients traités par Médicaments de Substitution aux Opiacés ou ayant des antécédents de toxicomanie
- enquête **OSIAP** (*Ordonnances Suspectes – Indicateurs d'Abus Possible*) auprès des officines
 - augmentation des détournements de prescriptions depuis 2013
- en France : pas de notion de détournement de la voie d'administration mais des cas d'utilisation par voie intraveineuse, rectale ou en « parachute » sont décrits dans la littérature***.

* Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

** Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques des Usagers de Drogues

*** Schifano F et coll. « *Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data* » *Psychother Psychosom.* 2011;80(2):118-22

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (LYRICA® et génériques) (4)

- Quels sont les risques d'un abus de prégabaline ?
 - des effets neurologiques (convulsions, coma) sont décrits
 - mais les risques restent encore mal connus
- Quels sont les effets recherchés cités dans l'enquête ?
 - Meilleur contrôle de la douleur
 - Effet euphorisant dose-dépendant décrit comme proche de celui de l'alcool
 - Effet potentialisateur de la méthadone
 - Aide à un arrêt ou à une stabilisation des doses de méthadone (hors AMM)

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (LYRICA® et génériques) (5)

- L'ANSM rappelle aux professionnels de santé
 - d'informer le patient sur ces risques
 - d'évaluer le rapport bénéfice/risque lors des prescriptions de prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie
 - d'être attentif aux signes de mésusage, d'abus ou de dépendance :
 - développement d'une tolérance
 - comportement de recherche du médicament
 - signes de sevrage (insomnie, nausées, diarrhée, céphalées)
- de notifier les cas dont vous avez connaissance à votre CEIP-A
03 20 44 68 64
pharmacodependance@chru-lille.fr
Ou formulaire sur pharmacovigilance-npdc.fr

Vos notifications permettront

- de mieux identifier les populations à risques de mésusage
- d'évaluer les conséquences du mésusage de prégabaline
- de mieux connaître son potentiel d'abus et de dépendance.

- Point d'information de l'ANSM auprès des professionnels de santé (21/03/2016)

Antinaupathiques

dimenhydrinate (MERCALM[®], NAUSICALM[®])

diphénhydramine (NAUTAMINE[®]) :

**risques d'abus et d'usage détourné
notamment chez les adolescents**

**dimenhydrinate (MERCALM[®], NAUSICALM[®]),
diphénhydramine (NAUTAMINE[®]) : risques d'abus et d'usage
détourné notamment chez les adolescents (1)**

- Anti-histaminiques H1 de 1^{ère} génération,
- Ayant des propriétés sédatives, anticholinergiques et adrénolytiques

	Indications	Réglementation
dimenhydrinate MERCALM [®] NAUSICALM [®]	<ul style="list-style-type: none">• Prévention et traitement du mal des transports	<ul style="list-style-type: none">• Non soumis à prescription• Médicaments de médication officinale (disponibles en libre accès)
diphénhydramine NAUTAMINE [®]	<ul style="list-style-type: none">• Prévention et traitement du mal des transports• Traitement symptomatique de courte durée des nausées et des vomissements non accompagnés de fièvre	<ul style="list-style-type: none">• Non soumis à prescription

**dimenhydrinate (MERCALM[®], NAUSICALM[®]),
diphénhydramine (NAUTAMINE[®]) : risques d'abus et d'usage
détourné notamment chez les adolescents (2)**

- Suite à la notification de plusieurs cas d'abus, une enquête d'Addictovigilance est mise en place.
- Elle confirme l'existence de cas d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance
 - chez des adolescents et de jeunes adultes, à visée récréative (« défonce », ébriété, hallucinations...)
 - chez des patients ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance
 - doses décrites allant de 600 à 3600 mg de diphénhydramine (dose maximale AMM = 540 mg)
- 4 cas d'utilisation dans le cadre d'une soumission chimique dans un contexte d'agression sexuelle sont également signalés

**dimenhydrinate (MERCALM[®], NAUSICALM[®]),
diphénhydramine (NAUTAMINE[®]) : risques d'abus et d'usage
détourné notamment chez les adolescents (3)**

- **Les effets non recherchés**
 - Sécheresse buccale
 - Constipation
 - Tachycardie
 - Hyperthermie
 - Coma
- **Des cas ayant entraîné une hospitalisation ont été rapportés.**

dimenhydrinate (MERCALM[®], NAUSICALM[®]), diphénhydramine (NAUTAMINE[®]) : risques d'abus et d'usage détourné notamment chez les adolescents (4)

- Mesures prises

	Indications	Réglementation
dimenhydrinate MERCALM [®] NAUSICALM [®]	<ul style="list-style-type: none">• Prévention et traitement du mal des transports	<ul style="list-style-type: none">• Non soumis à prescription• Médicaments de médication officinale (disponibles en libre accès)
diphénhydramine NAUTAMINE [®]	<ul style="list-style-type: none">• Prévention et traitement du mal des transports• Traitement symptomatique de courte durée des nausées et des vomissements non accompagnés de fièvre	<ul style="list-style-type: none">• Non soumis à prescription

**dimenhydrinate (MERCALM[®], NAUSICALM[®]),
diphénhydramine (NAUTAMINE[®]) : risques d'abus et d'usage
détourné notamment chez les adolescents (5)**

- **Mesures prises**
 - Les risques d'abus et de pharmacodépendance sont ajoutés aux RCP
 - L'ANSM demande aux professionnels de santé
 - d'être particulièrement vigilants face à toute demande suspecte en particulier de la part d'adolescents ou de jeunes adultes
 - de notifier les cas au CEIP-A.

Autres détournements de médicaments psychotropes par des jeunes

Autres détournements de médicaments psychotropes par des jeunes

Le « purple drank »

Opiacé

codéine (sirop EUPHON®)
ou dextrométhorphan (sirop
TUSSIDANE®)



soda

Anti-histaminique H1
prométhazine
(sirop PHENERGAN®)



Autres détournements de médicaments psychotropes par des jeunes : le purple drank

- L'ANSM a confié le suivi national au CEIP de Lille
 - Mélange recherché par des enfants (le plus jeune a 12 ans), des adolescents et de jeunes adultes
 - A visée de « défonce »
 - **Risques :**
 - troubles de la vigilance
 - troubles du comportement avec agitation, délire, crises convulsives
 - des cas d'hospitalisation sont décrits
- information en 2016, auprès des professionnels de santé et des professionnels en milieu scolaire
- Le suivi national est poursuivi

Anti-naupathiques, codéine, prométhazine...

Afin de mieux évaluer l'ampleur du mésusage de médicaments psychotropes à prescription médicale facultative par les jeunes , une étude nationale a été confiée au CEIP-A de Lille et est en cours d'élaboration

→MESMADO

MESusage Médicaments chez les ADOlescents

**Les jeunes sont exposés aux médicaments
psychotropes mais pas que...**

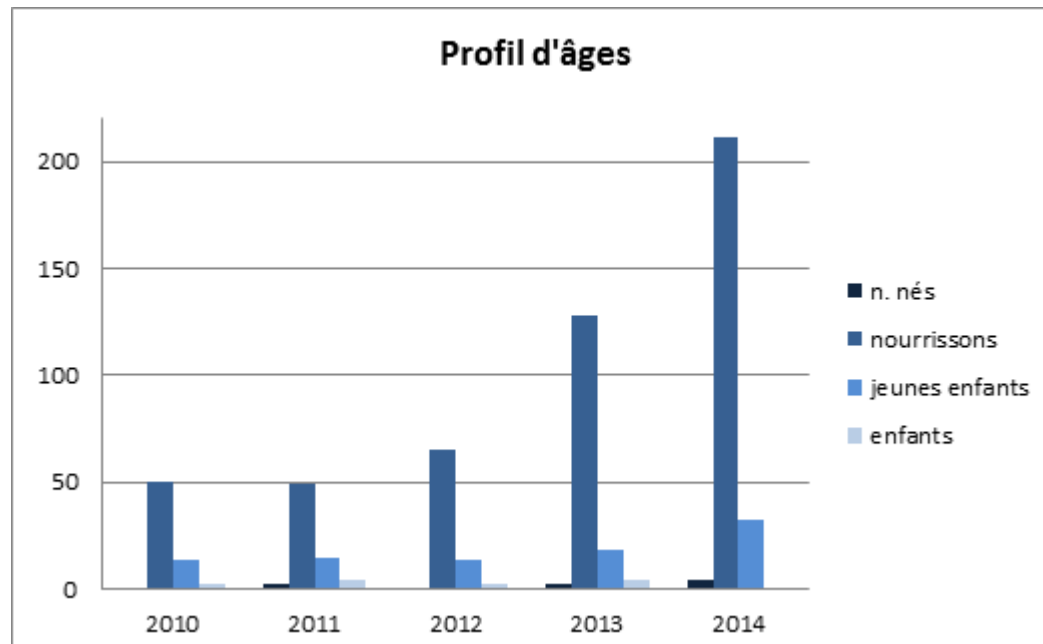
**Attention aux intoxications pédiatriques
avec des substances illicites...**

Expositions pédiatriques aux psychotropes illicites :
Augmentation des cas d'intoxications pédiatriques au
cannabis (1)

- Des services d'urgences pédiatriques ont constaté et signalé une augmentation du nombre et de la gravité des cas d'intoxications pédiatriques au cannabis
- Une enquête du réseau des CEIP a été réalisée sur la période 2010-2014

Expositions pédiatriques aux psychotropes illicites : Augmentation des cas d'intoxications pédiatriques au cannabis (2)

Evolution du nombre d'hospitalisations en relation avec le
cannabis chez les enfants de moins de 10 ans en France*



* Résultats de l'enquête sur les intoxications pédiatriques au cannabis rapportées au réseau d'addictovigilance - Comité Technique des CEIP du 17/09/15

Expositions pédiatriques aux psychotropes illicites : Augmentation des cas d'intoxications pédiatriques au cannabis (3)

Parmi les cas rapportés au réseau d'Addictovigilance
entre 2010 et 2014

- 140 cas au total dont 59 sont survenus en 2014
- 120 enfants hospitalisés
- Mise en jeu du pronostic vital dans 9 cas
- Aucun décès

Expositions pédiatriques aux psychotropes illicites : Augmentation des cas d'intoxications pédiatriques au cannabis (4)

- Surtout chez les enfants de moins de 2 ans
- Intoxication accidentelle par ingestion de cannabis
- Le plus souvent dans le cadre familial
- Effets décrits
 - Troubles cardiaques : tachycardie ou bradycardie
 - Troubles respiratoires : bradypnée ou apnée
 - Troubles neurologiques : alternance somnolence/agitation, hypotonie, ataxie, tremblements, convulsions, coma

Expositions pédiatriques aux psychotropes illicites : Augmentation des cas d'intoxications pédiatriques au cannabis (5)

- En parallèle, on note :
 - Une augmentation de la consommation de cannabis dans la population générale
 - Une augmentation de la teneur en THC (tétrahydrocannabinol) dans l'herbe et dans la résine (x 3 en 15 ans)

Expositions pédiatriques aux psychotropes illicites : N'hésitez pas à rappeler à vos patients ayant des enfants

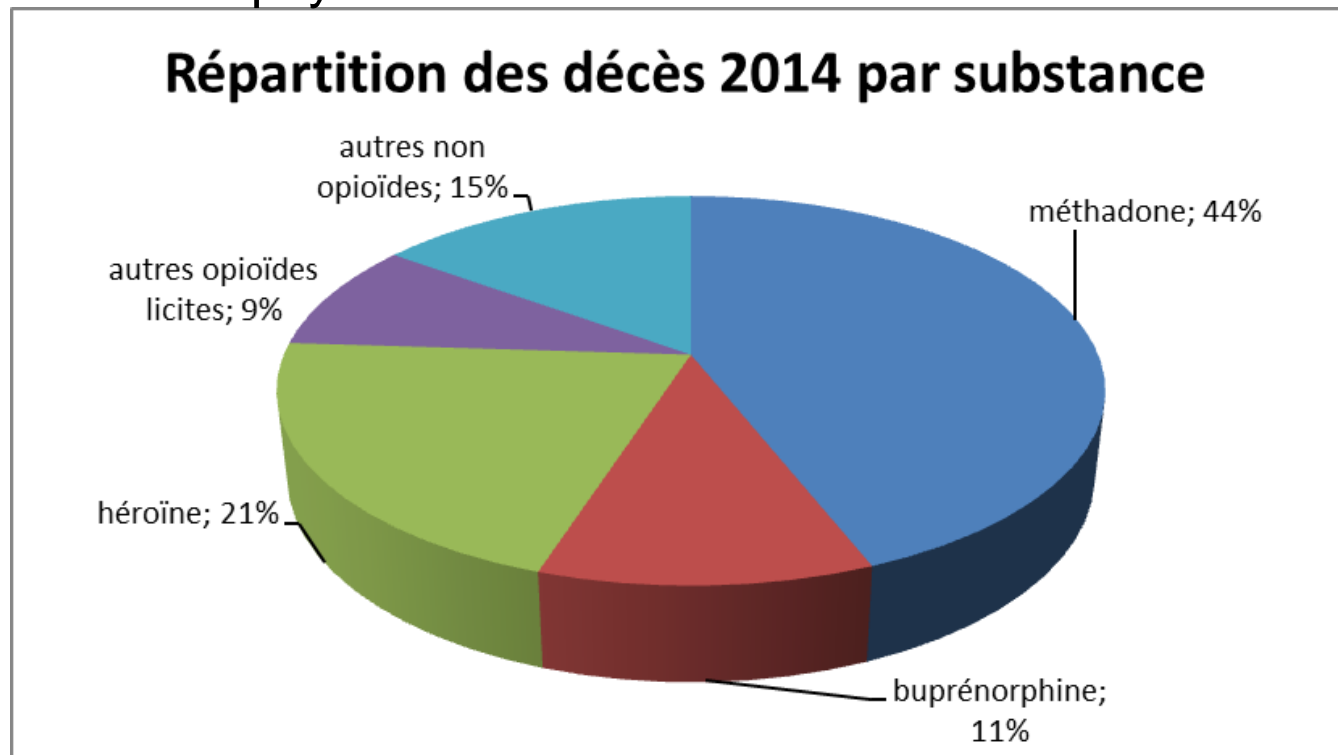
- Les risques liés aux produits (risques qui sont parfois sous-estimés par les usagers)
- Les effets des substances, leur pharmacocinétique sont différents chez l'enfant et chez l'adulte
- Les risques d'exposition pédiatrique
 - accidentelle (flacon ou gélule de méthadone, cannabis...)
 - ou passive (air ambiant, allaitement...)
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants, les substances psychotropes (cannabis, cocaïne mais aussi alcool, tabac, méthadone...)
- Ne pas hésiter à consulter rapidement en cas de suspicion d'intoxication

Un type d'intoxication fréquent :
la surdose en opioïdes...

Les surdoses en opiacés/opioïdes (1)

D'après l'étude nationale DRAMES (*Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances*) menée avec les toxicologues analystes et les services de médecine légale :

- En France en 2014 : 243 décès directement liés à des substances psychoactives



Les surdoses en opiacés/opioïdes (2)

La triade

- troubles de la conscience, coma calme, hypotonique
- myosis bilatéral,
- bradypnée ou apnée

Les surdoses en opiacés/opioïdes (3)

Il existe un antidote : la **naloxone**

Décès en partie évitables si les usagers et les témoins étaient formés et disposaient de l'antidote

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande d'élargir la mise à disposition de la naloxone, auprès des usagers d'opioïdes et de leur entourage

La naloxone: quelques rappels

- Antagoniste
 - pur et spécifique des récepteurs opioïdes,
 - rapide (agit en moins de 2 mn en IV)
 - et de courte durée d'action (environ 30 mn en IV).
- Permet de lever la dépression respiratoire et d'améliorer la reprise de conscience du patient.
- Présente peu d'effets indésirables.
- Pas d'effet nocif si pas d'intoxication aux opiacés
- Existe sous forme injectable (NARCAN[®] 0,4 mg/ml)

Du nouveau dans le traitement des surdoses en opiacés/opioïdes

27/07/2016 en France

Mise à disposition auprès des usagers d'opioïdes, de **NALSCUE®** naloxone par **voie nasale**



Mise à disposition d'une forme pour pulvérisation nasale: NALSCUE®

- Chaque kit de NALSCUE® contient 4 pulvérisateurs à usage unique
- contenant 0,9 mg/0,1 ml (*plus dosé que NARCAN®*)
- de solution pour pulvérisation nasale (*plus facile à administrer par un tiers que le NARCAN®*)
- Indication : traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, chez l'adulte et l'enfant, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence
- Prêt à l'emploi, mais nécessite une formation préalable de l'utilisateur et de l'entourage

Comment utiliser NALSCUE® ?

Appeler d'abord les secours

Puis administrer

- 1^{ère} dose de 1,8 mg soit une pulvérisation par narine



- si l'état du patient ne s'améliore pas au bout de 3 à 5 mn: 2^{ème} dose de 1,8 mg

Effets indésirables de NALSCUE®

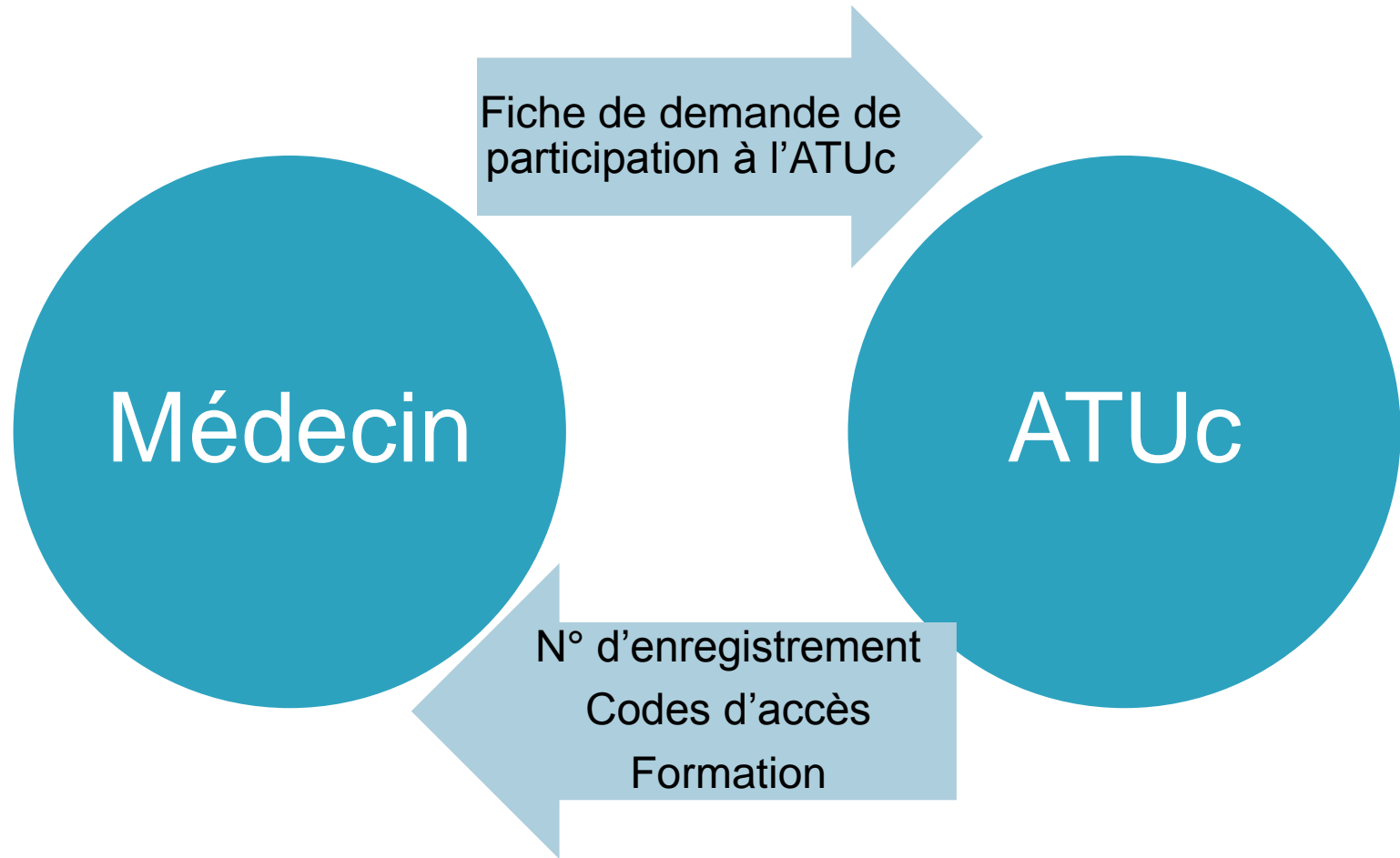
- Effets indésirables les plus fréquents :
 - dysgueusie
 - céphalées
 - syndrome de sevrage en opiacés (larmoiement, rhinorrhée, bâillements, crampes abdominales, nausées ou vomissements, mydriase, anxiété...)
- Possibilité de réapparition des signes opiacés
→ surveiller le patient après administration

Mise à disposition élargie mais... dans le cadre
complexe d'une Autorisation Temporaire
d'Utilisation de cohorte (ATUc)...

Modalités pratiques : Qui peut inclure des patients dans l'ATUc?

Médecins exerçant

- dans un service d'Addictologie ou dans un service bénéficiant de l'intervention d'une Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA)
- dans un service d'Urgences
- dans un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie *(pour l'instant pas les CAARUD)*)
- en unités sanitaires en milieu pénitentiaire



<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/NALSCUE-0-9-mg-0-1ml-solution-pour-pulverisation-nasale-en-recipient-unidose>
Ou atunalscue.fr

Modalités pratiques : Quels patients peut-on inclure dans l'ATUc?

- Tous les opioïdes peuvent induire une surdose
 - Médicaments : morphine, buprénorphine, méthadone, dextrométhorphan, fentanyl, tramadol, pholcodine...
 - et produits illicites : héroïne, opium

NALSCUE® peut être prescrit à toute personne présentant un risque de surdosage aux opioïdes.

- Prescrire en priorité aux usagers les plus à risques
 - Les usagers de drogues et particulièrement les poly-consommateurs, ceux vivant dans des conditions précaires
 - Les personnes ayant un antécédent de surdose
 - Les personnes ayant une tolérance aux opioïdes réduite après une cure de sevrage, une incarcération ou une interruption de traitement
 - Les personnes qui consomment des opioïdes et qui ont des jeunes enfants (intoxications accidentelles)

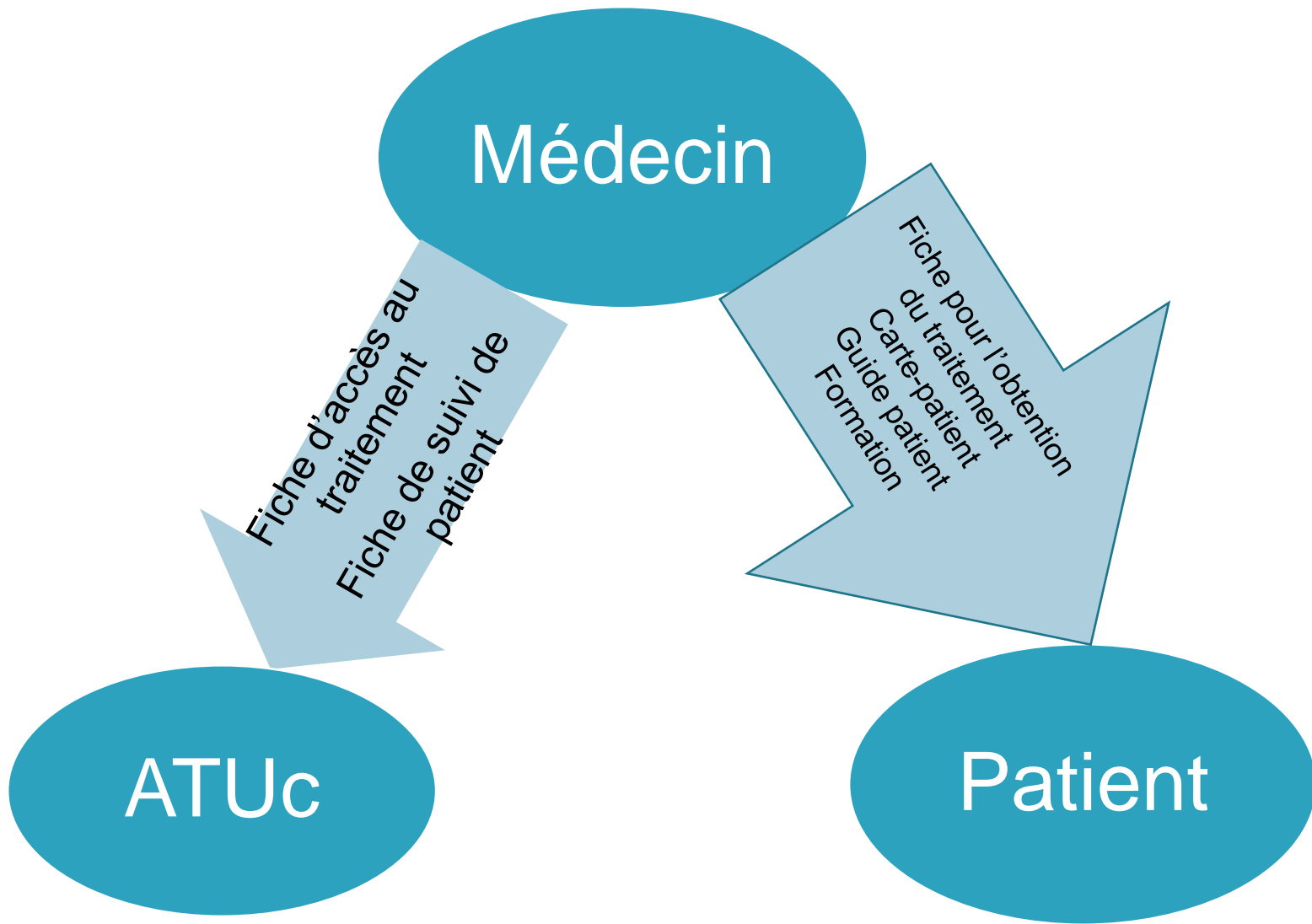
Médecin

Fiche d'accès au
traitement
Fiche de suivi de
patient

ATUc

Fiche pour l'obtention
du traitement
Carte-patient
Guide patient
Formation

Patient



Carte-patient

Toute personne ayant porté secours à ce patient (témoin, membre de la famille, ami, médecin, service d'urgence) doit impérativement informer son médecin :

DOCTEUR :

TÉL :

TÉL PORTABLE :

E-MAIL :

NOM DU PATIENT :

.....

NUMÉRO PATIENT :

.....

Je suis inclus dans une ATU de cohorte **NALSCUE®** (naloxone intranasale), indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes. La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes.

Ce médicament peut me sauver la vie en cas de surdosage aux opioïdes. Toute personne proche (ami, famille) est en mesure de m'administrer ce médicament selon le schéma figurant dans la notice.

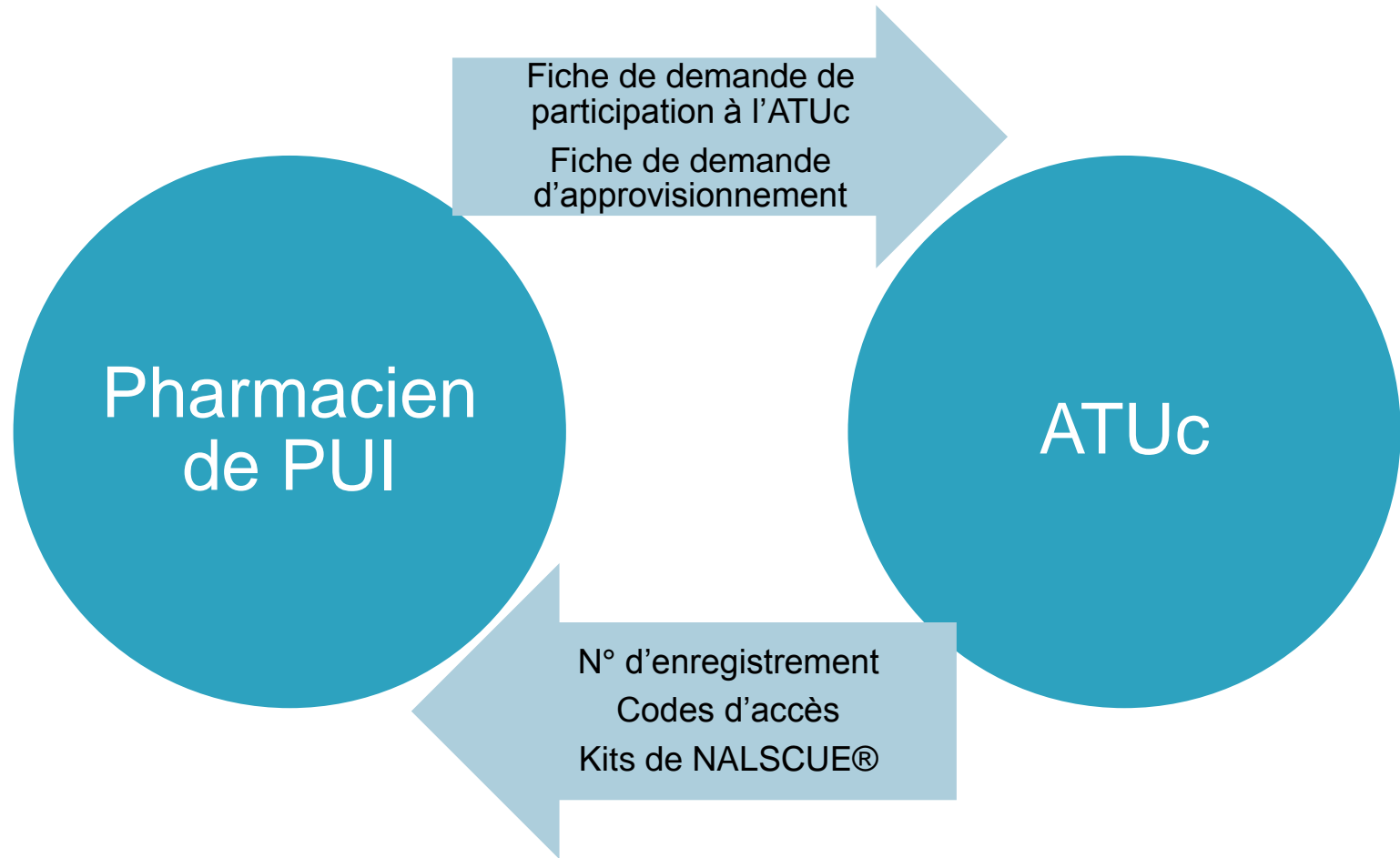
Avant toute utilisation de **NALSCUE®**, appeler le service d'urgence en composant le 15 ou le 112.

Administrer une pulvérisation dans chaque narine (1 dispositif pour chaque narine). Après 3 à 5 minutes, en absence d'amélioration de la respiration ou de l'état d'éveil, administrer une pulvérisation dans chaque narine avec deux nouveaux dispositifs.

Il est important de prévenir mon médecin qui m'a prescrit ce médicament et qui assure mon suivi. Ses coordonnées sont au verso de cette carte.

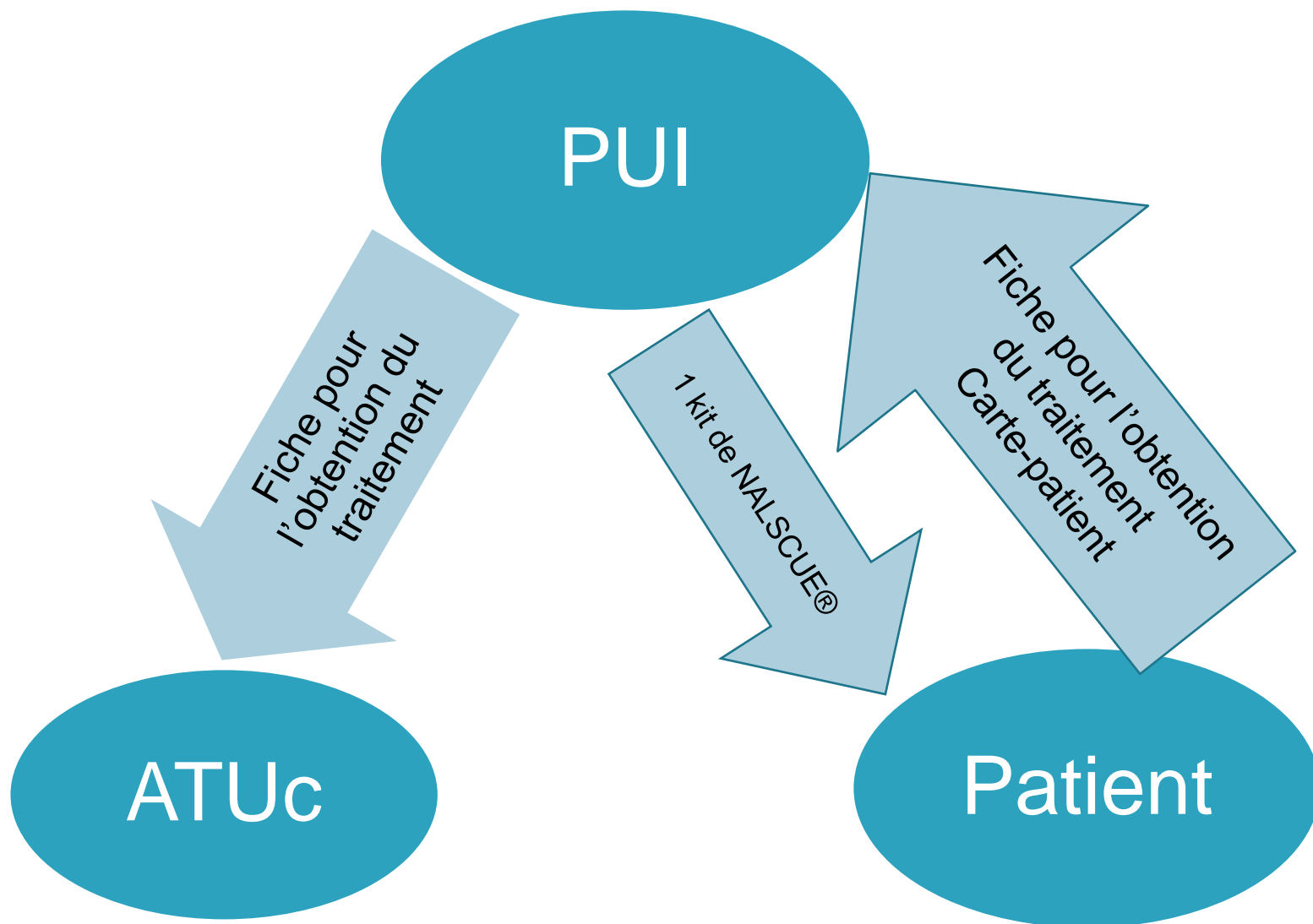
Modalités pratiques : qui peut dispenser NALSCUE® ?

- Les Pharmacies à Usage Intérieur autorisées à rétrocéder
- Les CSAPA gérés par un établissement de santé disposant d'une PUI
- Les CSAPA membres d'un groupement sanitaire ayant mis en commun une PUI d'un établissement de santé



<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/NALSCUE-0-9-mg-0-1ml-solution-pour-pulverisation-nasale-en-recipient-unidose>
Ou atunalscue.fr

Modalités pratiques : la dispensation



Modalités pratiques : la vigilance

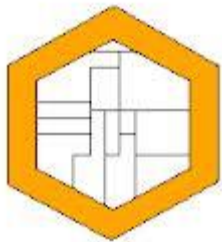
- La notification

- d'un effet indésirable (grave ou non grave) susceptible d'être dû à NALSCUE®
- d'une grossesse
- d'une inefficacité
- d'une erreur d'administration
- d'une exposition accidentelle...

doit être faite

- par tout professionnel de santé : auprès du laboratoire
- ou par les patients : auprès du CRPV ou du CEIP.

Pour toute question:



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

pharmacodependance@chru-lille.fr

Tél.: 03 20 44 68 64