

Nord-Ouest DEPENDANCE



Bulletin annuel des
CEIP de Caen, Nantes et Lille

Décembre 2008, n° 17

EDITO : Un CEIP chez les « Ch'tis » !

Que de changements dans ce numéro 17 !

2008 a vu la création d'un nouveau CEIP à Lille dont la mission s'exerce sur les départements du Nord (59) et du Pas de Calais (62). Cette zone était auparavant couverte par le CEIP de Caen qui tient dans ces lignes à remercier chaleureusement

tous les professionnels de santé du Nord Pas-de-Calais pour avoir toujours répondu présent aux divers travaux du centre. Désormais, les professionnels doivent s'adresser au CEIP de Lille (Voir les coordonnées en dernière page) pour toute question ou notification.

Nous en avons profité pour

« relooker » le « Nord Ouest Dépendance ». Celui-ci est désormais annuel et « concocté » par les 3 CEIP du Nord Ouest : Lille, Nantes et Caen. Il reprendra les thèmes importants de l'année concernant la pharmacodépendance et vient compléter les informations dispensées localement par chaque CEIP.

RLB

Dans ce numéro

| | |
|----------------------------|---|
| Galénique et détournements | 1 |
| ROHYPNOL® | 2 |
| Buprénorphine | 3 |
| Fentanyl pernasal | 4 |
| Méthadone gélule | 5 |

Spécial « Formulations médicamenteuses et détournements »

De l'importance de la galénique dans le détournement des médicaments et la pharmacodépendance

La préparation des médicaments a quitté le cadre artisanal de l'officine, elle est devenue industrielle et acquiert un haut degré de complexité et de sophistication. On retient maintenant pour la pharmacie galénique une définition centrée sur la préparation, la conservation et la présentation des médicaments, impliquant la conception de leurs formes, et cela inclut leur biodisponibilité, et leur conditionnement.

C'est une science d'avenir. La raison en est la conviction que ce n'est pas seulement la structure moléculaire

qui décide de l'activité d'une substance mais aussi sa formulation et l'ensemble du produit pharmaceutique.

La galénique permet de dépasser les limites naturelles des produits (solubilité insuffisante, mauvaise résorption...). Elle peut aussi influencer sur l'induction de dépendance via des paramètres principalement pharmacocinétiques, mais aussi sur les détournements, via des paramètres de limitation au sens large des mésusages.

En France, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes a déjà

demandé des modifications galéniques afin de limiter le mésusage de certains principes actifs ou pour limiter certains risques, comme ceux de soumission chimique ou de vente de comprimés attractifs comme étant de l'ecstasy.

La galénique intervenant très tôt dans le développement des médicaments. L'Afssaps en 2007 a mis en place un groupe de travail destiné à émettre des recommandations galéniques de prévention du détournement des médicaments.

CV

Sommaire

- Un nouveau CEIP à Lille pour les départements du Nord et du Pas de Calais.
- Galénique et détournements : un nouveau groupe de travail à l'Afssaps.
- Evolutions galéniques en réponse à un détournement d'usage : exemple du ROHYPNOL®
- Détournement IV de buprénorphine « Haut-dosage » : une réponse pharmacologique ?
- Développement de voies pernasales : stratégies pratiques et galéniques de prévention du risque de détournement
- Forme sèche de méthadone : une prise en compte « pré-AMM » du risque d'injection

Exemple de modifications galéniques « Post-AMM » : le flunitrazépam

Commercialisé par le laboratoire Hoffmann-La Roche en 1975, le Rohypnol® se présentait au début sous la forme d'un comprimé blanc sécable. Très vite dans les années 80 on observe le détournement de son utilisation médicamenteuse dans le milieu toxicomane; il circule alors dans le marché parallèle sous plusieurs noms de rue : Roche, Forget pill, Lunch money drug, Mexican Va-

lium, Trip and fall Roophies, Reynolds.....Il est utilisé pour atténuer les effets stimulants de la cocaïne, comme succédané de l'héroïne ; à forte dose il provoque des effets euphorisants voire une défonce appelée « effet Rambo » ou « être en Roche ». Des consommations massives, allant jusqu'à 80 comprimés sont rapportées. Aux Etats Unis, il est désigné comme la drogue la plus souvent

choisie par les jeunes dans les années 90. Parallèlement à cet usage détourné, le Rohypnol® acquiert une réputation de « drogue du viol » ou « rape drug ». Il est utilisé lors de fêtes étudiantes dans des cas de soumission chimique.

Le tableau ci après reprend les principales modifications galéniques du ROHYPNOL® . CV

| Date | Evolution de la spécialité ROHYPNOL® en France | Indication |
|---------------|--|---|
| 1973 | AMM Rohypnol 2mg® Comprimés roses sécables en deux Boîte de 20 | Troubles du sommeil |
| 1975 | Commercialisation par le laboratoire ROCHE | |
| 1984 | 19 avril : Commission Nationale de Pharmacovigilance Décisions officielles : 1. Retrait du Marché des dosages forts des benzodiazépines les plus concernées soit Rohypnol 2mg® et Halcion® 0,5 mg 2. Demande de marquage des comprimés (prévention Soumission) 3. Information (Effets indésirables médicamenteux et Bon Usage) 11 octobre : Recours des laboratoires : dosages faibles retenus | |
| 1985 | Rohypnol 2mg® Conditionnement limité à 10 comprimés | Insomnie rebelle |
| | Rohypnol 1mg® obtient une Autorisation de Mise sur le Marché . Comprimés blancs, ronds, sécables en deux portant la mention ROCHE Boîte de 20 | Insomnie |
| 1990 | Description des premiers cas de détournement Création et fonctionnement des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances) | |
| 1991 | Rohypnol 2mg® Limitation des prescriptions à 28j | |
| Décembre 1995 | Commission nationale des Stupéfiants et des Psychotropes: Retrait du Marché du ROHYPNOL® 2mg en 1996 | |
| Février 98 | Rohypnol 1mg® Conditionnement limité à 10 comprimés | Troubles sévères du sommeil = seule indication retenue |

| Date | Evolution de la spécialité ROHYPNOL® en France | Indication |
|-----------------|--|------------|
| Juin 1998 | <p>Rohypnol 1mg® Modification de la formulation Comprimé pelliculé vert :</p> <ul style="list-style-type: none"> vert à l'extérieur grâce à un mélange de 2 excipients (l'indigotine et l'oxyde de fer jaune) bleu à l'intérieur (grâce à l'indigotine) et comporte le nombre "542". <p>D'autre part le comprimé devient pelliculé afin de limiter l'écrasement en vue d'une administration parentérale.</p> <p>Désormais si le comprimé est ajouté dans un liquide, il se délite dans un temps supérieur à 15 minutes. L'incorporation au sein de sa formule de colorants provoque la formation d'un dépôt à la surface du liquide et lui donne une teinte bleutée. Cependant celle-ci est distincte seulement dans les boissons peu ou non colorées.</p> <p>Boîte de 20 comprimés.</p> | |
| 1999 Février | Rohypnol 1mg® Deux conditionnements limités à 7 et 14 comprimés | |
| 2000 | <p>Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes</p> <p>Pas de retrait du Marché français : une telle mesure isolée en Europe serait suivie rapidement d'un développement du trafic et du marché noir du produit en provenance d'autres pays.</p> <p>Renforcement des pratiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prescription en toutes lettres - sur des ordonnances sécurisées - prescription limitée à 14 jours - délivrance fractionnée à 7 jours <p>Suivi à poursuivre par les CEIP.</p> | |



Détournement IV de buprénorphine « Haut-dosage »: une réponse pharmacologique ?

La buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs opioïdes, est utilisée à « haute dose » dans le traitement de la substitution aux opiacés (SUBUTEX®, BUPRENORPHINE ARROW®, BUPRENORPHINE MERCK®) sous la forme de comprimés sublingaux. Son action pharmacologique est attribuée à la fixation réversible aux récepteurs μ , avec une stimulation partielle de ces récepteurs. La demi-vie d'élimination est longue (de 20 à 25 heures), ce qui explique la prise quotidienne unique et l'absence de manque chez les toxico-

manes en substitution. La mise à disposition de ces spécialités a permis notamment la réduction d'usage de drogues illicites, d'éviter ou de pallier la désocialisation de nombreux patients et la diminution de la mortalité liée à l'usage d'héroïne par voie intraveineuse.

Comme tous les opiacés, la buprénorphine présente des effets indésirables de type constipation, céphalées, nausées, vomissements, troubles du sommeil, ..., risques qui peuvent être majorés en cas de surdosage. Par ail-

leurs, chez les utilisateurs d'héroïne ou de morphine (agonistes entiers des récepteurs μ) associée au traitement de substitution, la buprénorphine joue le rôle d'antagoniste, déplaçant l'héroïne ou la morphine des récepteurs, ce qui peut aboutir à des syndromes de sevrage. Enfin, et surtout, le risque associé à l'utilisation de la buprénorphine « haute dose » réside dans le mésusage par injection du produit. En effet, toutes les études sur la substitution aux opiacés montrent que la

forme sublinguale de buprénorphine est détournée pour être utilisée sous forme injectable. Ce détournement concernerait au moins 10 à 15% à des patients substitués par la buprénorphine dans le cadre d'un protocole thérapeutique et en particulier les sujets qui utilisaient les opiacés en injectable. Sont aussi concernés des sujets qui n'avaient jamais consommé d'opiacés avant cette utilisation en IV (primo-consommateurs). Cette réalité doit conduire à rappeler les risques associés à cette pratique observée chez 40% des patients injecteurs dont plus de la moitié nécessitent une hospitalisation. Ces risques sont liés à

« Le détournement par voie IV de la buprénorphine concernerait au moins 10 à 15% des patients substitués »

la buprénorphine elle-même, mais également aux excipients et à la pratique de l'injection.

Risques liés à la buprénorphine :

le fait d'injecter le produit peut conduire à un risque de surdosage (source de dépression respiratoire) d'autant plus que la dose injectée est bien souvent supérieure à celle utilisée en sublingual. Par ailleurs, cette dose excessive peut conduire à la survenue d'effets indésirables, notamment hépatiques, moins fréquents lors de l'utilisation sublinguale. Enfin, l'injection de buprénorphine est sou-

vent réalisée dans un contexte de polyconsommation (benzodiazépines, alcool, cocaïne et même héroïne) qui majore les risques d'effets indésirables, et en particulier de dépression respiratoire.

Risques liés aux excipients :

la formulation de la buprénorphine en comprimé sublingual comprend des excipients (amidon de maïs, lactose) dont l'injection peut entraîner des complications dermatologiques (livédo nécrotique, abcès, ...), lymphatiques (syndrome des mains bouffies par obstruction et destruction progressive des troncs lymphatiques, via les impuretés de la drogue injectée), thrombo-emboliques (ulcères nécroti-

ques, thromboses veineuses profondes, anévrismes,...) et infectieuses.

Risques liés à la pratique de l'injection :

un des objectifs majeurs de la substitution réside dans le contrôle de la transmission de certains virus comme le VIH et le VHB ou C. Les études sur le détournement IV de la buprénorphine montre que la transmission du VHC reste très importante dans cette population d'injecteurs.

Que faire ?

- En premier lieu, informer les patients sur les objectifs du traitement

par buprénorphine (réinsertion, limitation des pratiques à risque, ...) et sur le risque lié à l'injection : les complications sont nombreuses pour un effet « bien-être » du produit qui reste inférieur à celui procuré par le produit ayant conduit à la dépendance initiale. A noter que les complications sont plus nombreuses en cas de polyconsommation (benzodiazépines, alcool, opiacés, ...)

- Bien équilibrer le patient, par un dosage approprié de buprénorphine : il apparaît en effet qu'au moment de la première injection, les sujets sont plutôt sur des doses moyennes en administration sublinguale inférieures à 8mg/j, ce qui pourrait être une explication à la pratique de l'injection.

- En cas de pratique d'injection, renouveler les précautions d'usage, sur l'utilisation unique des seringues, et le non partage du matériel.

- Enfin, une forme destinée à limiter l'usage par voie IV de la buprénorphine devrait arriver prochainement sur le marché européen. Ce médicament associera buprénorphine et naloxone, antagoniste spécifique des récepteurs μ , non absorbé par voie sublinguale, mais qui jouera son rôle d'antagoniste compétitif vis à vis de la buprénorphine en cas d'injection intraveineuse. Les conditions de prescription en France sont en cours de détermination, avec notamment la mise en place d'études complémentaires spécifiques. SG

La voie per-nasale comme voie d'administration systémique des médicaments

Les caractéristiques structurales de la muqueuse nasale sont :

- une zone épithéliale respiratoire richement vascularisée avec présence de cils vibratiles et de mucus
- une zone épithéliale olfactive, tapisant le fond de la cavité nasale et

communiquant avec le bulbe olfactif via la voie olfactive

Les fonctions de cette muqueuse nasale sont au nombre de trois : respiratoire, olfactive et immunitaire

La résorption des produits administrés par cette voie est en règle géné-

rale rapide et la biodisponibilité bonne, mais, une variabilité importante de ces paramètres pharmacocinétiques liée à la nature des produits peut être observée. Les avantages de cette voie d'administration de certains médicaments sont :

- un effet rapide
- un mode d'administration non invasif
- une accessibilité satisfaisante
- des techniques d'administration simples et économiques (simples solutions)
- une absence d'effet de premier passage intestinal ou hépatique
- une faible variation de pH
- une bonne biodisponibilité des médicaments liposolubles passant à travers la muqueuse respiratoire et des petites molécules hydrophiles à travers les pores aqueux
- un accès direct de certaines molécules au liquide céphalorachidien et au cerveau sans passer par la barrière hémato-encéphalique

Mais cette voie d'abord a ses limites :

- le volume déposé est faible n'excédant pas 150 μ l ; la surface d'absorption est limitée
- la perméabilité des molécules hydrosolubles de fort poids moléculaire est très médiocre
- le temps d'absorption est restreint par le drainage muco-ciliaire
- le dépôt intra-nasal est aléatoire

- une activité enzymatique locale peut détruire une partie des composés administrés

- les états pathologiques chroniques de la muqueuse peuvent modifier la biodisponibilité.

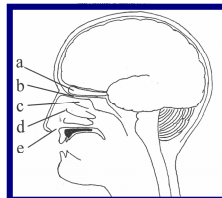
Les remèdes sont alors :

- l'addition de promoteurs d'absorption qui changent la perméabilité au niveau de la muqueuse nasale
- la co-administration de poudres ou de gels qui favorisent l'adhésion et augmentent le temps de contact.

Cependant ces adjuvants peuvent présenter une toxicité cellulaire.

Notons également que l'accès direct au cerveau d'une partie du composé déposé sur la muqueuse nasale peut majorer sa toxicité et la rendre irréversible.

Actuellement, la voie nasale est mise à profit pour l'administration de certains médicaments (sumatriptan, dihydroergotamine, ou encore desmopressine)



a : bulbe olfactif
b : lame criblée de l'os ethmoïde
c : région olfactive

Plusieurs essais cliniques sont par ailleurs menés à l'heure actuelle, dans un contexte de prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez des malades cancéreux recevant un traitement opioïde chronique pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de sprays de fentanyl. Cependant si cette voie d'administration présente des avantages certains pour une action rapide, elle n'est pas dénuée de risque potentiel accru d'abus, de mésusage et de détournement de ce type de produit.

Des recommandations peuvent donc être proposées aux industriels pour limiter ce risque :

- Minimiser les doses contenues dans le conditionnement
- Minimiser les quantités résiduelles du flaconnage.
- Intégrer des compteurs de doses
- Présenter des dispositifs d'administration sécurisés « childproof » (ex. verre épais pour flacon, bouchon scellé...) avec délivrance différée de deux doses successives (ex. spray bloqué pendant 10 minutes entre deux administrations) DD

Exemple de mise au point galénique en « Pré-AMM » : La méthadone Gélule

Suite à un besoin exprimé par les professionnels de santé et les quelques 20000 patients utilisant la méthadone, la question du développement d'une forme sèche de méthadone s'est posée ces dernières années : une telle forme présentant l'avantage de supprimer l'apport de sucre de la forme sirop, ce qui est à considérer chez les sujets diabétiques notamment. Par ailleurs, une forme sèche évitait l'apport d'alcool (14mg/ml dans la forme sirop).

Cependant, lors de la demande d'auto-

risation sur le marché, l'Afssaps a été amenée à étudier les risques d'une forme sèche de méthadone. Parmi ceux-ci, le risque de diffusion facilitée de cette forme, plus maniable, expose à une surdose fatale (la méthadone a une marge thérapeutique faible, la dose létale chez un sujet naïf est d'environ 1mg/kg). Le risque d'utilisation détournée, notamment par voie intraveineuse a fait l'objet d'attentions particulières et a été grandement débattu. Ces données ont conduit à l'élaboration de garan-

ties maximales au plan de la conception, de la galénique du produit et du dispositif spécifique de prescription et de suivi: la méthadone gélule a été mise sur le marché en avril dernier, conditionnée dans un blister sécurisé « childproof » afin de minimiser le risque d'ingestion accidentelle par un enfant. Une formulation galénique assurant une gélification rapide du contenu de la gélule au contact de l'eau, limite ainsi son utilisation par voie injectable.../...

Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (Addictovigilance)

CEIP Caen

Service de Pharmacologie
CHU Côte de Nacre - 14033 CAEN Cedex
Tél : 02 31 06 44 60—Fax 02 31 06 46 73
Courriel : addictovigilance@chu-caen.fr

CEIP Nantes

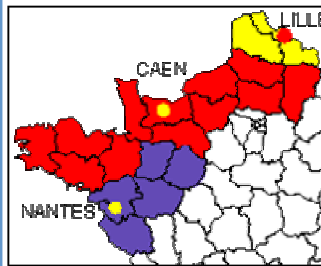
Institut de Biologie
9, quai Moncoussu 44093 NANTES Cedex
Tél : 02 40 08 40 96 Fax : 02 40 08 40 97
Courriel : pharmacodependance@chu-nantes.fr

CEIP Lille CHRU

Service de Pharmacologie médicale
1 place de verdun 59045 LILLE Cedex
Tél : 03 20 98 18 18—Fax 03 20 44 56 87
Courriel : pharmacodependance@chru-lille.fr

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1^{er} octobre 1990) et a été officialisé par la parution du [décret n°99-249](#) du 31 mars 1999 (JORF du 1^{er} avril 1999). Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT).

La déclaration des cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire ([article R5132-99](#)).



Retrouvez nous sur Internet :
www.centres-pharmacodependance.net

L'équipe de rédaction du Nord-Ouest dépendance

R. LE BOISSELIER, C. VIGNEAU, S. GAUTIER, D. DEBRUYNE, P. JOLLIET, R. BORDET, A. COQUEREL

.../... Par ailleurs, des mesures, complémentaires à la réglementation appliquée à tout stupéfiant, ont également été prises : traitement par méthadone en gélules ne pouvant être instauré qu'en relais de la forme si-

rop, chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés au plan médical et au plan des conduites addictives. De plus, selon le nouvel arrêté d'application de l'article L162-4-2 du code de la sécurité sociale, la

prise en charge est subordonnée à l'indication, sur l'ordonnance, du nom du pharmacien qui devra assurer la dispensation et à la mise en place d'un protocole de soins.

RLB

La minute de détente : solution du numéro 16

Voici à nouveau la grille du SUDOKU-Lettres que nous vous proposons lors de notre dernier numéro ... de nombreux lecteurs nous ont fait part de

la difficulté de cet exercice ... Courage, la solution proposée est à côté ! Pour mémoire, il s'agissait de placer les lettres du mot MUSCAZONE

substance hallucinogène- de la muscarine - substance toxique- et de la muscazone).

La difficulté de ce jeu résidant dans le fait que les lettres ne doivent apparaître qu'une seule fois dans chaque rangée, chaque colonne et chaque carré de 9 cases... RLB/DD

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | | | O | Z | | C | | |
| | M | | | | | | O | |
| | | C | | | M | Z | | S |
| | | | U | S | | | N | |
| U | O | | | | | S | | |
| C | | | | E | | | | M |
| | Z | | M | | | A | | |
| | | A | | | | N | | |
| | | | S | | N | | | C |

(substance retrouvée dans certains champignons hallucinogènes, tels Amanita muscaria qui contient essentiellement du muscimol -



SOLUTION

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | N | S | E | Z | M | O | U | C |
| M | O | U | N | C | A | E | S | Z |
| C | E | Z | O | S | U | A | N | M |
| E | C | M | S | A | O | U | Z | N |
| Z | S | N | U | M | E | C | O | A |
| O | U | A | C | N | Z | M | E | S |
| U | Z | C | M | E | S | N | A | O |
| S | M | E | A | O | N | S | M | E |
| N | A | O | Z | U | C | S | M | E |