

Apport de l'addictovigilance pour les cliniciens

Intérêt des «outils» pour étude des médicaments de
substitution aux opiacés
(MSO)



Dr Michel Mallaret
CEIP-A Grenoble

Biarritz, octobre 2011



Merci aux participants de toutes les enquêtes et notifications !

Vous êtes des acteurs de Santé Publique !



Addictovigilance : Information des cliniciens, public

Apport à la pratique clinique

Mise au point Afssaps BHD

(pdt JM Delile, membres d'horizons variés)

Mise au point • octobre 2011

«Outils» d'étude des CEIP

Evaluation des abus et dépendance des MSO

Notifications spontanées

Ordonnances falsifiées
OSIAP

Patients dépendants
suivis en centres
(CSAPA,...)
OPPIDUM



Décès
DRAMES

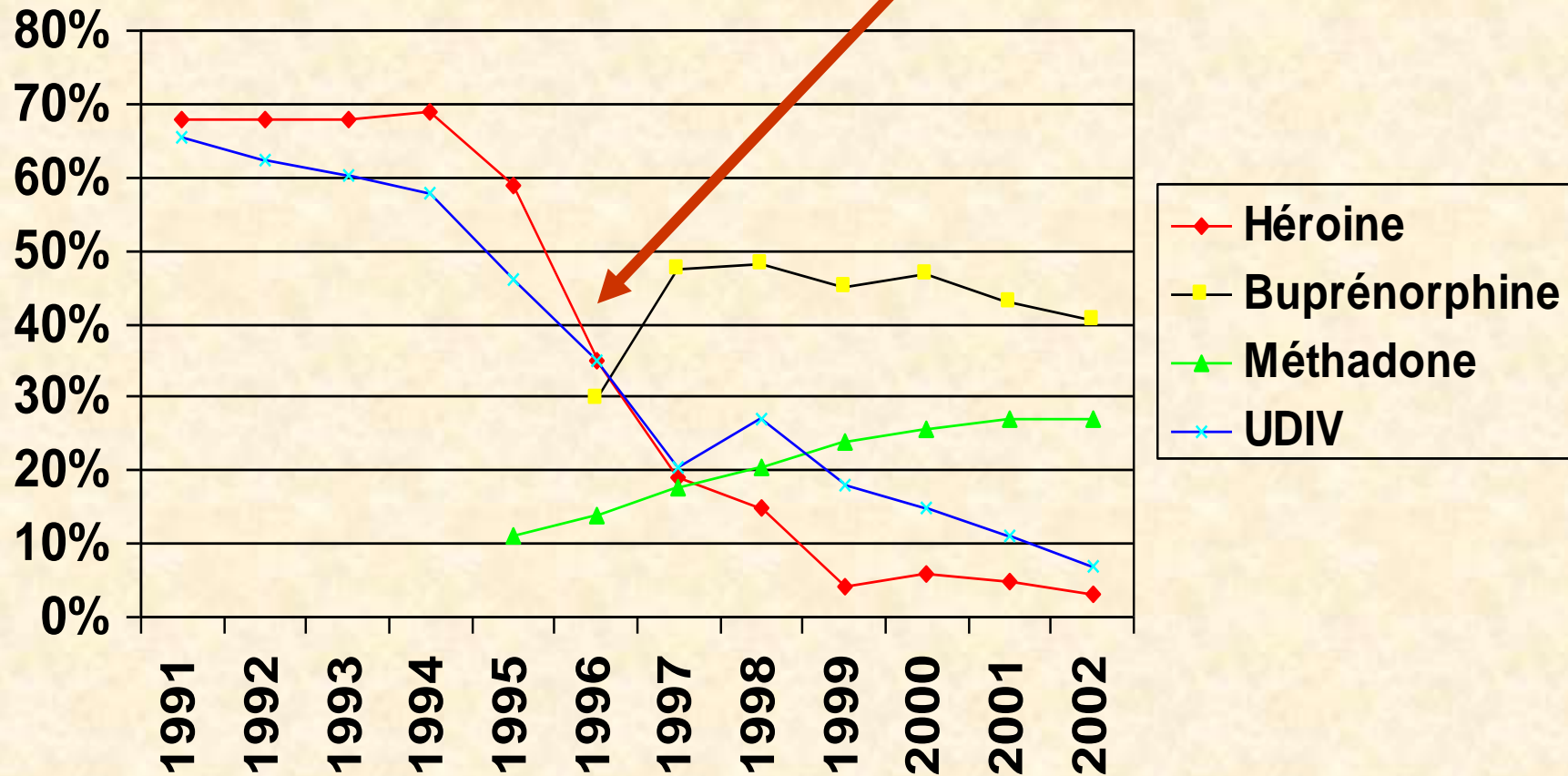
Patients dépendants
suivis en médecin
ambulatoire
OPEMA



Données
Assurance
maladie
/CEIP/Afssaps

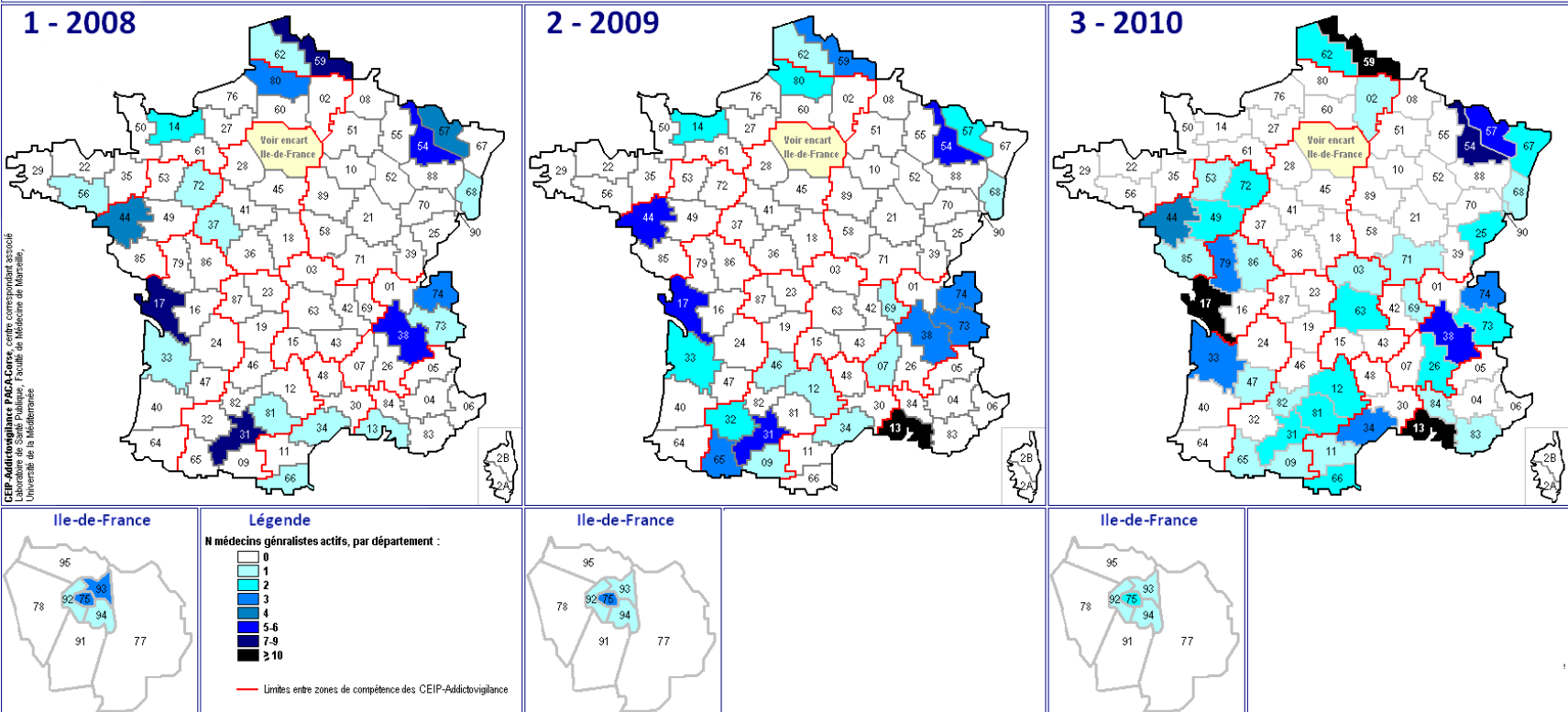
Bénéfice des MSO sur l'héroïnomanie

Oppidum: évolutions Marseille 1995 / 2002





OPEMA Programme OPEMA, 2008-2010 (enquêtes 1 à 3) : Evolution de la participation et des inclusions.



CEIP-Addictovigilance PACA-Corse, centre correspondant associé
 Laboratoire de Santé Publique, Faculté de Médecine de Marseille,
 Université de la Méditerranée



- Contrôle qualité (0,5% de fiches invalidées)
- 112 médecins actifs
- 1385 patients (38,2 12,7 ans)
- Vacc. Hep B (58%); séro+ VHC: 20% VIH :3%
- Co-morbidité psy : 55,2% (psychose : 5%)
- Anciens injecteurs : 45%
- Injecteurs : 6% ; sniff : 19%



- 2434 fiches produits
- Méthadone : 472 (41%) (gélule : 36%)
 - Dose : 62 ± 35 mg
- Buprénorphine : 652 (57%)
 - Dépendance primaire : 1%
 - Dose/j princeps : 9,95 ± 7,2 ; générique : 6,66 ± 4,4 mg
 - IV : 7,7% ; sniff : 6,6% ; fumée : 0,6% ans
- Skénan® : 12, Moscontin® : 1 ; Temgésic® : 2



Résultats de l'enquête n°22

4->31 octobre 2010



Christophe Moracchini, Elisabeth Frauger, Joelle Micallef
CEIP-addictovigilance PACA Corse

Pharmacologie clinique, Hôpital de la Timone,
CHU de Marseille, AP-HM

<http://www.observation-pharmacodependance.org/>

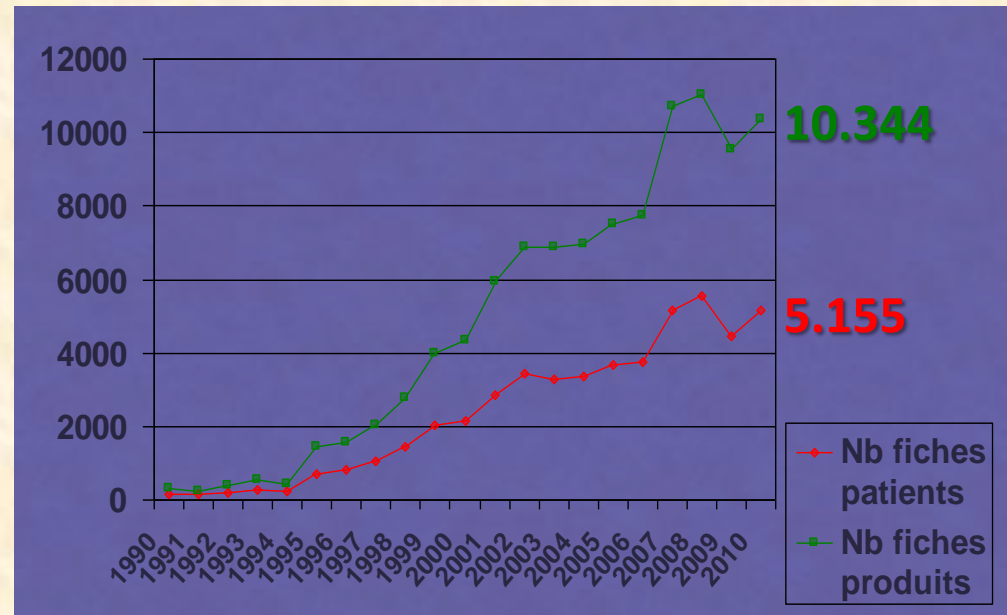


- **sujets inclus n=5155**
- **centres d'enquête n=141**

Avec outre mer : 7 centres d'enquête (184 sujets inclus) Réunion, Guyane, Guadeloupe, Saint-Martin, Polynésie Française et Nouvelle Calédonie

OPPIDUM, 1990-2010

- ✓ + de 50.000 fiches sujets
- ✓ + de 100.000 fiches produits



Répartition par spécialités Méthadone

Sous protocole et hors protocole

Sujets consommateurs de Méthadone : n=2601

Méthadone sirop

72%

(versus 78% en 2009)

Sous protocole 99%
Hors protocole 1% (n=22)

Méthadone gélule

25%

(versus 20% en 2009)

Sous protocole 99%
Hors protocole 1% (n=7)

Autres consommations de Méthadone signalées :

- Méthadone SAI (n=79, 3%) : 34% sous proto/66% hors proto
- Méthadone Belge (n=3)

Méthadone* sous protocole



MODE DE CONSOMMATION	2008	2009	2010
Dose en mg (m +/- ds)	62,2 33,5	62,1 33,5	60,9 34,5
Voie orale	100%**	100%**	100%**
Obtention illégale	3%	3%	4%
CONSOMMATIONS ASSOCIEES			
Benzodiazépines et apparentés	21%	23%	21%
Héroïne	19%	18%	18%

** 2-4 IV ou inhalé ou sniffé



* Spécialités : méthadone sirop, méthadone gélule, méthadone SAI

Répartition par spécialités Méthadone



	Méthadone sous protocole	
	Méthadone sirop	Méthadone gélule
n	1859	631
Premier contact	12%	8%
Age moyen	33,7 8,4	36,7 8,5
% d'homme	76%	73%
Activité professionnelle	42%	43%
Logement stable	83%	91%
Dose en mg (m +/- ds)	61,7 32,6 (1,5-300)	58,8 39,7 (1-300)
Voie orale	100%*	100%*
Obtention illégale	5%	1% (n=8)
Héroïne	21%	10%

*2 inhalé pour méthadone sirop et 1 inhalé pour méthadone gélule ** 1 sniff pour méthadone SAI hors protocole

Répartition par spécialités BHD

Sous protocole et hors protocole



Sujets consommateurs de BHD n=1523



Subutex®

57%

(vs 61% en 2009)

BHD gnr

36%

(vs 38% en 2009)



Répartition par fabricant :

BHD GNR (SAI*) n=196 (13%)
BHD Arrow® n=113 (7%)
BHD Mylan® n=197 (13%)
BHD Biogaran® n=27 (2%)
BHD Teva® n=6 (0,4%)
BHD Sandoz® n=2 (0,1%)



sous
proto
92%

hors
proto
8%



sous
proto
99,4%

hors
proto
0,6%
(n=3)

Autres consommations de BHD signalées :

- BHD SAI* (n=541, 7%) : 83% sous proto/17% hors proto
- Suboxone® (n=2) (dans le cadre d'un essai clinique)

* SAI : sans autre indication

Buprénorphine HD* sous protocole



MODE DE CONSOMMATION

Sous protocole de substitution*

	2008		2009		2010	
	Dose en mg/j (m +/- ds)	8,2	5,2	8,3	5,6	8,5
Voie orale	94%		94%		92%	
Voie nasale	8%		8%		10%	
Voie I.V.	7%		7%		9%	
Obtention illégale	9%		9%		10%	
CONSOMMATIONS ASSOCIEES						
Benzodiazépines et apparentés	23%		22%		23%	
Cocaïne	11%		8%		7%	
Héroïne	14%		15%		13%	

* **Spécialités** : Subutex®, BHD Arrow®, BHD Mylan®, BHD Biogaran®, BHD Teva®, BHD Sandoz®, BHD GNR, BHD SAI

Répartition par spécialités BHD



	Subutex®		BHD GNR (Arrow® + Mylan® + Biogaran®, Teva®, Sandoz®, SAI)	
n	805		538	
Age moyen	35,1	8,6	33,4	8,6
% d'homme	81%		80%	
Activité professionnelle	43%		45%	
Logement stable	81%		81%	
Dose en mg (m +/- ds)	9,3	5,8	7,4	4,9
Voie orale	92%		94%	
Voie nasale	12%		7%	
Voie inhalée	1%	(n=9)	0,6%	(n=3)
Voie I.V.	11%		5%	
Obtention illégale	10%		8%	
Consommation associée Héroïne	14%		11%	

* **Spécialités** : Subutex®, BHD Arrow®, BHD Mylan®, BHD Biogaran®, BHD Teva®, BHD Sandoz®, BHD GNR, BHD SAI

	Centres pénitentiaires	Autres centres*
Nb sujets	354	4378
Age	31,1 8,0	33,8 9,3
Activité prof.	37%	41%
Grande précarité	17%	8%
Usagers drogues IV	7%	8%
Usagers drogues voie nasale	34%	17%
Dépendance à l'alcool	28%	21%
Consommateurs héroïne	21%	16%
Sujets sous TSO	43%	80%
% SP/% HP**	78%/22%	97%/3%
Consommateurs médicaments	61%	87%
-Obtention illégale	49%	12%
-Dose > AMM	30%	12%

* Hors centres pénitentiaires et CAARUD

** % Sous protocole/ % Hors protocole

BHD : traitement nouveau ou intermittent

(EGB 2008; JP Fagot, Afssaps)(C. Collin Afssaps CNAM)

2006	2007	2008	N	% 2008
X				
	X			
		X	210	18,7%
X	X			
	X	X	152	13,5%
X	X	X	739	65,7%
X		X	24	2,1%
		Total	1125	100%

EGB 2008

210 nouveaux patients
(non traités durant les 2 dernières années précédentes)

Extrapolation 2008

109 125 patients
20 000 nouveaux

Minimum de 2 000 intermittents

X = au moins un remboursement de BHD dans l'année

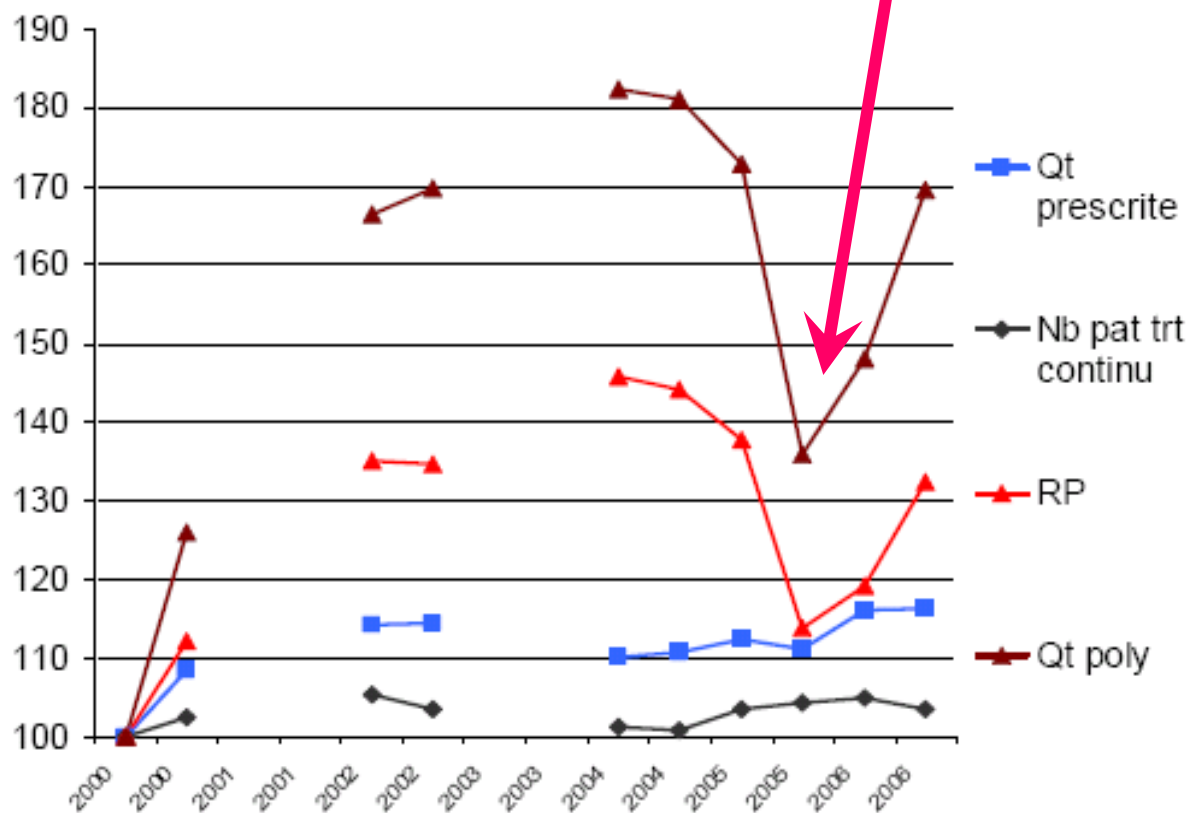
Conséquences pratiques en cas de traitement nouveau, intermittent

- Données CNAM (EGB 2008) : 22.000 patients nouveaux intermittents / an
- ≈ 22.000 patients \pm «naïfs» / an ?
- Justification d'un suivi rapproché le premier mois (1 / semaine)

Index de Polyprescription

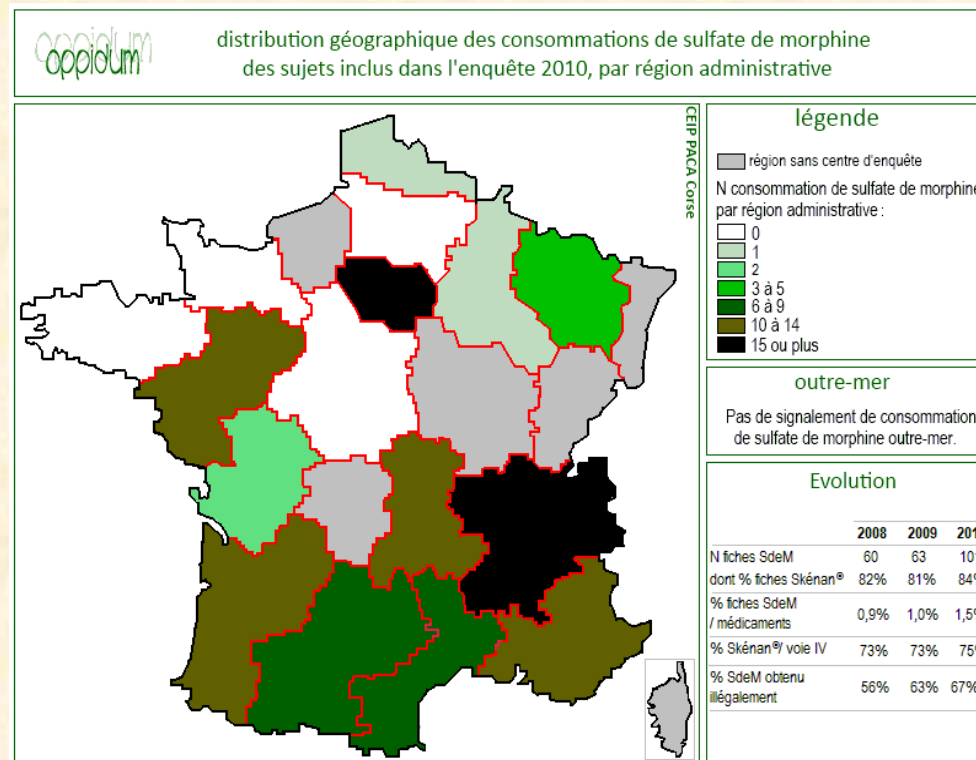
Effets du Plan d'Action de l'Assurance Maladie
(Pradel V et coll. CEIP et associé Marseille)

Evolution des indicateurs de détournement de la BHD dans les Bouches du Rhône



Différences régionales pour la substitution officieuse (sulfate de morphine)

OPPIDUM 2010



ASOS (9) 2009

Antalgiques Stupéfiants & Ordonnances Sécurisées

Prescription des antalgiques stupéfiants après suppression
du carnet à souches

« Substitution officielle » :

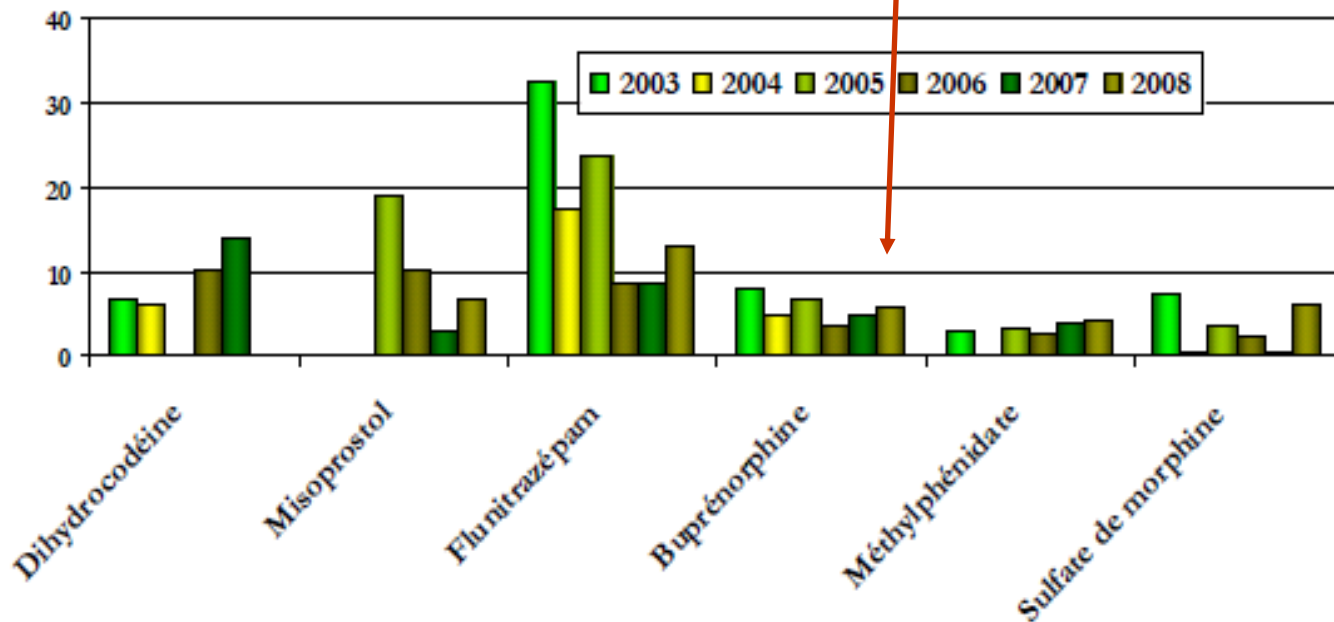
7 patients :

- 4 sulfate de morphine (Skénan®) 20-500 mg/24h
- 1 buprénorphine (Temgésic®)
- 1 morphine injectable (140 mg/24h)
- 1 fentanyl (Actiq® 600 + Durogésic®100 +
Durogésic®75)

Ordonnances suspectes, Indicateur d'abus possible (OSIAP)

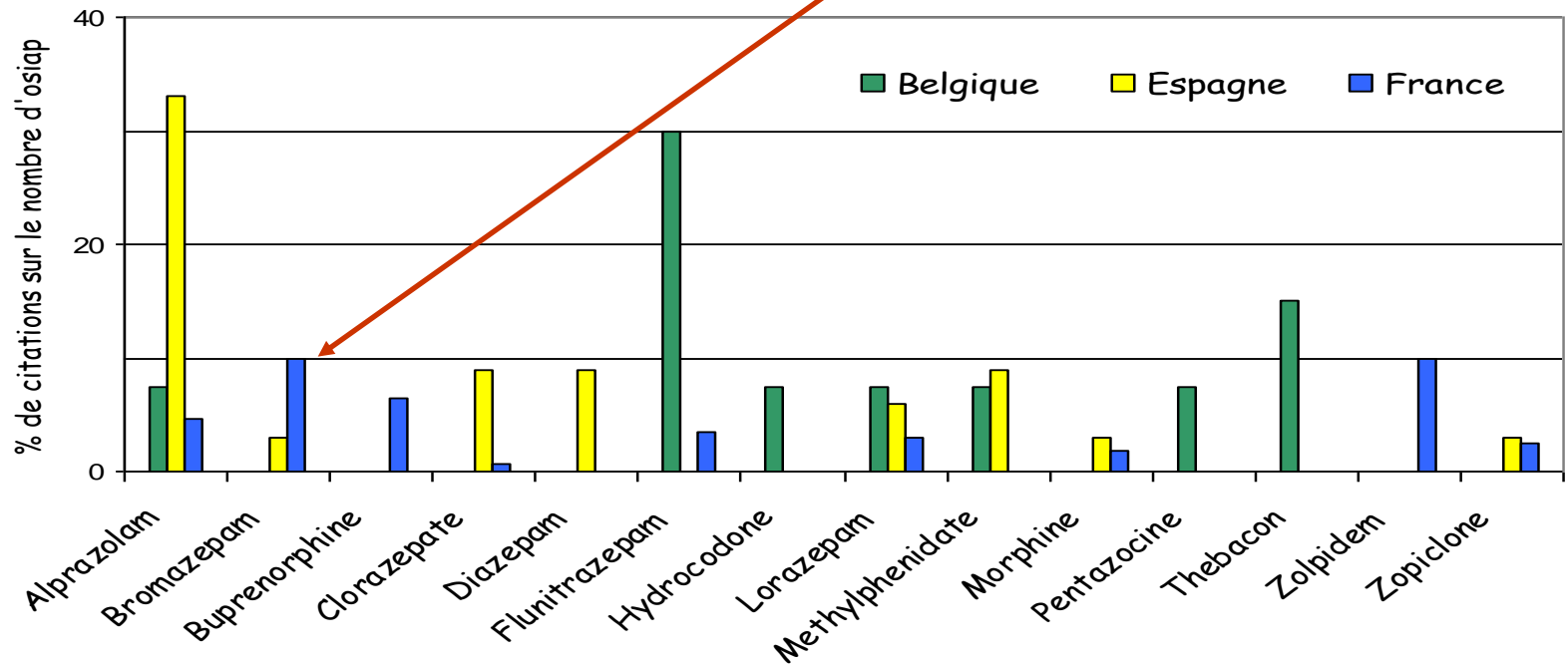
417 médicaments

Nombre de signalement de falsifications
millions de dose définie journalière



Variabilités de l'abus en fonction du contexte réglementaire et accessibilité en Europe Ordonnances falsifiées (CEIP Toulouse coordonateur)

- Variations nationales (Belgique, Espagne, France) ordonnances Falsifiées Buprénorphine en France



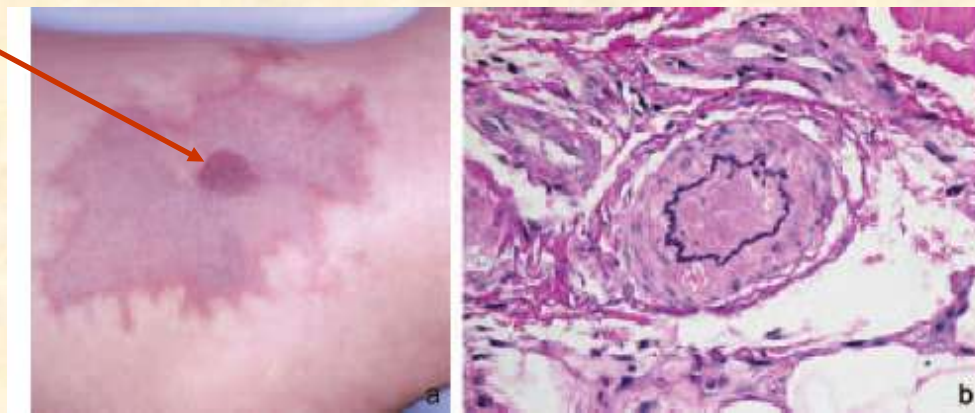
TTT substitutif dépendance avérée opiacés

Prise en charge médicale, sociale, psychologique



Notification spontanée :

- Mésusage
- Fractionnement dans journée
- Dose quotidienne élevée
- Détournements
- Injection intraveineuse (mains bouffies, CEIP Montpellier)
- Dermite livédoïde (Nicolau.IA ?): coord. CEIP (Nantes)
- Sniff
- S. sevrage
- Trafics
- Décès



Voie intraveineuse : Euphorie, renforcement

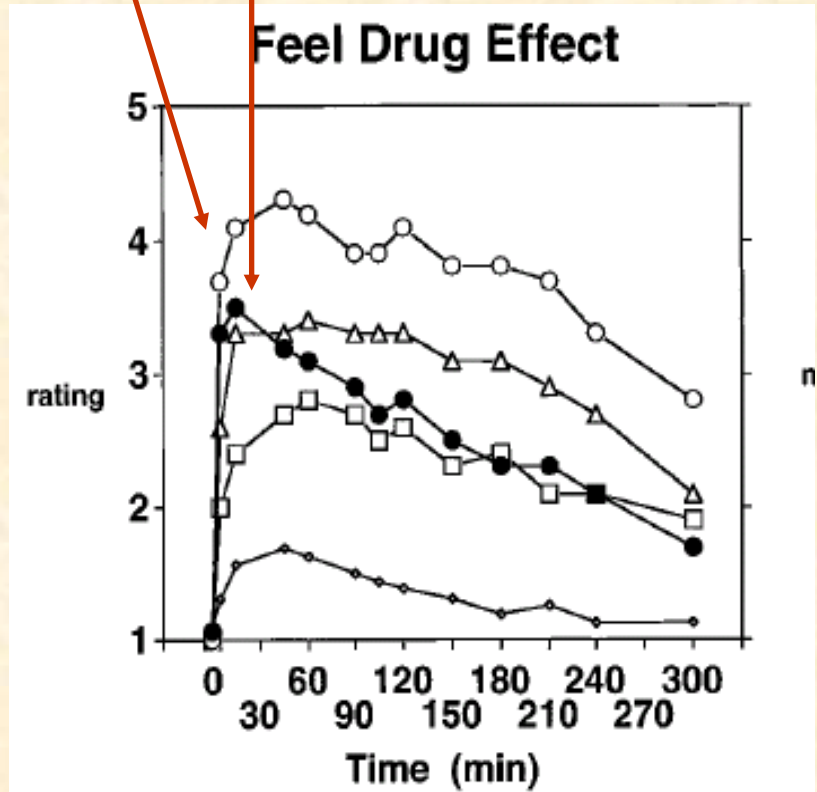
Buprénorphine (0,5.2.8 mg), méthadone (5.10.20 mg)

Comer SD et coll., 2005



Buprénorphine (0,3 mg/kg)
morphine 10 mg

(Zacny et coll, 1997)





Comparaison des injecteurs selon études (OFDT)

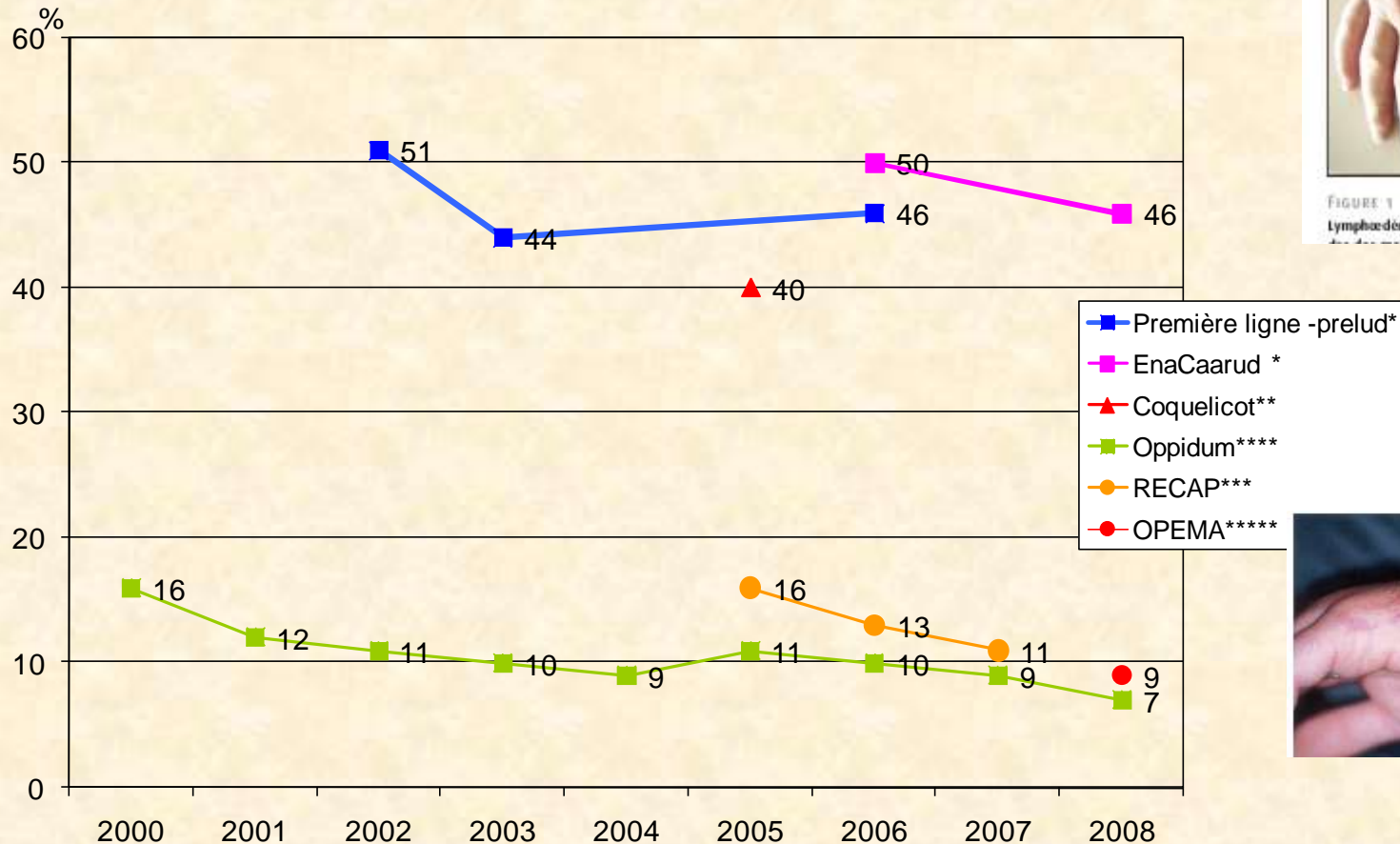


FIGURE 1
Lymphœdème des mains bilatéral et symétrique. Excoriations du



*Injection au cours du mois, usagers des CAARUD (ou structures de première ligne)

** Injection au cours du mois, population composite d'injecteurs ou sniffers au moins une fois dans la vie et usagers de CAARUD, de CSAPA, de médecins généraliste de réseaux, rue

*** Injection au cours du mois, Centres de soins spécialisés (CSAPA, anciens CSST)

**** Injection au cours de la semaine, Centres de soins spécialisés principalement (CSAPA, anciens CSST)

***** Injection au cours de la semaine, médecins généralistes de réseaux

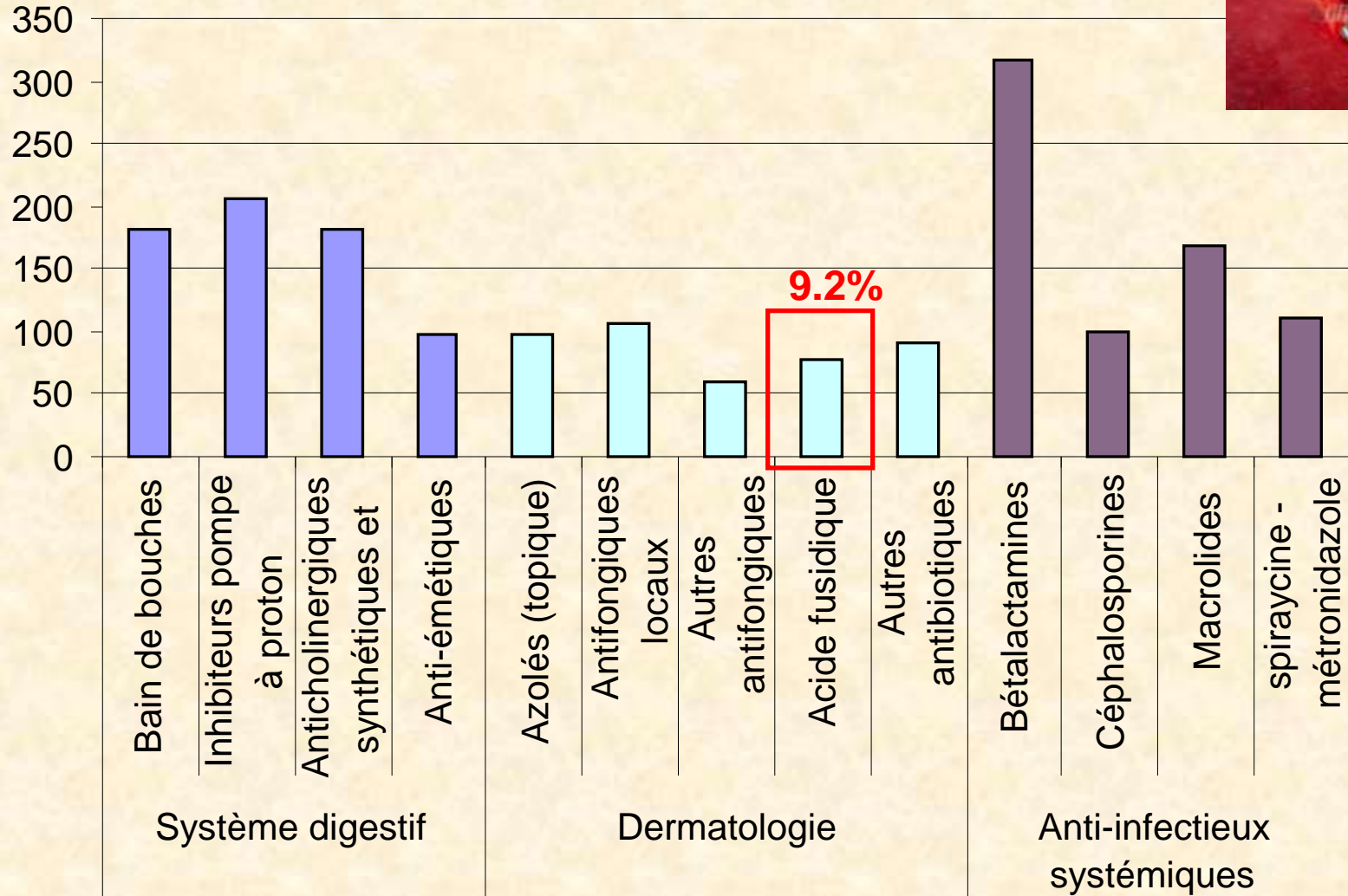
Source ; Première ligne / PRELUD Trend / OFDT, OPPIDUM et OPEMA CEIPs / AFSSAPS, Coquelicot InVS

Co-prescriptions chez les patients sous BHD en 2010

(EGB C. Collin Afssaps CNAM): abcès probables



Nombre de patients



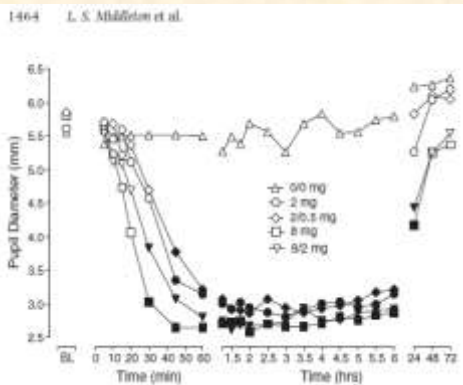


Sniff de la buprénorphine

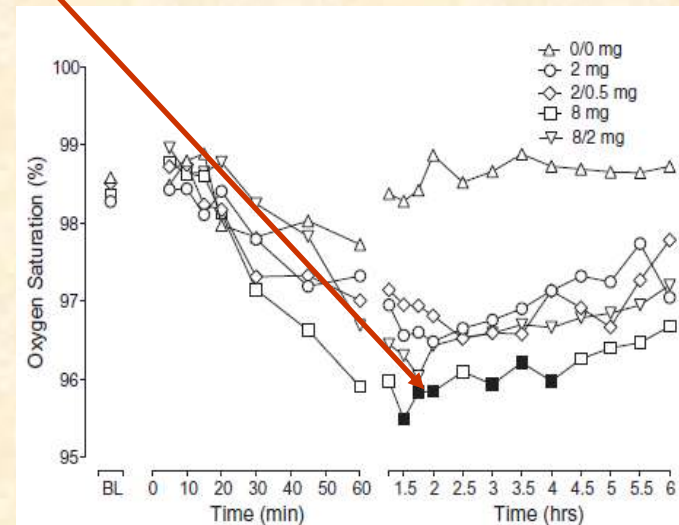
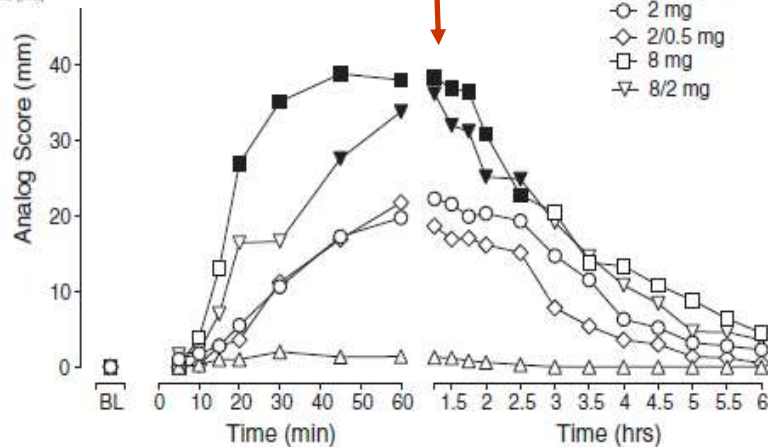
- OPEMA 2010 : 6,6 %
- OPPIDUM 2010 : 13 %
- Expose au risque d'abus, de dépression respiratoire



Sniff de la buprénorphine
Bup + naloxone
Midleton et coll., 2011

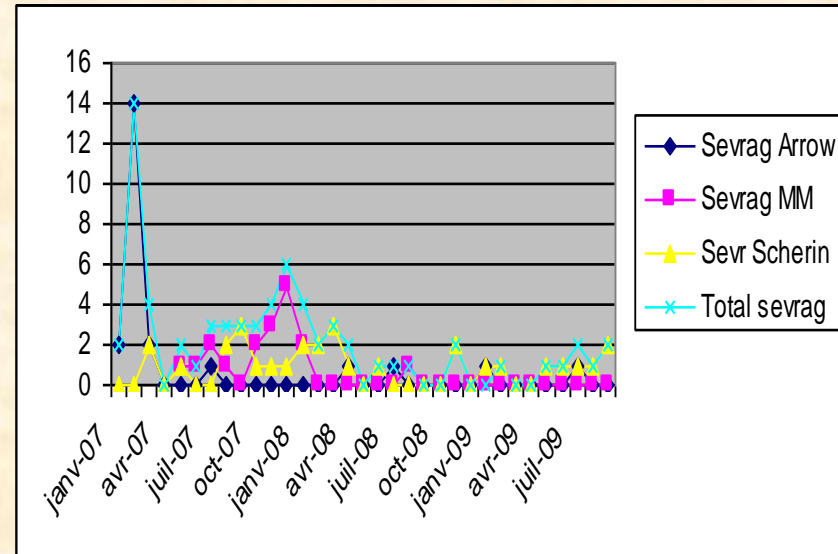


"How much do you LIKE the drug?"



Sevrages de BHD

1) Sevrages lors du switch princeps-générique
Pics de notifications après la commercialisation



2) Sevrages ; INTERACTION médicamenteuse : 12

- 7 Revia® (naltrexone)
- 2 Méthadone
- 1 Morphine

3) Sevrages associés à MESUSAGES : 13

4) Sevrages néonataux: 47

Valeur au marché noir ; trafic (Trend – OFDT- ; CEIP-A)

- Prix au marché noir plus élevé pour Buprénorphine princeps que générique actuellement
- Trafic international : Finlande, Géorgie, Ile Maurice,..

Etude exp.

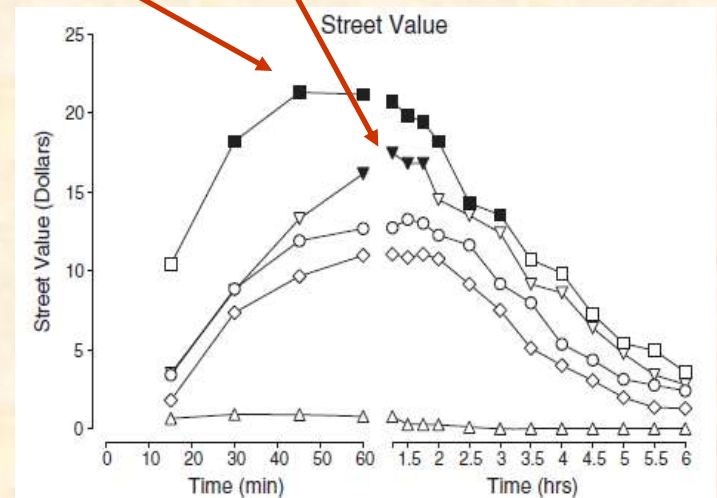
Sniff Buprénorphine 8 mg

Sniff B 8 Naloxone 2 mg

- Données expérimentales

SNIFF

(Middleton et coll,2011)



DRAMES 2009 : 272 (CEIP J.Arditi, CNBAE)

Décès en relation avec Abus Médicaments et Substances

- (Héroïne: 116 décès)

- Méthadone : 68

- mélanges avec «stups» illicites : 20

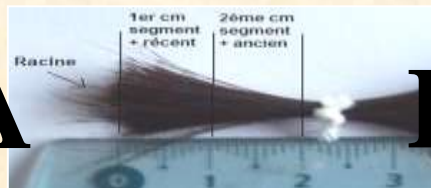
- Association avec médicaments : 37
(BDZ,etc.)ou alcool

- seule : 11

Sujets « naïfs » : 8 ; « Syndrome de l'écureuil »



A



B

DRAMES 2009 : 272 Décès

- Buprénorphine : 40
 - mélanges avec «stups» illicites : 10
 - Association avec médicaments (BDZ,etc.) ou alcool : 25
 - seule : 5

Sujets « naïfs » : 2

Hakkinen M, Sept 2011 Finlande (2000-2008)

Bup, cause de décès : 182 (tox: + chez 391)

Pdt sommeil (52% ; 1,2 ng/mL). Bup seule : 1

DRAMES 2009 : 272 Décès

- Opiacés licites : 34 (13,1% - 8,8% en 2007-)
Associations de substances
 - morphine : 18 (8 en 2008 ; 4 en 2007)
 - tramadol : 3
 - codéine : 2
- Alerte sur le Skénan®

Conséquences sur prévention des décès (surdose ; accidents)

- Prévention du détournement d'usage (IV ; sniff)
- Prévention de la POLYtoxicomanie (BDZ, etc.)
- Information patients et familles (blister ; bouchon sécurisé)
- Transporter aux Urgences enfant intoxiqué
- Limiter BDZ associées
- Justification d'un suivi rapproché (1/ semaine)
le premier mois (patients non tolérants)

Mise au point • octobre 2011



Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage

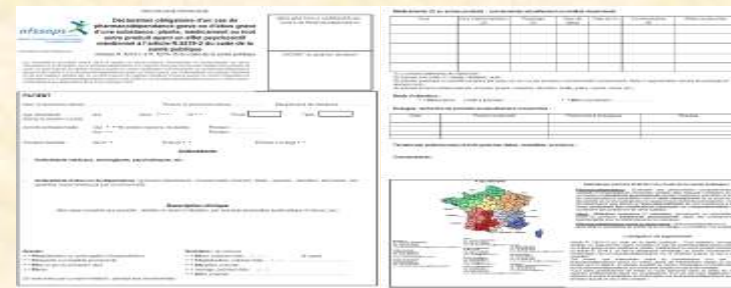
- Programme futur de prescription de naloxone chez sujets à risque

Conclusion



Les outils des CEIP participent à :

- Information des professionnels de santé, patients, grand public
 - Evaluation de Santé Publique (enquêtes pérennes)
 - Evaluation du potentiel d'abus, dépendance substances
 - Mise en place de propositions pratiques
- Afssaps (N.Richard) et CEIP
propositions innovantes : naloxone ; substitution injectable



Remerciements aux acteurs :

Médecins, pharmaciens, professionnels de santé participant aux enquêtes OPEMA, OPPIDUM, OSIAP, ASOS, DRAMES, CNAMTS, etc

Professionnels de santé des CEIP-A et associés et réseaux (AFCEIPCC): J.Micallef, X.Thirion, M. Lapeyre-Mestre,...

Membres du Dpt Stupéfiants Psychotropes Afssaps (N.Richard, MA Courné, C. Messina, C. Collin) et coll. de l'Afssaps

Professionnels de santé OFDT, DGS, MILDT, CNBAE



<http://www.observation-pharmacodependance.org/>