

Ces rencontres ont été, une fois de plus, très riches en échanges, grâce aux thèmes évoqués mais surtout par la pluridisciplinarité des acteurs présents (CSAPA, CAARUD, médecins libéraux ou hospitaliers, pharmaciens, ARS, Assurance maladie, laboratoire de la police scientifique...). Merci à tous et mention spéciale au Dr Jacqueline JOUGLARD, qui nous a fait l'honneur de sa présence et pour son intervention inoubliable sur l'homme à la Méhari !

Fait marquants en addictovigilance

Nathalie Richard (ANSM, Paris)

Cannabinoïdes de synthèse

La première identification de ces substances en Europe date de 2008. Elles sont obtenues majoritairement par internet sous forme de plantes à fumer ou d'e-liquide. En 2009, les cinq premières substances ont été classées stupéfiants en France, en 2015, 7 familles de cannabinoïdes de synthèse ont été classées et élargit à d'autres familles et substances en 2017.

Dérivés du fentanyl

Un nouvel arrêté classe 16 substances fentanylloïdes de synthèse supplémentaires en septembre 2017, elles viennent s'ajouter aux 19 substances de cette même famille déjà classées stupéfiants.

Cette épidémie mondiale de fentanylloïdes a déjà causé des milliers d'overdose en Amérique du Nord. En France entre 2012 et 2017, 16 overdoses dont deux mortelles ont été recensées.

Ephénidine, diphénidine, méthoxyphénidine

En 2013, la première consommation de ces substances dissociatives a été décrite. La surveillance en Addictovigilance a montré qu'elles entraînent des troubles neuropsychiatriques et cardiovasculaires pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation. Elles sont classées stupéfiants depuis octobre 2017.

Préparations injectables de kétamine

Uniquement soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants, la forme injectable a été classée stupéfiant en janvier 2017. Cette mesure a été prise suite à de nombreux effets indésirables, une augmentation importante des chiffres de vente et des signalements d'abus, des infractions à la loi, des saisies douanières et des persistance de déclaration de vol dans les cabinets vétérinaires et des établissements de santé.

Zolpidem (Stilnox®, Edluar® et génériques)

Depuis avril 2017, le zolpidem doit être prescrit sur ordonnance sécurisée. Cette décision fait suite aux enquêtes d'Addictovigilance qui ont mis en avant son potentiel de d'abus/dépendance : utilisation chronique à des doses élevées, mésusage (injections IV, mégadoses), forte implication dans les cas de soumission chimique, ordonnances falsifiées et obtention illégale en hausse.

Codéine, dextrométhorphan, éthylmorphine, noscapine

Depuis juillet 2017, une prescription médicale est obligatoire pour ces spécialités. Cette décision fait suite à des détournements d'usage chez des adolescents depuis plusieurs années avec une augmentation des hospitalisations et deux décès d'adolescents fin 2016 et début 2017.

AMM Nalscue

En juillet 2017, est délivrée la 1^{ère} AMM de naloxone sous forme de spray nasal prêt à l'emploi en prescription médicale facultative (avec dispensation en CAARUD possible). Elle s'accompagne d'un plan de gestion des risques comportant entre autres une fiche de recueil de données et un diaporama à l'attention des professionnels de santé.

Autres actualités

Dans ce dernier point, est annoncé la mise à jour du rapport d'avril 2017 sur la consommation des benzodiazépines en France où il est constaté une baisse des consommations depuis 2000, en décroissance depuis 2012, cependant le nombre de français consommant une benzodiazépines reste trop élevé, en particulier en population âgée.

Opioïdes, adolescents, décès : quelle réalité en France ?

Anne-Laure Pélissier (Service de Médecine Légale, Marseille), Joëlle Micallef (CEIP-A, Marseille)

Trois cas de décès sont présentés et soulignent i) les caractéristiques de la population (très jeunes, entre 12 et 14 ans, sans antécédents d'usage de substances psychoactives ii) l'usage d'opioïdes puissants (sulfate de morphine, oxycodone, méthadone) médicaments très encadrés et pourtant accessibles et en plus chez des jeunes iii) l'intérêt des dosages toxicologiques dans les différents fluides et liquides (sang veineux fémoral, urines, contenu gastrique, analyses capillaires par segments, analyse écouvillon nasal, analyse bouteille d'eau, ...) complémentaires et contributifs pour mieux caractériser l'usage (voie d'administration, durée d'exposition...) et son contexte d'usage (thérapeutique, usage ponctuel ou chronique, usage à visée suicidaire, abus, soumission chimique,...). Ces éléments sont particulièrement utiles dans le contexte des dispositifs d'Addictovigilance (DRAMES : Décès en Relation avec les Médicaments et les Substances, ou DTA : Décès Toxiques et Antalgiques notamment). Ces éléments, associés aux autres données pharmacologiques, permettent de faire émerger un signal sur un produit, pouvant conduire à une alerte. Ainsi les spécificités pharmacologiques de l'oxycodone sont importantes à rappeler : i) c'est une molécule avec un potentiel de dépression respiratoire supérieur à la morphine expliquée à la fois par sa puissance pharmacodynamique (effet dose-dépendant) et sa pharmacocinétique avec son métabolite actif, l'oxymorphone ii) ce risque est potentialisé par la prise concomitante d'alcool iii) si un phénomène de tolérance est décrit pour son effet antalgique lors de prise répétée, son effet dépresseur respiratoire persiste.

Addiction aux analgésiques opioïdes, un paradoxe français ?

Maryse Lapeyre-Mestre (CEIP-A, Toulouse)

L'addiction aux analgésiques opioïdes, phénomène apparu dans les années 90 aux USA, s'est amplifiée depuis conduisant ce pays à devenir « l'Opioid Nation » (les USA représentent 5% de la population mondiale et consomment 80% de la consommation mondiale d'analgésiques opioïdes). En Europe, on observe depuis les années 2000, une augmentation de la consommation d'analgésiques opioïdes (sans atteindre les niveaux d'expositions américains) portant principalement sur la morphine, l'oxycodone et le fentanyl. La situation française peut être assimilée à un « *French Paradox* » avec à la fois une « restriction » de l'accès aux opioïdes forts (stupéfiants) avec des règles de prescription et de délivrances strictes (prescription limitée à 28 jours, non renouvelable, ordonnance sécurisée, dispensation limitée à la quantité prescrite, enregistrement par les pharmaciens de toute délivrance de stupéfiant) et en même temps un large accès à la prise en charge de la substitution aux opiacés sans aucune restriction d'accès à la buprénorphine et un accès à la méthadone après prescription initiale spécialisée. Ainsi plus de 150 000 patients étaient traités par un médicament de substitution aux opiacés en 2015 en ambulatoire. Autre spécificité, le Réseau Français d'Addictovigilance a bâti un système original de surveillance s'appuyant sur des sources complémentaires : les cas cliniques d'abus-addiction aux produits, les caractéristiques d'exposition des usagers via les services spécialisés en addictologie (OPPIDUM) ou via les médecins généralistes (OPEMA), les médicaments des ordonnances falsifiées (OSIAP), les dispositifs d'analyses des décès avec les produits (DRAMES, DTA) ou encore les études à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Un des premiers signaux a d'ailleurs été rapporté avec l'indicateur de doctor shopping élevé de l'oxycodone en Midi Pyrénées* en 2008. Une synthèse récente, globale et intégrée des données du Réseau Français d'Addictovigilance montrent que des signaux avec ces produits se confirment, avec une augmentation des déclarations d'addictovigilance, des ordonnances falsifiées, des décès. Les études d'utilisation sur ces produits soulignent leur usage inapproprié **,***. Les enjeux pour le futur est d'améliorer la formation des professionnels de santé (rôle essentiel des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine) pour la prise en charge de la douleur et l'identification des troubles de l'usage des substances (rester (addicto)vigilants). Il ne faut pas attendre le point de non-retour (l'histoire a commencé il y a 20 ans aux USA, les premiers signaux datent de 2008 en France), agir avant l'installation d'une douleur chronique, mieux anticiper les conséquences du virage ambulatoire de la chirurgie qui conduit les patients à être livrés à eux même pour la gestion de la douleur et améliorer la prise en charge de la douleur.

*Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, Mallaret M, Jouanjus E, Micallef J. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician*. 2013

**Fuzier R, Serres I, Bourrel R, Palmaro A, Lapeyre-Mestre M. Analgesic Drug Prescription After Carpal Tunnel Surgery: A Pharmacoepidemiological Study Investigating Postoperative Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2018.

***Fuzier R, Serres I, Bourrel R, Palmaro A, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Analgesic drug consumption increases after knee arthroplasty: a pharmacoepidemiological study investigating postoperative pain. *Pain*. 2014

Fentanylloïdes: l'addictovigilance des ultra-opioïdes

Michel Mallaret (CEIP-A, Grenoble)

La circulation de substance fentanylloïdes de synthèse (ocfentanil, carfentanil,...), de puissance pharmacologique très supérieure à l'héroïne et à la morphine, expose à des risques d'overdose sévères aux opiacés voir de décès. Sans connaître la situation Nord-Américaine (USA, Canada), 2 régions françaises (la Haute savoie et la Corse) ont eu à faire face à ces situations. Ces substances sont souvent proposées comme « une poudre d'héroïne » ou comme « une poudre de cocaïne », exposant à leur insu ces usagers souvent naïfs aux opioïdes à un risque d'overdose opiacée fatale. La composition de ces produits est très variable d'un échantillon à l'autre, expliquant que les effets chez un usager ne puissent pas servir de « modèle » pour un autre. Le carfentanil a une résorption pulmonaire et cutané importante (utilisé dans un passé récent comme arme « chimique ») et nécessitant une information large auprès des services répressifs, laboratoires et usagers sur les risques liés au contact des poudres fentanylloïdes et la nécessité de protection adaptée (gants, masques). Le diagnostic est parfois difficile à cause des associations (cocaïne + fentanylloïde ; héroïne + fentanylloïde) et des difficultés analytiques, rendant encore plus utile et contributif la mobilisation des cliniciens, équipes des structures d'Addictologie, laboratoires de Toxicologie et Centres d'Addictovigilance. Compte tenu de la puissance de ces molécules, des doses élevées et répétées de naloxone sont souvent nécessaires.

Chemsex: substances, sexe et risques au-delà du plaisir

Muriel Grégoire (CSAPA Villa Floréal, Aix en Provence) & Liselotte Pochard (CEIP-A, Marseille)

Le chemsex désigne l'usage de substances psychoactives dans un contexte sexuel. Le slam désigne spécifiquement l'injection de substances psychostimulantes dans ce contexte, le plus souvent des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). Le premier cas de slam a été notifié au CEIP de Paris en 2009. Il s'agit majoritairement de consommation de cathinones (méphédronne, 4-MEC, 3-MMC, etc... il en existe plus d'une cinquantaine) dont la structure chimique est proche de la cathinone naturelle (khat). En contexte sexuel, les effets recherchés sont une stimulation (intellectuelle et physique), l'euphorie, la performance sexuelle, l'endurance, une désinhibition, augmenter les sensations, augmenter le désir et le plaisir sexuel, faciliter l'empathie, le bien-être, la détente, repousser les limites et accéder à ses fantasmes. Elles sont disponibles sur internet/darknet sous forme de poudres ou cristaux de différentes couleurs, sniffées ou ingérées, injectées ou insérées par voie rectale (plug). D'autres substances sont également consommées dans ce contexte de chemsex : GHB/GBL, MDMA, kétamine, cocaïne, méthamphétamine, poppers, alcool, Viagra®, Cialis®...

Les risques que représentent le chemsex et le slam sont multiples :

- Risques liés aux produits : overdose, dépendance, complications neuro-psychiatriques et cardio-vasculaires ; compositions des produits achetés aléatoires ; interactions médicaments avec les anti-rétroviraux avec risque de diminution de leur efficacité (Ritonavir et Cobicistat)
- Risques liés aux pratiques sexuelles : moins d'utilisation du préservatif, partenaires multiples à l'origine d'une recrudescence de transmission VIH, VHC et IST (syphilis, gonocoques, condylomes,...), pratiques hard et extrêmes, risques d'accidents, durée des sessions -> Fatigue, oubli de prise PreP (Prophylaxie Pré-Exposition) et traitement VIH/VHC, échec thérapeutique
- Risques liés aux pratiques de consommation : complications infectieuses, séroconversion VIH & VHC, partage de matériel (seringues, pailles, plug), complications liées directement aux pratiques d'injection -> Complications locales (abcès) et générales (septicémie, endocardites), administration par voie rectale -> fragilisation des muqueuses, lésions.

Le profil des sujets concernés évolue ; âgés de 17 à plus de 60 ans, souvent séropositifs (plus de 60 %), bien insérés avec une vie très normée, ils sont de plus en plus jeunes, avec un statut sérologique variable, moins insérés, plus fragiles psychologiquement et socialement. Bien souvent, ils souffrent de solitude, ont des carences narcissiques, un vécu abandonnique voire des traumatismes dans l'enfance.

La pratique du chemsex permet de lâcher prise, de vivre une seconde jeunesse là où la sexualité représente le seul espace d'évasion. Les pratiques d'injection, d'abord rejetées sont finalement banalisées et les sujets passent d'usages récréatifs modérés à une dépendance ; les problématiques d'addiction sexuelle étant souvent intriquées avec l'addiction aux produits.

Les principes de la prise en charge se basent sur le non jugement, l'instauration d'une alliance thérapeutique, des thérapies multimodales (communautaires ou non), l'accompagnement social, la médiation corporelle, la prise en compte de la dimension sexuelle, la formation des soignants, un accès à la réduction des risques (sexe et produits) ainsi qu'une bonne identification des lieux d'accueil.

Cocaïne: l'inquiétante augmentation des complications somatiques graves

Elisabeth Frauger (CEIP-A, Marseille)

D'après l'étude OPPIDUM de 2016, 17% des sujets vus dans une structure spécialisée dans la prise en charge des addictions ont consommé dans la semaine de la cocaïne (taux le plus haut observé dans OPPIDUM). Selon une étude réalisée à Marseille sur les seringues usagées, la cocaïne était le produit le plus retrouvé et deux tiers de ces seringues contenaient également du lévamisole*. Les déclarations de *complications sanitaires graves* chez des consommateurs de cocaïne et également des cas d'intoxications pédiatriques sont en augmentation. Ces complications ont eu des conséquences importantes avec des hospitalisations prolongées, séquelles, invalidité, voir même décès.

La cocaïne est consommée soit sous forme de poudre (chlorhydrate de cocaïne) par voie intraveineuse ou nasale soit elle est basée pour être ensuite fumée (crack ou cocaïne freebase). L'usage de cocaïne en freebase est en augmentation. L'analyse des échantillons de cocaïne a mis en évidence une augmentation de la pureté de la cocaïne (teneur moyenne de 68% en 2016) et quelques fois la présence de produits associés rendant le tableau clinique plus atypique : syndrome atropinique associé avec la scopolamine, syndrome opiacé associé avec des opioïdes de synthèse (Alerte ARS CEIP fentanylöide 2017), justifiant à *fortiori* des analyses sanguines et urinaires pour recherche précise de toxiques impliqués. Les complications somatiques liées à l'usage de cocaïne peuvent survenir dès la première prise et quelle que soit la dose consommée et le mode d'administration. Les complications sanitaires peuvent être cardiovasculaires, neurologiques, psychiatriques, uronephrologiques, obstétricales et périnatales, respiratoires (lors de l'inhalation), infectieuses (en lien avec les modalités d'administration) et également une dépendance et l'apparition d'un syndrome de sevrage. Les usagers de cocaïne doivent être informés des risques majorés de complications sanitaires en associations à d'autres substances. D'après les données nationales OPPIDUM 2016, 43% des consommateurs de cocaïne ont eu une prise concomitante d'alcool et 43% ont également consommé du cannabis. L'association cocaïne & alcool entraîne la formation d'un métabolite actif, le cocaéthylène, dont la toxicité cardiaque est similaire à la cocaïne et dont la demi-vie est 3 fois supérieure à celle de la cocaïne, potentialisant les effets cardiovasculaires de la cocaïne et augmente le risque de mort subite. Devant toutes complications somatiques ou psychiatriques, il est important de : i) penser à l'usage de substances psychoactives en interrogeant le patient ou son entourage, ii) caractériser cet usage ; iii) recourir à des analyses toxicologiques ; iv) signaler au CEIP-Addictovigilance PACA Corse i) sensibiliser les usagers, patients et professionnels sur les complications sanitaires liées à l'usage de cocaïne.

*Nordmann S, Nefau T, Micallef J, Duplessy C, Catusse JC, Frauger E. Which psychoactives substances are found in used syringes?. Therapie. 2016

SAVE THE DATE

Le CEIP-Addictovigilance PACA CORSE REMERCIE l'ensemble des personnes présentes à ces rencontres et vous donne rendez-vous le vendredi 7 décembre 2018 pour les 7^{èmes} rencontres

CEIP-ADDICTOVIGILANCE PACA-CORSE

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



264 rue Saint Pierre – 13385 Marseille



+33(0).491.38.7563



+33(0).491.47.21.40



addictovigilance@ap-hm.fr