

Le 4 décembre 2015 ont eu lieu pour la 4<sup>ème</sup> année consécutive les rencontres du CEIP-Addictovigilance PACA Corse (CEIP-A). Ces rencontres sont l'occasion d'échanger sur différentes actualités d'addictovigilance entre professionnels provenant de différents horizons (CSAPA, CAARUD, médecins libéraux ou hospitaliers, pharmaciens, ARS, Assurance maladie, laboratoire de la police scientifique...).

## Cas Cliniques, quoi de neuf ? Michel Spadari (Centre d'Addictovigilance Marseille)

- Homme de 53 ans VHC + présentant des lésions nécrotiques des membres supérieurs suite aux injections répétées par voie IV de 4-MMC (ou méphédronne), une nouvelle drogue de synthèse de la famille des cathinones. Ces substances présentent un pouvoir addictogène important, leur toxicité est proche de celle des amphétamines et de la cocaïne et des cas de décès ont été publiés. Ce cas permet d'évoquer la pratique du SLAM à savoir l'injection de substances psychostimulantes (principalement des cathinones) dans un contexte sexuel au sein d'une population peu sensibilisée à la réduction des risques.
- Homme de 15 ans admis en urgence pour douleur thoracique et sans antécédent hormis une consommation de cannabis depuis 8 mois. Le diagnostic suspecté de myocardite est confirmé par IRM cardiaque. Le tableau clinique peut être assez proche de celui d'un syndrome coronarien aigu (douleur thoracique, sus-décalage du segment ST à l'ECG, élévation de la Troponine) tant et si bien que certains auteurs supposent que parmi les nombreux cas déjà publiés de syndromes coronariens aigus ou d'infarctus sous cannabis certains étaient peut-être des myocardites. L'examen de choix pour le diagnostic différentiel est l'IRM cardiaque. L'implication du cannabis ne peut être retenue qu'après avoir éliminé les causes habituelles des myocardites (infections en particulier virales, certains médicaments, cocaïne). Ces complications cardio-vasculaires peuvent être également retrouvées suite à la consommation de cannabinoïdes de synthèse dont leur nombre n'a cessé de croître depuis leur apparition en 2008 ayant conduit à un classement de 7 familles chimiques en 2015. Du fait de leurs propriétés pharmacologiques (agoniste complet des récepteurs CB1 avec une affinité beaucoup plus importante) le risque cardiaque est majoré par rapport au cannabis végétal.

*Batisse et al. Usage de psychostimulants dans un contexte sexuel: analyse des cas rapportés au Réseau français des centres d'addictovigilance. Évaluation des risques liés à la pratique du SLAM. Thérapie 2016. Tournebize et al. Myocarditis associated with cannabis use in a 15-year-old boy: A rare case report. International journal of cardiology. Int J Cardiology 2016*

## Les intermittents du "spectacle" des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) :

### Que savons-nous ? Que devrions-nous savoir sur l'intermittence d'usage des MSO ?

Michel Mallaret (CEIP Addictovigilance, Grenoble), Joëlle Micallef (CEIP Addictovigilance, Marseille)

- Peu de données ont été publiées sur l'usage intermittent des MSO. D'après plusieurs études réalisées à partir des bases de données de l'assurance maladie il ressort que chaque année il y a 20 % de nouveaux patients consommateurs de Buprénorphine Haut Dosage, ce qui suggère un turn-over important et une «intermittence». Selon une étude effectuée à partir de l'échantillon général des bénéficiaires (EGB≈ 1%) en 2008, 42% des patients sous BHD présentaient des intermittences de plus de 60 jours et 5 % avaient des "intervalles libres" d'un an et plus. Une autre étude réalisée en 2011 comptait 27%

d'intermittent pour la BHD (délai entre 2 délivrances > 35 jours) et 37% pour la méthadone (délai entre 2 délivrances > 15 jours).

- Une étude basée sur l'analyse des eaux usées en France retrouvait dans le département du Nord une prédominance de la méthadone en semaine uniquement et non le WE.
- L'éventualité d'une intermittence pourrait être envisagée pour chaque patient mais une évaluation des risques est primordiale. En effet, le risque de décès à l'arrêt et à la reprise des MSO est important comme avec la méthadone en raison du risque de surdosage (perte de tolérance pharmacodynamique).

*Dupouy et al. Cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés dans une cohorte de patients suivis 5 ans en médecine ambulatoire. Thérapie 2013. Nefau et al. Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and map of drug consumption in France. Science of the Total Environment 2013*

## Comment prévenir le mésusage intraveineux des médicaments ?

Michel Mallaret (CEIP Addictovigilance, Grenoble)

- La problématique du mésusage médicamenteux peut remettre en cause l'alliance thérapeutique et poser la question d'une adaptation thérapeutique (proposition de traitement non injectable). L'identification du mésusage repose sur un dialogue avec le patient, sur le suivi biologique et sur la clinique.
- Le CEIP de Grenoble présente un projet de recherche clinique en collaboration avec le service Biochimie du CHU de Grenoble portant sur la recherche de lactose et de saccharose dans les urines de patients traités par buprénorphine, par méthadone, de patients substitués hors AMM par morphine et sujets inclus dans l'enquête DRAMES (suspicion de décès en relation avec abus de substances). Cette étude se base sur le travail d'une équipe Allemande ayant utilisé comme marqueur d'injection de TSO la présence de disaccharides dans les urines : lactose dans le cas de buprénorphine et de méthadone gélule, et saccharose pour la méthadone sirop et la morphine Skénan®.
- L'injection est un facteur de risque dans la mortalité liée aux substances. Cette approche pourrait dans certains cas permettre de discuter avec le patient des thérapeutiques possibles dans ce contexte et des modalités de réductions des risques liés à l'injection.

*Jungen et al. Disaccharides in Urine Samples as Markers of Intravenous Abuse of Methadone and Buprenorphine. Journal of analytical toxicology 2013.*

## Exposition pédiatriques au cannabis en France

Maryse Lapeyre-Mestre (CEIP Addictovigilance, Toulouse)

- De janvier à novembre 2014 le service des urgences pédiatriques du CHU de Toulouse a enregistré 14 cas d'ingestion accidentelle de cannabis (soit autant qu'entre 2007 et 2012). Certains cas présentaient une gravité inhabituelle.
- Dans ce contexte, un point a été fait au niveau régional et national à partir des données du réseau des centres d'addictovigilance sur la période 2010-2014 (notifications rapportées par les professionnels de santé aux centres d'addictovigilance ou transmis par les Centres Anti-Poisons relatives aux expositions pédiatriques au cannabis). De plus, une requête dans la base nationale de données PMSI et d'après les données des laboratoires de pharmaco-toxicologie des différents CHU (nombre de demandes et de résultats positifs) ont été réalisées. Au total, on compte 140 notifications d'exposition pédiatrique entre 2010 et 2014 (dont 42% en 2014) ; 120 enfants ont été hospitalisés dont 75% durant 24h ou plus. 84 cas ont été confirmés par une recherche positive de toxiques dans les urines. Dans 9 cas le pronostic

vital a été engagé (hospitalisation en réanimation ou soins médicaux continus). Cependant, aucun décès n'a été observé. L'examen clinique, décrit chez 128 enfants retrouvait le plus souvent des troubles de la conscience (sommolence, hypotonie agitation, ataxie, coma), des vomissements, des tachy-bradycardie, tachy-bradypnée et 5 cas de convulsions. Il s'agissait d'ingestion accidentelle de fragments de résine, dans un contexte familial de jeunes parents, sans ingestion d'autres produits.

- Une autre étude portant sur les données nationales PMSI, réalisée par le DIM de l'AP-HM (en collaboration avec le CEIP de Marseille (V. Pauly)) montre une augmentation du nombre de cas d'expositions pédiatriques au cannabis depuis 2013, accentuée en 2014. Les nourrissons âgés de 0 à 2 ans sont les plus concernés. Les cas se situent principalement dans les régions du Sud de la France (Languedoc-Roussillon>>PACA).
- Cette hausse des intoxications pédiatriques se fait en parallèle de l'augmentation de la consommation de cannabis dans la population générale et sans doute également de celles des teneurs en THC du cannabis qui sont de plus en plus élevées.

### **Intérêts d'une approche pharmacoépidémiologique multi-indicateurs pour l'évaluation de la consommation de substances psychoactives à risque d'abus en PACA Corse**

Elisabeth Frauger (CEIP Addictovigilance, Marseille)

- La France est le seul pays Européens à disposer d'un système national spécifique d'évaluation de la pharmacodépendance : French Addictovigilance Network «FAN». Ce système a mis en place différentes approches pharmacoépidémiologiques pour évaluer la consommation de substances psychoactives (SPA) et mettre en évidence des signaux d'abus de SPA. L'abus de SPA peut varier géographiquement selon l'accessibilité au produit, la localisation, les caractéristiques socioéconomiques. Ces variations peuvent être observées au niveau international (consommation importante d'opioïdes aux Etats Unis, de kétamine en Asie et de benzodiazépines en France), au niveau national et régional.
- Par exemple, concernant la consommation d'opioïdes, à partir de l'enquête OPPIDUM (réalisée auprès de personnes pharmacodépendantes) il y a plus de consommation d'héroïne dans la moitié Nord de la France que la moitié Sud où l'on observe une consommation de morphine ; d'après 2 études ad-hoc ayant analysées le contenu de seringues usagées, il ressort que l'héroïne est présente dans 42% des seringues usagées à Paris et 1% à Marseille.
- A partir des bases de données de l'assurance maladie il ressort que l'indicateur de polyprescription de Buprénorphine Haut Dosage est plus important en PACA (11,8%) qu'en Rhône-Alpes (5,6%) et qu'en Midi-Pyrénées (4,4%).
- La cocaïne est le 1<sup>er</sup> produit retrouvé dans les seringues usagées sur Marseille (57% des seringues) et deux tiers de ces seringues contenaient également du lévamisole (produit de coupe). Dans ce contexte il est important de sensibiliser les professionnels sur les complications sanitaires liées au lévamisole (vascularite, neutropénie, arthralgie).
- Cette même étude a mis en évidence que le méthylphénidate (MPH) est le 3<sup>ème</sup> produit retrouvé (39% des seringues). L'enquête OPPIDUM, plusieurs notifications spontanées et la surveillance des ordonnances falsifiées avaient déjà mis en évidence un signal d'abus de MPH sur la région. En 2011 une étude ad-hoc avait permis de confirmer ce signal essentiellement dans les Bouches du Rhône et les Alpes Maritimes avec des consommations à dose supra thérapeutique, par voie IV et des complications sanitaires liées à cette consommation. Dans ce contexte une Alerte conjointe CEIP/ARS PACA et ARS Corse avait été diffusée afin d'informer et sensibiliser les professionnels de santé.

- Cette évaluation de la consommation des SPA permet de mettre en évidence l'émergence de signaux d'abus, mieux cibler l'accompagnement et le soin et adapter des programmes de prévention et de réduction des risques. Dans ce contexte il est important d'être en lien avec de multiples partenaires et d'échanger des informations pour mieux prévenir et renforcer cette vigilance sanitaire.

*Peyriere et al. Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. Fundam Clin Pharmacol 2016. Nordmann et al. Analyse des seringues usagées: un reflet de la consommation de substances psychoactives par les usagers de drogues par voie intraveineuse? Thérapie 2015. Frauger et al. Étude des pratiques d'injection intraveineuse et autres détournements du méthylphénidate (région Paca-Corse). Le Courrier des addictions 2011.*

## Stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique comme stratégie thérapeutique pour l'addiction à la cocaïne

Christelle Baunez (Equipe BAGAMORE, Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289 CNRS & Aix Marseille Université, Marseille)

- Initialement développée pour le traitement de pathologies neurologiques, comme la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde (SCP) est actuellement utilisée dans certaines pathologies psychiatriques telles que les troubles obsessionnels compulsifs ou la dépression. La SCP consiste en l'implantation d'une électrode dans une zone cérébrale déterminée et en l'application d'un courant délivré par un générateur implanté chez le patient. La stimulation de la zone a pour effet de l'inactiver.
- Dans le cadre du traitement des addictions, les arguments expérimentaux orientent le choix vers les deux cibles cérébrales les plus pertinentes : le noyau accumbens (NAc) et le noyau sous-thalamique (NST). L'application clinique de la SCP s'est jusqu'à présent focalisée principalement sur le NAc. Celui-ci est au centre du système de renforcement et est impliquée dans de nombreux processus comportementaux. Des expérimentations cliniques d'ablation ou de stimulation du NAc chez quelques patients ont été faites avec des résultats sur le taux d'abstinence (héroïne et alcool) mais de graves effets indésirables (cognitifs et comportementaux).
- Quant à la SCP du NST, des études chez l'homme et l'animal ont montré qu'il était impliqué dans des processus de motivation, cognitifs et limbiques. Des travaux réalisés chez l'animal avec inactivation du NST (par SCP ou lésion) ont montré une diminution de la motivation pour la consommation de cocaïne tout en augmentant celle pour une récompense naturelle, comme la nourriture sucrée. Ces observations font du NST une cible potentielle d'un traitement de la pharmacodépendance par SCP, mais soulève la crainte d'effets indésirables notables (chez le parkinsonien, comme chez le rat des changements émotionnels associés à la SCP du NST ont été observés).
- Comme dans le cas de la maladie de Parkinson, le choix ne peut se faire qu'en évaluant le rapport coût/bénéfice/risque pour le patient. La question de la justification de l'application d'une technique invasive chez des sujets dépendants doit être posée devant le peu de solutions thérapeutiques offertes à ces patients. Y. Pelloux, C. Baunez. La chirurgie au secours des addictions. Médecine/sciences 2015.

**Le CEIP-A PACA CORSE REMERCIE l'ensemble des personnes présentes à ces rencontres et vous donne rendez-vous le vendredi 2 décembre 2016 pour les 5<sup>èmes</sup> 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).491.38.7563

+33(0).491.47.21.40

[joelle.micallef@ap-hm.fr](mailto:joelle.micallef@ap-hm.fr)