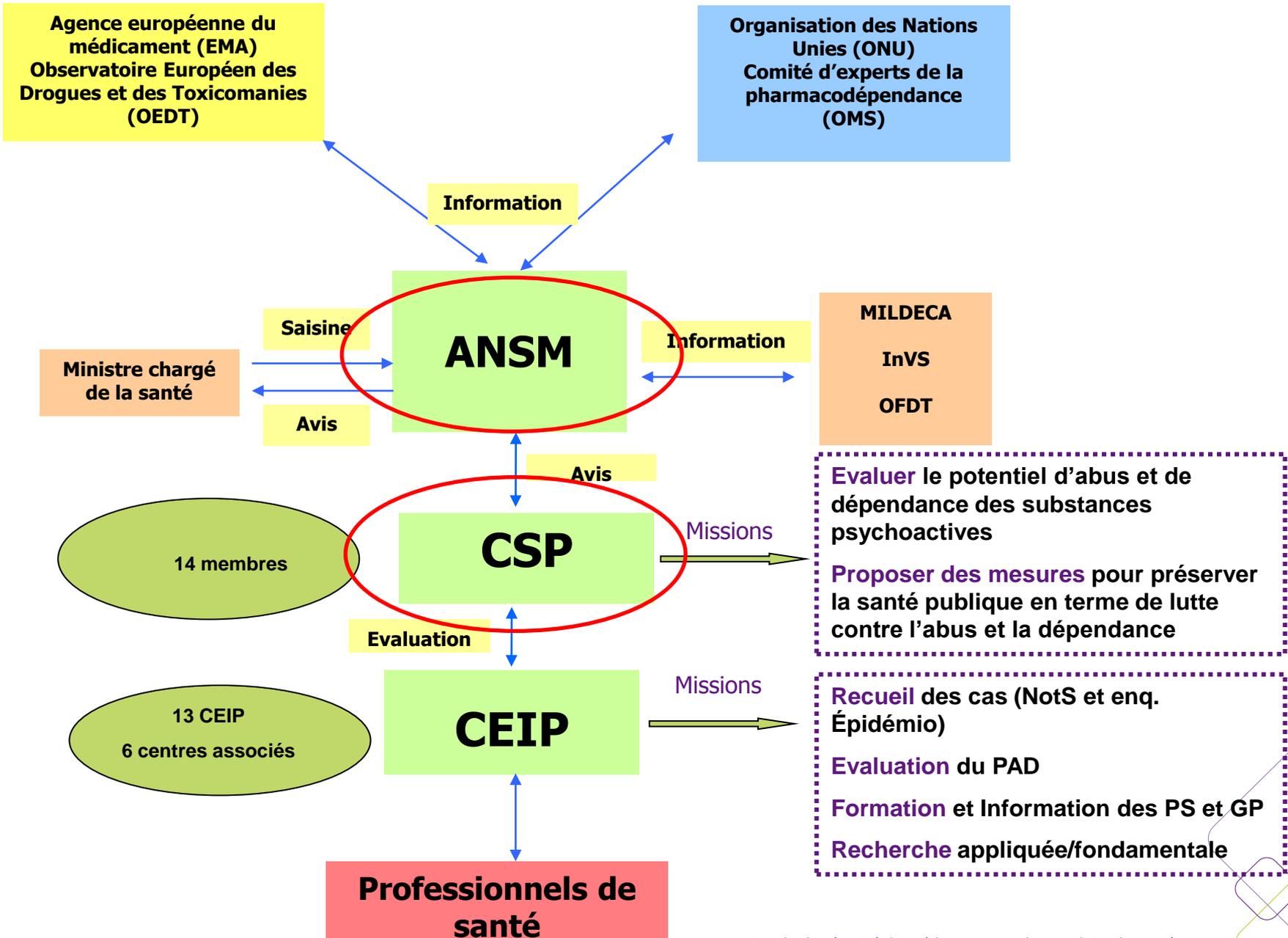


# Faits marquants 2014 en addictovigilance

**Nathalie RICHARD**  
Direction des médicaments de  
neurologie-psychiatrie-antalgie-stupéfiants

3ème rencontre d'addictovigilance - 5/12/2014 - Marseille



# Actualités substances (1)

- ◆ **Cannabinoïdes de synthèse** : substances de synthèse qui se fixent sur les mêmes récepteurs que le THC, + de 80 CS identifiées le 31 mai, nombreux effets toxiques(troubles psychotiques, dépression respiratoire, dépendance...
  - Classement au niveau européen: générique (UK DK) et par substances
  - Avis de la commission des stupéfiants : proposition de classement générique le 20 juin 2013
  - *Proposition d'arrêté de classement envoyé à la DGS le 27 novembre*

## Actualités substances (2)

- ◆ **Poppers** : Bulletin des vigilances en juillet 2014 et point d'information sur les risques liés à leur utilisation mis en ligne le 7 octobre
  - 1990 : décret d'interdiction de la vente et de la distribution gratuite au public des produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle ou de pentyle ou leurs isomères.
  - 2007 : décret d'interdiction de la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché.
  - 2009 : décision du Conseil d'Etat[6] annulant le décret de 2007.
  - 2011 : arrêté d'interdiction de la vente et la cession au public des poppers
  - 2013 : annulation de l'arrêté de 2011 par le Conseil d'Etat

# Actualités Médicaments

- Benzodiazépines
- Sativex
- Baclofène
- Méthadone gélule
- BHD génériques
- Dextrométhorphan
- Oxycodone

# Benzodiazépines, où en est on ? (1)

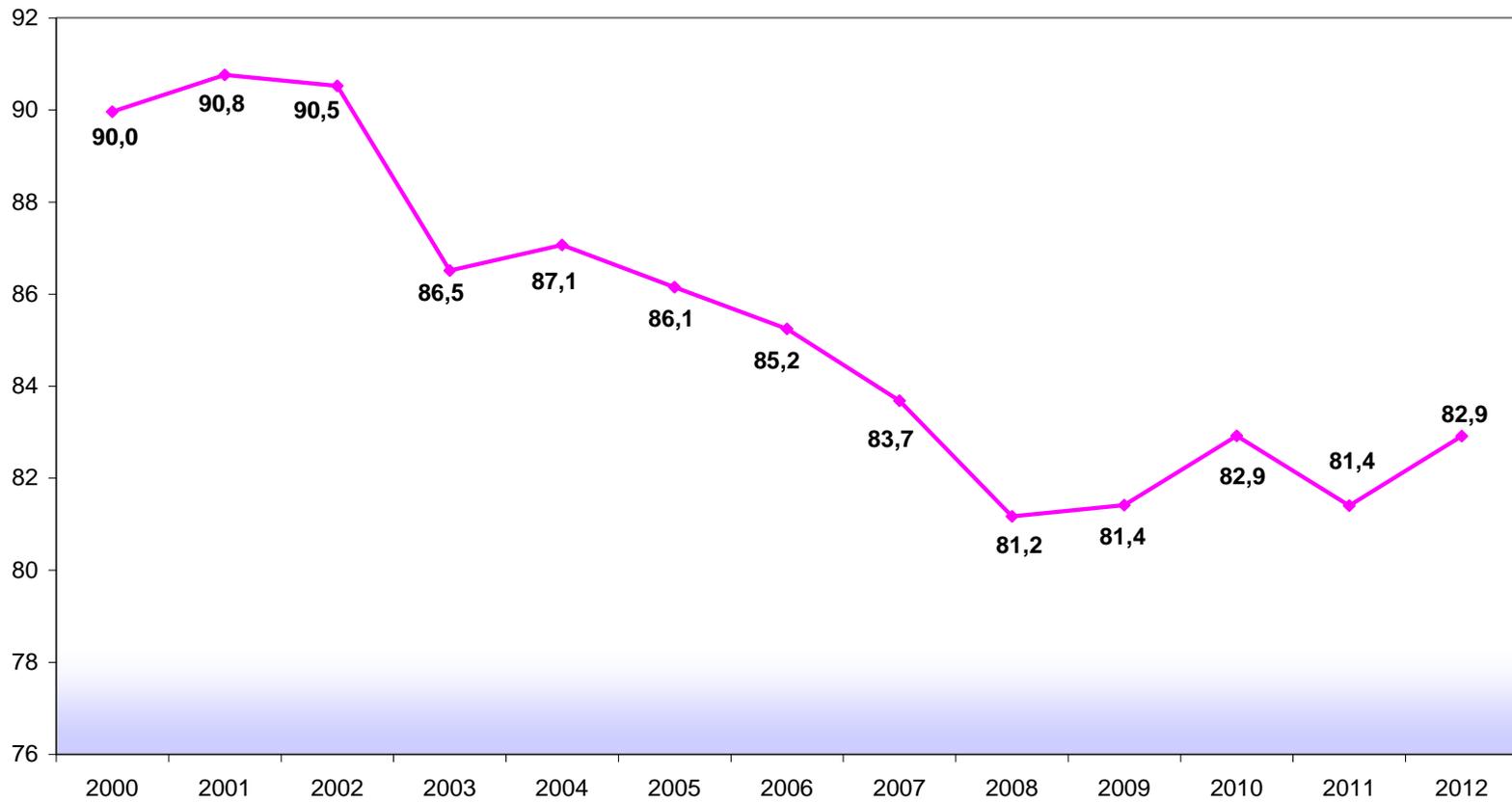
- Rapport Afssaps 2012 sur données de consommation et données de l'assurance maladie:
  - 1 français sur 5 consomme une benzo ou apparenté
  - Trop longue durée de traitement
  - 1<sup>er</sup> / 2<sup>ème</sup> consommateur européen
  - 1ers résultats études démence?
- En 2012/2013 :
  - Condition d'accès du Rivotril très restreintes
  - Retrait du marché du tétrazépam (UE) en juillet 2013: B/R négatif
  - Arrêt de commercialisation du Rohypnol en septembre 2013

# Ventes ville (nombre de boites)

- ◆ **131** millions de boites vendues en 2012 (134 millions en 2010)
- ◆ **66,8 millions de boîtes de bzd anxiolytiques** (64,9 en 2010)
- ◆ **50,7 millions de boîtes de bzd hypnotiques et apparentées** (48,2 en 2010)
- ◆ **6,3 millions de boîtes de tétrazépam** (9,7 en 2010) soit **36,5%** (57,9% en 2010) de la consommation totale des myorelaxants d'action centrale.
- ◆ **1,5 million de boîtes de clonazépam** (5,9 millions en 2010)

# Evolution de la consommation totale de BZD en France

EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES EN FRANCE  
(mesurée en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour)



source: ANSM



**11,5 Millions de français** ont consommé au moins une fois une benzodiazépine en 2012

◆ **7 Millions de français** ont consommé au moins une fois une benzodiazépine anxiolytique en 2012

◆ **4,2 millions** ont consommé au moins une fois une benzodiazépine hypnotique en 2012

- ◆ Age médian des consommateurs de bzd : 56 ans (anxiolytiques : 55 ans hypnotiques : 58 ans)
- ◆ 64% sont des femmes
- ◆ 18 % des femmes françaises de plus de 65 ans consomment une bzd hypnotique
- ◆ 33 % des femmes françaises de plus de 65 ans consomment une bzd anxiolytique
- ◆ Doses supérieures à l'AMM pour 35 % des utilisateurs de benzo hypnotiques (5% des utilisateurs de bzd anxiolytiques)
- ◆ Prescripteurs : exercice libéral 90% mais diminue. MG à 90% prescripteurs d'anxiolytiques et hypnotiques
- ◆ 22,2 % consomment 2 bzd simultanément

# Focus sur les durées d'exposition (sur 6 années de suivi)

## Consommation plus de 3 mois dans l'année pour :

- 55 % des consommateurs de bzd hypnotiques (2,31 millions)
- 59% des consommateurs de bzd anxiolytiques (4,13 millions)

# Focus sur les durées d'exposition (sur 6 années de suivi)

- 17,4% des consommateurs de bzd hypnotiques n'interrompent pas leur traitement entre la première et la dernière date de remboursement et pour la moitié d'entre eux (365 400) cette durée est au moins égale à 5 ans

*A contrario, plus de la moitié des utilisateurs de benzodiazépines n'ont qu'une seule délivrance au cours du suivi*

# Mesures galéniques : prévention du risque de soumission chimique

*Ajout d'un colorant bleu au Rohypnol*

*Puis en septembre 2012 au Rivotril gouttes.*

# Mesures réglementaires : encadrement de la prescription et de la délivrance

- ◆ Limitation de la durée de prescription à 12 semaines pour les anxiolytiques
- ◆ Limitation de la durée de prescription à 4 semaines pour les hypnotiques
- ◆ Limitation de la durée de prescription à 14 jours pour le Rohypnol
- ◆ Obligation de prescription sur ordonnance sécurisée : Rohypnol, Tranxène, Rivotril
- ◆ PrimoPrescription réservée à certains spécialistes : Rivotril

# Ce que propose l'ANSM

- ◆ Limitation de la durée de prescription de l'ensemble des benzodiazépines à 4 semaines (à l'exception des bzd utilisées dans l'épilepsie)
  - Pour limiter les durées de traitement
  - Pour réévaluer la pertinence du traitement
- ◆ Généralisation de la prescription des benzodiazépines sur ordonnances sécurisées
- ◆ Adaptation du conditionnement des bzd aux conditions de prescription et de délivrance pour limiter risque d'abus

|  
**Avis favorable de la Commission des stupéfiants de juin 2013**

# Sativex (1)

## spray buccal extrait de Cannabis sativa (THC +cannabidiol)

- Le cannabis est un stupéfiant
- Avant juin 2013, interdiction d'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques (uniquement THC)
- Depuis juin 2013 : modification du décret : autorisation du cannabis et de ses dérivés s'ils sont contenus dans une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM

# Sativex (2)

- **Evaluation du Sativex :**
  - Autorisé au Canada depuis 2005
  - Procédure européenne, reconnaissance mutuelle (déjà AMM en UK, Espagne, Allemagne...)
  - **Une seule indication, la même dans tous les pays de l'UE :** « *amélioration des symptômes des patients adultes atteints de spasticité en cas de sclérose en plaques, en cas de non amélioration par d'autres ttt anti spasmodiques* »

# Médicament à base de cannabis (3)

## ➤ **Evaluation du Sativex : risques identifiés**

- Utilisation hors AMM +++
- Risque d'abus : pris en compte dans le PGR
- Risque d'intox chez l'enfant : pas de risque mortel mais risque d'intoxication
- Risque de détournement : faible (pic plasmatique moins élevé et d'apparition plus lente qu'avec le cannabis) et taille des gouttelettes élevée

# Médicament à base de cannabis (4)

- PGR européen
- Suivi national de PV et d'addictovigilance
- Restriction des Conditions de Prescription et de Délivrance :
  - Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours ; prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ou prescription sur ordonnance sécurisée).
  - Prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation.
  - Renouvellement non restreint.
    - AMM le 8 janvier 2014
    - *Commercialisation début 2015 (selon le laboratoire)*

# Baclofène (1)

- Usage grandissant hors AMM dans le ttt de la dépendance à l'alcool
- Mise en place d'un suivi de PV en 2011
- Mai 2013 : début de l'instruction de la RTU: aide au maintien de l'abstinence et réduction de la consommation d'alcool
- Plusieurs études cliniques
- 2 essais cliniques en cours :
  - Alpadir (labo Ethypharm) : multicentrique randomisée double aveugle vs placebo, poso cible 180 mg Aide au maintien de l'abstinence après sevrage
  - Etude bacloville (AP-HP) : randomisée double aveugle vs placebo. Risque faible de consommation Poso cible 300mg
- Séries en ouvert à fortes posologie (ex De Beaurepaire jusqu'à 400mg/j)

# Baclofène (2)

- Données assurance maladie : en 2012 : environ 22 000 patients et + de 10 000 prescripteurs généralistes
- Présomption d'efficacité et balance B/R favorable
- Données cliniques de tolérance
  - CNPV mai 2012 : 100 cas (dont risque suicidaire)
  - CTPV avril 2013 : 263 cas dont 93 graves
  - Bacloville avril 2013 : 282 patients randomisés ; 4DC, chutes, AVP, troubles psychiatriques

# Baclofène (3)

- RTU le 17 mars 2014 avec portail pour la prescription : environ 4500 patients
  - Indications : aide au maintien de l'abstinence après sevrage et réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible
  - Prescription ouverte aux généralistes avec 2eme avis à partir de 120mg/j
  - 200 mg/j max

# Méthadone gélule

Au bout de 6 ans de commercialisation :

- Peu de détournements
- Peu d'injections et de sniffs

**Mais**

- Encore des intoxications accidentelles chez l'Enfant
  - Nombre de décès important (DRAMES) (notamment sujets naïfs)
  - Augmentation de l'obtention illégale
    - ➡ Accès à la méthadone trop restreint ?
- 
- CTCEIP du 13 février et CSP du 20 mars : proposition d'allongement de la durée maximale de prescription à 28 j
  - Parution de l'arrêté modifiant la durée de prescription de la méthadone gélule à 28 jours au JORF le 17 octobre 2014

# BHD génériques

- CSP 21 mars 2013 : problématique des lésions cutanées observées après mésusage par voie intraveineuse des GNR de BHD, (présence d'excipients insolubles : silice colloïdale anhydre, stéarate de Mg, talc)
- Rencontre Ethypharm (fabriquant des GNR) et Ansm le 27 mai 2013
- Etude comparative sur la distribution des particules insolubles du cpr 8 mg du GNR sur le marché, du cpr 8 mg nouvelle formulation et de Subutex : diamètre et un profil granulométrique et nombre de particules comparables entre BHD nouvelle formulation et Subutex
- Dépôt des demande de modification de la formulation des génériques par les différents titulaires début 2014
  - ➡ Avis favorable entre mars et juin 2014 et modification de la formulation de l'ensemble des génériques depuis septembre 2014

# Dextrométhorpane

- ◆ Dérivé morphinique antitussif d'action centrale indiqué chez l'enfant et l'adulte dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation.
- ◆ Présent dans de nombreuses spécialités sirop, comprimé, gélule, capsule, pastille et sachet-dose.
- ◆ Utilisés par des adolescents, jeunes adultes ou polytoxicomanes à des fins « récréatives » ou de « défonce ».
- ◆ Marge thérapeutique étroite
  - En septembre 2014, sensibilisation des professionnels de santé par différentes actions de communication : flyer (dépliant), différents courriers de « Mise en garde » diffusés aux médecins, pharmaciens, services de médecine scolaire (collèges et lycées), centres de PMI2/Planning familial et associations de prévention de l'usage de drogues chez les jeunes
  - En novembre : bulletin des vigilances et point d'information sur le site de l'Ansm

# Oxycodone

- Problème d'abus et d'usage détourné important aux Etats-Unis
- Dernier bilan d'addictovigilance (CTCEIP du 24/10/2013) :
  - Augmentation de la consommation
  - Augmentation de la notification de cas d'abus et de dépendance (majoritairement suite à un traitement de la douleur)
  - Nombre de cas rapportés de nomadisme médical ou d'injection faible
  - Usage détourné limité en France
- Passage en et en CSP le 21/11/2013
- Bulletin des vigilances en avril 2014
- Point d'information sur les Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III, en ligne le 30 octobre 2014

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.