

Synthèse des 5^{èmes} rencontres du CEIP PACA Corse- Addictovigilance

Le 5 décembre 2016 ont eu lieu, pour la 5^{ème} édition consécutive, les rencontres du CEIP-Addictovigilance PACA Corse. Ces rencontres sont l'occasion d'échanger sur les actualités d'addictovigilance entre professionnels provenant de différents horizons, dans une vision interdisciplinaire et conviviale.

Faits marquants en addictovigilance

Nathalie Richard (ANSM, Paris)

- **Nouveaux Produits de Synthèse (NPS)** : Leur diffusion est un phénomène mondial et croissant : 644 produits identifiés en 2015 (dont 195 en France), contre 156 en 2010. Ils peuvent être responsables de conséquences somatiques graves (troubles psychiques, cardiovasculaires et neurologiques notamment). A ce jour, trois familles chimiques sont classées stupéfiants: les Cathinones de synthèse (2012), Cannabinoïdes de synthèse et NBOMe (2015).
- **Benzodiazépines/Zolpidem** : Une enquête d'Addictovigilance menée entre 2003 et 2010 a souligné le nombre croissants des cas graves d'abus impliquant des doses très élevées, ainsi que des cas d'injection. On observe un nombre de cas élevé de soumission chimique avec le zolpidem, utilisé pour ses propriétés désinhibitrices et amnésiantes. Il est également depuis 2007 le médicament le plus rapporté dans l'enquête OSIAP (Indicateur d'Abus Possible – réalisée auprès des pharmacies d'officine). L'ensemble de ces données a conduit la commission Stupéfiants et Psychotropes à rendre le 21 novembre 2013 un avis favorable à la prescription sur ordonnance sécurisée, avis effectif depuis le 10 avril 2017).
- **Dextrométhorphan** : Ce Médicament antitussif apparenté aux opiacés est de plus en plus détourné pour ces effets sédatifs, euphorisants et hallucinogènes à fortes doses (qui peut être potentiellement léthal). Un renforcement de cette information a été faite auprès des pharmaciens d'officine et a conduit également à la radiation de la liste des médicaments en accès libre. En 2014, plusieurs actions de sensibilisation auprès des professionnels de santé avaient déjà été effectuées
- **Purple Drank** : La recrudescence de l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes avec plusieurs cas d'hospitalisation rapportés a conduit à une sensibilisation des professionnels de santé. **NB Post Meeting: Les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sont depuis le 12 juillet 2017 inscrits sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance.**
- **Naloxone** : En 2015, un avis favorable du Comité Technique des CEIP a été rendu pour la mise à disposition de la naloxone auprès d'usagers ou de tiers. Le spray nasal Nalscue® (indiqué dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par les secours) a été mis à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte fin juillet 2016. **NB Post Meeting : L'ANSM a délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui sera bientôt effective (et les CAARUD pourront également le délivrer).**

Cas cliniques : Quoi de neuf ?

Michel Spadari (CEIP-Addictovigilance, Marseille)

- **Syndrôme d'Hyperhémèse Cannabinoïde**
 - Homme de 53 ans, hospitalisé pour un tableau digestif évoluant depuis sa reprise quotidienne du cannabis. Il prend des douches chaudes voire brûlantes pour atténuer les crises. Nette amélioration dix jours après le sevrage.
 - Homme de 35 ans, consommateur de cannabis et de cocaïne, admis aux urgences pour violente douleur thoracique, vomissements. Les examens paracliniques sont normaux. Trois jours plus

tard, il est de nouveau hospitalisé pour tableau digestif, avec impossibilité de rester allongé. Il dit être calmé par des douches brûlantes.

Agissant sur le système endocannabinoïde central et périphérique le cannabis ou les cannabinoïdes de synthèse peuvent être à l'origine de complications psychiatriques mais également somatiques (cardiovasculaires, rénales...). Le syndrome d'hyperhémèse cannabinoïde apparaît chez des sujets consommant de manière importante et chronique du cannabis, avec un tableau digestif au premier plan (douleurs, nausées et vomissements parfois incoercibles), une agitation sans fièvre et dans certains cas une hyperleucocytose. Outre le contexte d'usage de cannabis (à rechercher systématiquement), l'élément pathognomonique est la douche brûlante pour calmer la douleur.

Les crises sont cycliques, pouvant entraîner perte de poids et déshydratation. Le traitement est symptomatique, et il est souvent nécessaire d'orienter le patient en addictologie pour le sevrage.

Le mécanisme n'est pas encore bien élucidé.

Allen JJ et al. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. Gut 2004

Simonetto DA et al. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. Mayo Clin Proc. 2012

Fabries P et al., Syndrome cannabinoïde, Presse Med 2013

➤ **NPS : deux nouvelles cathinones, l'alpha-PVP et l'alpha-PHP**

- Femme de 26 ans aux antécédents de consommation de drogues de synthèse, ayant acheté sur internet pour 20€ un sachet de 2g d'alpha-PVP qu'elle a consommé en sniff. Admise aux urgences, elle présente une tachycardie, une hypotension, une mydriase bilatérale ainsi que des mouvements choréiques ; le scanner cérébral et les examens biologiques sont normaux. Les symptômes régressent en 48h.

L'alpha-pyrrolidinopentiophénone (« Flakka ») est une cathinone, elle inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline et induit des signes de type amphétaminique. Elle a été identifiée pour la 1^{ère} fois en France en 2011.

- Femme de 27 ans ayant acheté sur internet pour 48€ 2g d'une poudre qu'elle a sniffé. Quinze minutes plus tard, elle va ressentir une sensation de malaise avec tachycardie et oppression thoracique. A l'examen d'entrée la troponine et l'ECG sont normaux. L'analyse de la poudre via le dispositif SINTES retrouvera de l'alpha-PHP.

L'alpha-pyrrolidinohexiophenone est une cathinone identifiée en France en 2015 ; la littérature ne décrit que des techniques analytiques, les effets cliniques sont encore très peu connus.

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SCVR):

Penser aux anciens et nouveaux produits!

Michel Mallaret (CEIP Addictovigilance, Grenoble)

Joëlle Micallef (CEIP Addictovigilance, Marseille)

- Présentation du cas d'une patiente de 25 ans hospitalisée pour céphalées en coup de tonnerre à répétition. L'IRM révèle une hémorragie sous arachnoïdienne focale, ainsi que des irrégularités des artères du polygone de Willis avec sténoses multifocales. L'imagerie à 3 mois ne montre pas d'anomalie parenchymateuse et des artères de calibre normal, compatible avec un SVCR réversible. De nombreuses substances psychoactives peuvent déclencher ce syndrome. C'est une hypothèse diagnostique à envisager devant une atteinte multiple, le diagnostic différentiel est difficile avec une angiopathie ou une épistaxis méningée sans artériographie. Les analyses biologiques révélaient la présence de cannabinoïdes et une absence d'amphétamines. Le THC se fixe durablement au récepteur ; la présence des seuls métabolites du THC n'exclut pas sa responsabilité ainsi que celle des amphétamines.

Il convient de discuter avec le patient de la chronologie précise des événements: consommation de cannabinoïdes et/ou d'amphétamines, premiers symptômes (à J1), analyses biologiques (sang, urine) (à J15).

La découverte du système cannabinoïde modulateur et de ses effets a permis de fournir des clés. Les récepteurs CB1 sont principalement situés au niveau du SNC, mais également au niveau du cœur, des vaisseaux, et des cellules musculaires lisses ; ils ont un rôle dans l'inflammation. Les récepteurs CB2 sont

situés au niveau des cellules immunitaires et hématopoïétiques ; ils inhibent la progression de la plaque d'athérome par action sur la lipooxygénase.

L'apport de la pharmacologie a permis de préciser la clinique des agonistes de ces récepteurs, particulièrement le CB1 (puissant, sélectivité vasculaire) dans les vasculopathies liées aux cannabinoïdes.

Des signaux bizarres : faire de l'Addictovigilance sans préjugé, l'exemple du Mydriaticum®

Maryse Lapeyre-Mestre (CEIP Addictovigilance, Toulouse)

- Le mésusage des médicaments atropiniques est un phénomène fréquemment rapporté : nombreux détournements d'antiparkinsoniens « anticholinergiques » tel que le trihexyphenidyle (Artane®), ou usage récréatif de diphenhydramine (Nautamine®, ...) et dimenhydrinate (Mercalm®, Nausicalm®) par des adolescents. Les effets recherchés sont une sensation de « high », d'euphorie et de bien-être, ainsi que des hallucinations. Les atropiniques (parasympatholytiques) ont par ailleurs un effet mydriatique, recherché en thérapeutique.
- Le tropicamide (Mydriaticum®) a une durée d'action plus courte que l'atropine. Il est utilisé en ophtalmologie pour réaliser les fonds d'œil. A Toulouse en 2014, un pharmacien signale au centre d'addictovigilance des demandes répétées de Mydriaticum® par des hommes (supposés d'origine Est-Européenne), ayant probablement falsifié des ordonnances. Les données de la littérature indiquent une recrudescence des utilisations détournées à but récréatif de ce produit, avec des signaux provenant notamment de Russie et d'Italie.
- En France, les données de l'Assurance Maladie, la base Open Medic, ainsi que celles du réseau de Pharmaciens Sentinelles de Santé Publique via l'enquête OSIAP ont permis de confirmer ces signaux. En 2014, 10 sujets ont reçu plus de 10 flacons, 6 sujets ont obtenu de 19 à 28 flacons dans l'année 2014 et un sujet 45 en un mois. De plus, on observe une évolution du nombre de notifications de demandes «suspectes» de tropicamide, associé à une plus importante diffusion géographique au fil du temps.
- La consultation des données mondiales d'effets indésirables (Vigibase®) révèle 270 notifications correspondant à des cas d'abus, mésusage et intoxication. La plupart des cas correspondent à des surdosages non intentionnels et se manifestent par un état confusionnel, des hallucinations, des troubles de la vision (surtout enfants et sujets âgés). 3 cas identifiés d'abus et de dépendance sont identifiés entre 2011 et 2016 (Danemark, Allemagne et Egypte)
- La littérature présente de rares cas d'intoxication à ce produit, souvent associé à d'autres produits. À ce jour, les indicateurs suggèrent principalement un détournement à échelle local plus qu'un trafic émergent. L'attrait croissant au cours du temps pour ce médicament nous amène à alerter les professionnels de santé sur son potentiel d'abus et de détournement, dont l'injection intraveineuse est une conduite à risque.

Camille Ponté et al, 2017. Early signal of diverted use of tropicamide eye drops in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug; 83(8):1791-1800. Saverio Bersani et al, 2013. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium ; early warning alerts from Russia and Italy. *General Hospital Psychiatry* 35, 571-573.

Méthadone gélule : déjà 8 ans de suivi en Addictovigilance

Elisabeth Frauger (CEIP Addictovigilance, Marseille)

- Les Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) ont été mis à disposition en France au milieu des années 90 avec des bénéfices incontestables. Cependant, leur accès est hétérogène et les risques de mésusage et d'obtention illégale existent. La forme gélule de la méthadone est commercialisée depuis 2008, accompagnée d'un plan de gestion des risques (mesures de minimisations des risques et suivi national d'addictovigilance).
- Le nombre de notifications en lien avec un abus/usage détourné de méthadone augmente (325 cas entre 2008 et 2014 vs 305 entre 2015 et 2016). Sur la dernière année de suivi, on note une augmentation de l'obtention illégale et de la gravité des cas (nécessité de prise en charge hospitalière). D'après l'enquête OPPIDUM, en 2015, la moitié des sujets sous protocole Méthadone consommaient la

forme gélule et on notait une augmentation de l'obtention illégale de cette forme. Selon l'enquête DRAMES de 2014, on comptait 136 décès liés aux TSO, soit plus de la moitié des cas. La méthadone étant majoritairement représentée.

- Le nombre de patient traités par méthadone a augmenté de 44% en cinq ans, avec une part croissante de la forme gélule. Dans ce contexte, Il est nécessaire de respecter le double impératif de l'amélioration de l'accessibilité sans que cela se fasse au détriment de la sécurité.
- Les données de la littérature internationale mettent en avant une augmentation du nombre de décès liés à la méthadone. Ces décès peuvent survenir chez des sujets qui consomment la méthadone hors protocole ou sans prescription, chez des sujets sous protocole en début de traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt, et on note souvent la présence d'autres substances psychoactives associées.
- L'OMS estime à environ 70 000 décès par overdose aux opioïdes dans le monde chaque année, survenant majoritairement en présence de tierces personnes. Aux Etats-Unis, en 2010, environ 16 000 personnes sont décédés par overdose de médicaments opioïdes. En Europe entre 6000 à 8000 décès liés à la consommation de drogues sont signalés chaque année et impliquent la plupart du temps des substances opioïdes. La mise à disposition de la naloxone pour le traitement des surdosages aux opioïdes, l'amélioration de sa disponibilité ainsi que l'accompagnement par des plans d'information et de formation font partie des récentes recommandations de l'EMCDDA, de l'OMS et de l'ANSM.

Médicaments de Substitution aux opiacés et conduite automobile: que dire aux patients traités?

Michel Mallaret (CEIP Addictovigilance, Grenoble)

- Les patients sous traitement de substitution aux opiacés peuvent être amenés à conduire. Pourtant, la *dépendance aux drogues avec retentissement psycho-comportemental* fait partie des contre-indications médicales à la conduite. Les risques liés à la conduite ne sont pas négligeables si les TSO sont associés à d'autres substances psychoactives. Les substances psychostimulantes peuvent entraîner une désinhibition avec prise de risque et déni du danger, et l'effet déprimeur peut entraîner une sédation et une baisse de vigilance.
- L'évaluation des capacités médicales à la conduite, en cas de prescription de traitements de substitution à des états de dépendance, nécessite l'avis de la commission médicale. Un assureur, en cas d'accident, pourrait contester le remboursement des dégâts, en absence d'avis préalable d'un médecin agréé avant l'instauration.
- Les risques sur la conduite sont à prévenir en début de traitement. La littérature montre une absence de différence versus témoins sur les aspects psycho-comportementaux au long cours. La réglementation précise l'impossibilité de conduire en cas de consommation de médicaments susceptibles d'altérer la capacité de conduite ou le comportement des conducteurs. En cas de consommation régulière, un avis spécialisé sera demandé, en tenant compte des autres éléments d'aptitude médicale.

Shmygalev et al, 2011. Bukten et al, 2013. Corsenac et al, Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine: a French registry-based case-control study.

Le CEIP-A PACA CORSE REMERCIE l'ensemble des personnes présentes à ces rencontres et vous donne rendez-vous le vendredi 1 décembre 2017 pour les 6^{èmes} rencontres.

CEIP-ADDICTOVIGILANCE PACA-CORSE

Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance – Hôpital La Timone – Aix
Marseille Université



264 rue Saint Pierre – 13385 Marseille cedex 5



+33(0).491.38.42.37



+33(0).491.47.21.40



addictovigilance@ap-hm.fr