

ADDICTOVIGILANCE

Surveillance des cas d'abus, de dépendance et d'usages détournés liés à la consommation de substances psychoactives (hors tabac et alcool). Concerne les substances médicamenteuses ou non.

Rationnel de l'évaluation post-AMM des médicaments : phase de développement insuffisante. AMM a durée de vie de Sans → renouvellement de l'autorisation selon données relatives à qualité/sécurité/efficacité (études observationnelles en post-AMM = pratique médicale courante, vie réelle). *Quels sont les EI de ce médicament s'il est utilisé en population générale ? risque de « dérapage » ?*

Addictovigilance évalue le potentiel d'abus et de dépendance (mésusage, EI), non constaté avant mise sur marché.

À l'issue des essais pré-AMM : infos sur le bénéfice attendu. Le + svt = à court terme, pour des populations pas forcément représentatives de la population utilisatrice. Constat seulement des EI les + fréquents. → intérêt de l'addictovigilance

Réglementation internationale et substances psychoactives (SPA)

Histoire récente (début XXe). Modèle de prohibition = USA, avec « les états secs » (1850-1933), puis prohibition opium et cocaïne (fin XIXe puis 1914). Dénonciation trafic de l'opium (conférence de Shanghai 1909) puis du trafic de morphine, héroïne, cocaïne (conférence de La Haye 1912) → création ordre international. Puis création de l'OMS en 1948.

Guerres commerciales coloniales – racisme – guerre mondiale (intrication)

3 conventions relatives au contrôle des drogues, sous l'égide de l'ONU (chaque pays ayant signé doit faire appliquer la convention), établissant des listes de substances à interdire. 4 tableaux dans chaque convention, en fonction de l'intérêt thérapeutique de la substance, potentiel d'abus et de dépendance → sanctions différentes.

1961 : convention unique sur les stupéfiants. Produits provenant des plantes : opium et dérivés, cannabis, coca, narcotiques de synthèse (méthadone, péthidine). NB : non respecté par de nombreux pays (ex : cannabis légalisé).

1971 : convention sur les substances psychotropes. Elargit le contrôle international aux psychotropes de synthèse.

1988 : convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes

Problème : « guerre à la drogue » (1970-80, Nixon) s'attaque seulement à l'offre (et non à la demande).

Système international de contrôle (ONU), basé sur rapport OMS qui évalue le potentiel d'abus/dépendance → classement des psychotropes et stupéfiants. 19 critères : données chimiques, biochimiques, PK, relatives au commerce licite, données de trafic, balance intérêt thérapeutique/risque (si médicament). ⚠ Le niveau de contrôle ne dépend pas seulement du risque.

Objectif : lutter contre le trafic et encadrer la production, importation, détention, ... (et non la santé).

Réglementation européenne : transposition des conventions internationales (peuvent être plus strictes, mais pas moins) EMA concernant les médicaments, en lien avec ANSM en France. OEDT (observatoire européen des drogues et toxicomanies, siégeant à Lisbonne), en lien avec OFDT (observatoire français des drogues et tendances addictives). Interdictions européennes : selon critères OMS (physico-chimie, fréquence de signalement, données sur le trafic/les risques pour la santé, ...)

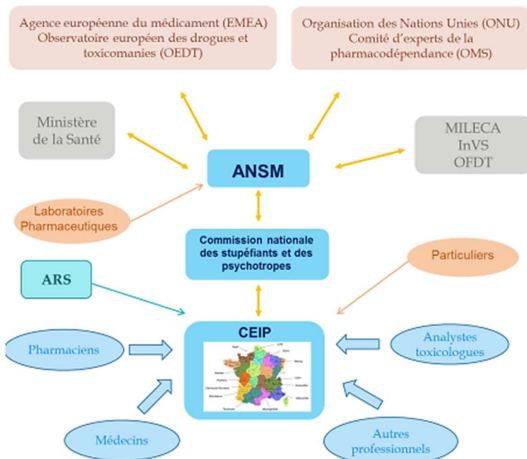
Réglementation française : courant « philanthropique et moralisateur » (contre alcool et tabac). 1ères lois : 1915, contre l'ivresse « publique et manifeste » qui dérange. Puis interdiction absinthe (1915) et substances narcotiques = morphine, cocaïne, héroïne (1916), car « cocaïne = arme des boches ».

Loi du 31/12/1970 : double objectif. (1) répression de l'usage/trafic et (2) offre d'une série de soins (non revue depuis 1970).

2 listes : stupéfiants et psychotropes. Décision de mise sous contrôle = uniquement mesure de santé publique (ne dépend pas du trafic). Classement individuel des substances, mais depuis arrivées nouveaux produits de synthèse : classement générique de groupes de substances (2012 : cathinones de synthèse, puis 2015 et 2017 : cannabinoïdes de synthèse).

Réseau national d'Addictovigilance. Objectifs :

- Permettre aux autorités de santé de prendre des mesures adaptées dans le domaine de la toxicologie pour préserver la santé publique
- Informer les autorités sanitaires, professionnels de santé et le grand public sur les troubles de l'addiction.
- Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des SPA + risques pour la santé publique



CEIP-A (centres d'évaluation et d'info sur la pharmacodépendance – addictovigilance) : Création 1990, calqués sur pharmacovigilance. Médecins et pharmaciens, échanges ++

Pourquoi l'addictovigilance ?

- ⚠ DSM depuis 2013 : continuum abus-dépendance = trouble de l'usage d'une substance.

Sont concernées les substances possédant un fort potentiel de dépendance pour SNC : action sur le système mésocorticolimbique (circuit de la récompense). Tout ce qui produit une sensation de plaisir induit une libération de dopamine. Prise répétée de drogue = **hyperdopaminergie** (satisfaction, soulagement). Disparition de ses effets = **hypodopaminergie** (manque, craving = besoin irrésistible de la substance). Addiction = dysrégulation du système dopaminergique. « Un individu rencontre une substance dans un environnement donné ». Variabilité interindividuelle, pouvoir addictogène différent. Complexité ++ des troubles de l'addiction. Pharmacodépendance : définitions OMS, code de S, DSM V (cette dernière étant la + utilisée).

« Trouble de l'usage de substance est identifié par : 1. Un mode de consommation conduisant à une dégradation ou une souffrance cliniquement significative, 2. La présence, pendant ≥ 12 mois, d'au moins 2 des 11 critères :

1. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
2. Utilisation répétée conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
3. Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu
4. Désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance
5. Usage de la substance poursuivi malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents
6. Utilisation poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant/déterminé ou exacerbé par la substance
7. Temps considérable à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer des effets
8. Importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs réduites ou abandonnées à cause de l'utilisation
9. Craving (envies impérieuses ou obsédantes)
10. Tolérance
11. Syndrome de sevrage

Score < 2 : Absence de troubles
Score de 2 à 3 : troubles légers
Score de 4 à 5 : troubles modérés
Score ≥ 6 : troubles sévères

- ⚠ Niveaux d'usage importants en France (estimation + usage actuel) : cannabis et cocaïne en 1er

Nouveaux produits de synthèse (NPS). Eventail très **hétérogène**, **imitant** les drogues classiques et certains médicaments. **Contournement la législation** (achat facile sur internet). **Attention ! pas ou peu de connaissances sur ces produits** (recherche clinique ou préclinique : « le cobaye c'est vous ! »).

- **Cannabinoïdes de synthèse** : agonistes CB1
- **Cathinones** (cétos-amphétamines). Issues du principe actif de la plante du khat (usage traditionnel en Afrique : feuilles mâchées = vertus stimulantes) Généralement achetés sur Internet, connus par noms chimiques ou commerciaux

Avant : sédatifs, hallucinogènes, stimulants
NPS : prix bas, vente sur internet, nombreuses familles chimiques, prix bas

De plus : mésusage de médicaments psychoactifs (prescrits ou non). Dépendance dans un contexte de consommation chronique ou d'abus.

Ex : purple drank (soda + sirop codéiné + anti-histaminique). 2017 : codéine délivrée sur ordonnance (n'est plus un médicament conseil), suite au décès médiatisé d'un jeune sous purple drank. BZD : France = n°2 en Europe.

Rôles et missions des CEIP-A (centres d'évaluation et d'info sur la pharmacodépendance – addictovigilance)

Recueillir / évaluer les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances, plantes et médicaments psychoactifs (notification +++)

Identification des risques sanitaires liés aux médicaments et aux drogues

Missions d'expertise : enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'ANSM

Information et prévention des risques d'abus et d'usage détourné des substances psychoactives, aux professionnels de santé et grand public

Travaux de recherche sur la pharmacodépendance

Problème : sous-notification +++ → outils spécifiques d'addictovigilance.

- **La notification :** Déclaration de cas d'usage problématique de produits psychoactifs. Description des faits et produits mis en cause + anonymisation des données. Permet l'évaluation de nouvelles tendances et nouveaux comportements à risques, EI (rares et inattendus), et mise en évidence de signaux. Distinction : notification spontanée VS sollicitée (extraction PMSI : prog de médicalisation des systèmes d'info).

Prégabaline (LYRICA) : AMM en 2006 pour douleurs neuropathiques, épilepsie, trouble anxieux généralisé. Gabamimétique indirect. Signal d'abus : recherche de bien-être, euphorie, surpuissance. Réévaluation du ratio B/R (EMA, 2014) : favorable mais mise en garde pour les syndromes de sevrage, risque de mésusage, abus et dépendance. + information aux prescripteurs et pharmaciens sur les risques (2016). Signaux récents : mode illégal d'obtention, trafic de rue, signal dans la population des gardés à vue, en détention, migrants. 10% des mésusagers sont sans ATCD (= addiction primaire à la prégabaline). Interactions avec opiacés, avec levée de tolérance (⚠ risque overdose). Chez les dépendants aux opiacés, usage pour compenser les signes de sevrage, ↘ dose héroïne, rechercher une défonction, potentialiser l'effet des MSO. → limitation de la prescription de prégabaline à 3 mois.

Syndrome de l'hyperémèse cannabique : douleurs abdominales violentes + nausées, vomissements + antiémétiques et antalgiques classiques inefficaces. Calmés seulement par des douches chaudes.

Problème : patients arrivant aux urgences, subissant de nombreux examens (diagnostic différentiels graves : pancréatite, diabète acido-cétosique, cholécystose, ...), parfois en errance diagnostique. Seul ttt : réhydratation, eau chaude, arrêt de consommation (difficile chez des patients consommateurs depuis 10 ans, qui ne comprennent pas pourquoi le cannabis leur est défavorable du jour au lendemain).

MEDICAMENTS: Opiacés = 50% des mentions « médicaments » / benzodiazépines = 40% des mentions « médicaments »

Tendances en matière d'abus : **DROGUES**: cannabis (38%), cocaïne/crack (34%) >> héroïne (7%), amphétamines (7%), NPS (6%), GHB/GBL (2%), autres ...

51% de drogues illicites, 49% de médt. POLYCONSUMMATION +++ . Ex : Rivotril de nouveau en ↗ (à la faveur des populations migrantes, qui l'utilisaient dans leur pays → demande forte = ↗ du trafic de rue).

- **Enquêtes spécifiques, pharmaco-épidémiologiques**

DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médt et de SPA	
	Enquête prospective par des experts toxicologues analystes volontaires. Recherche des causes de mort à la demande des autorités judiciaires → identification et quantification des SPA impliquées. Confié au CEIP de Grenoble. Non exhaustif. → Evaluation de la dangerosité des substances psychoactives et évolution du nb de décès	
OPPIDIUM	Incidence des décès 8 fois + élevée avec méthadone qu'avec buprénorphine (++) si polyconsommation). Stabilité des décès liés à héroïne ; mais forte ↗ de ceux liés à la cocaïne, par ↗ usage du crack. <i>Crack : cocaïne base achetée telle quelle, tandis que cocaïne basée = mise sous forme base par l'utilisateur pour être fumée (sinon : chlorhydrate de cocaïne détruit par la chaleur) → effet pic par inhalation (accrochage ++).</i> Stabilité des décès par opioïdes licites, mais ↗ des décès par tramadol depuis 2017 (prescription obligatoire de la codéine) → à surveiller.	
	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse. Observationnelle. 1 questionnaire /an auprès des structures spécialisées de PEC des addictions : CSAPA, CAARUD (centres bas seuil délivrant du matériel de ↘ des risques, comme des steribox, filtres, ... avec possibilité de prendre une douche ou boire un café chaud), ELSA (liaison addictologique se déplaçant dans les services des hôpitaux pour orienter les patients, s'ils le souhaitent, vers des structures de PEC) et UCSA (services addictologiques des centres de détention). Dispositif de veille sanitaire sur SPA :	
SOUSSION CHIMIQUE	- Caractéristiques socio-économiques - Description des usages des TSO - Evaluation abus, pharmacodépendance	- Modalités de conso et d'obtention - Etude de populations cibles (prison) - Mise en évidence de signaux et disparités régionales
	Surveillance usage des opiacés : morphine en ↗ (mais certains patients supportent mal les TSO → dérogation auprès de l'assurance maladie). SKENAN = produit le + consommé dans les salles de conso. Surveillance méthadone : ↗ du trafic de rue (attention : mortelle chez sujet naïf). Substances injectées : (1) cocaïne, (2) buprénorphine, (3) héroïne. Sniffées : (1) cocaïne, (2) héroïne. Inhalées : (1) cocaïne, crack, (2) héroïne « chasser le dragon ». Polyconsommation avec alcool : cocaïne + alcool = métabolite actif : cocaéthylène (t1/2 + longue) avec effets CV, risque de mort subite. Usage IV en évolution : passage de l'utilisation de SPA illicites aux médt psychotropes (+ diversification)	
OSIAP	Nationale, dirigée par le CEIP de Paris. Consultation spécifique à Fernand Widal (victimes). Collaborations avec urgences médico-judiciaires, générales, labos de tox, services de police/gendarmerie, ministère de la justice.	
	- Identification et dosage des substances en cause - Mieux définir le contexte des agressions et modus operati - Evaluer les conséquences cliniques de la prise	Administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une SPA à l'insu de la victime ou sous la menace.
OSIAP	Distinction :	
	- Soumission chimique. Produits utilisés : 90% des cas = médicaments (BZD, Z-drugs : zopiclone, zolpidem) ; très peu de GHB. - Vulnérabilité chimique : consommation volontaire d'une SPA par la victime, qui a subi sous influence de la SPA, une agression (= victime non consentante). Produits utilisés : majoritairement des SPA non médicamenteuses, alcool ++ (seul dans 64% des cas), cannabis (29%), cocaïne (12%), MDMA (3%).	
OSIAP	Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible. Identifie les médt détournés à partir d'ordos falsifiées présentées en officine. → classement des médt les + détournés par rapport aux chiffres de vente.	
	Critères de suspicion : photocopies, scan, modifications de poso à la main, calligraphie suspecte. Médt du SNC +++ → changement de réglementation zolpidem (devenu assimilé stup) et codéine (2017). Problème : à chaque modification de réglementation, report sur de nouvelles substances (tramadol, zopiclone)	

NPS : ↗ du nombre de notifications, ↗ de conso et décès (OPPIDIUM et DRAMES). Utilisation dans le chemsex : nouvelle tendance, usage de SPA en contexte sexuel (stimulant, ↗ de performances). Imitation de médt : stimulants intellectuels.

- **Veille sanitaire en Ile de France** : l'ARS coordonne la diffusion de messages d'addictovigilance. Ex : protoxyde d'azote en ↗ avec risque de trbles neuro en cas d'accroche au produit (rend non fonctionnelle la vit.B12, intervenant dans la synthèse de myéline) + trbles hémato.

Pour quoi faire ? Passé vite +++

- **Objectif** : aboutir à une réglementation. Recueil de données pour expertise à partir d'enquêtes, données de vente et de remboursement, données des labos pharmaceutiques et saisies de douane → suivi national et décisions réglementaires.
- **Médicaments** : changement des règles de prescription/délivrance (prescription restreinte hospitalière, durée limitée, ordo sécurisée), décision de surveillance accrue
- **Produits illicites** : classement sur la liste des stupéfiants avec réglementation pénale.

Exemple : clonazepam (RIVOTRIL). A remplacé le fulnitrazepam (qui n'est plus commercialisé en France).

2008 : lettre à destination des professionnels de santé, informant des risques liés à utilisation du clonazepam

2010 : nouvelle réglementation. Maximum 12 semaines de prescription → a permis une diminution de la conso, mais jugée insuffisante. Puis 2012 : restriction de la prescription aux neurologues et pédiatres.

Problème : trafic de rue, avec forte demande.

- **Législation**. Limites de l'interdiction : surcharge des systèmes législatifs, déplace le problème.

Approches alternatives : pénalisation de la diffusion, et non de l'usage (cf. Hollande), contrôle de la réglementation pour la consommation (étiquetage), utilisation de la législation sur les substances médicamenteuses.

Angleterre, 2016 : Psychoactive substances act. Interdit tout ce qui n'est pas autorisé, car pays confronté au problème des nouvelles drogues de synthèse +++.

- **Amélioration de la détection du signal**. Partenariat pour aider à la remontée d'infos, puis analyse du signal.



Exemple : cardio'addict. Sous-estimation de l'usage de substances psychoactives en unités de soins intensifs cardiologiques.
→ prévention secondaire chez des patients avec cardiopathie.

Enquêtes sur le purple drank

Enquête sur le dopage intellectuel

Etude spécifique chemsex. Rendu des résultats aux usagers : différence de pureté entre les produits, absence de produits de coupe dans les drogues de synthèse.