

## UE 6

### Initiation à la connaissance du médicament



**Evaluation de la  
pharmacodépendance  
Addictovigilance**



# Plan

---

- ▶ Définitions
  - ▶ pharmacodépendance, abus
- ▶ Bases pharmacologiques de la pharmacodépendance
  - ▶ Propriétés pharmacologiques
  - ▶ Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments
- ▶ Organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance en France
  - ▶ Système de vigilance sanitaire national : Addictovigilance
- ▶ Mésusage des médicaments et pharmacodépendance



# Définitions : Pharmacodépendance

---

- ▶ Correspond à un ensemble de phénomènes *comportementaux*, *cognitifs* et *physiologiques* d'intensité variable,
  - ▶ dans lesquels l'utilisation d'une (ou plusieurs) **substances psychoactives** devient hautement prioritaire
  - ▶ et dont les caractéristiques essentielles sont le **désir obsessionnel** de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur **recherche permanente**
- ▶ **Substance psychoactive :**
  - ▶ toute substance modifiant le fonctionnement du système nerveux central : médicament, produit d'origine naturelle ou synthétique, produits réglementés (alcool et tabac), substances illicites (héroïne, cocaïne, ...)



# Pharmacodépendance (suite)

---

- ▶ Cet état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des **modifications physiques** ou **comportementales** qui constituent des problèmes de santé publique
- ▶ Le terme anglo-saxon “**craving**” est désormais utilisé en référence à ce comportement : besoin compulsif et irrésistible de prise de la substance



# Définitions : Abus (usage abusif)

---

- ▶ Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou mentale

---

*Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, inscrite dans le Code de la Santé Publique*



# Caractéristiques de la pharmacodépendance

---

## ▶ Dépendance psychique

- ▶ Correspond à l'envie irrésistible de prendre une substance psychoactive afin d'en ressentir ses effets : « craving »

## ▶ Dépendance physique

- ▶ Réaction physiologique de l'organisme à l'absence du produit ou à l'administration d'un antagoniste
  - ▶ Symptômes physiques incommodants plus ou moins intenses constituant le **syndrome de sevrage**
  - ▶ Survient par exemple lorsque on administre de la naloxone à un sujet exposé à un opioïde (morphine)

## ▶ Tolérance

- ▶ Diminution de l'effet pharmacologique ou nécessité d'augmenter les doses pour maintenir cet effet lors de l'administration réitérée d'une substance
  - ▶ La tolérance conduit souvent à une utilisation abusive (augmentation de la dose et de la durée)



# Addiction

---

- ▶ Relation de dépendance plus ou moins aliénante pour l'individu à l'égard :
  - ▶ d'un produit : drogue, tabac, alcool, médicaments...
    - ▶ Pharmacodépendance
    - ▶ Toxicomanie
  - ▶ d'une pratique (addiction sans produit) : jeu, achat, sexe, Internet, travail ...
- ▶ L'addiction aux substances psychoactives s'explique par leur potentiel de pharmacodépendance et d'abus



# Propriétés communes des substances avec un potentiel de pharmacodépendance

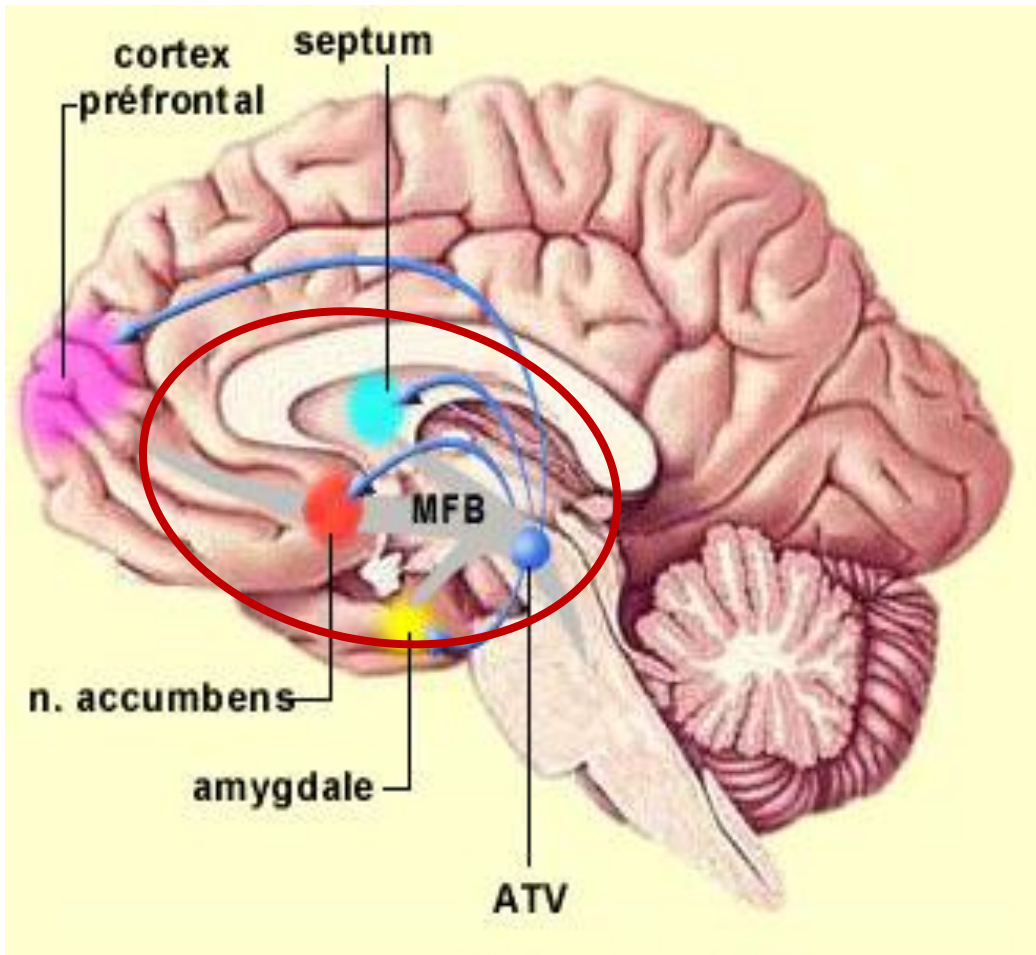
---

- ▶ La première prise d'une substance psychoactive entraînant un abus ou une dépendance répond le plus souvent à une recherche de sensations, à l'obtention d'un effet euphorisant agréable, ou à l'obtention d'un effet thérapeutique
- ▶ Le plaisir procuré provient de l'interaction avec les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui se projettent au niveau de plusieurs zones du cerveau (amygdale, septum, noyau accumbens, cortex préfrontal)
- ▶ L'augmentation de l'activité dopaminergique active le circuit de la récompense, et conduit le consommateur à reprendre la substance : renforcement positif





# Propriétés communes des substances avec un potentiel de pharmacodépendance



## Circuit de la récompense

Il est normalement activé par les activités physiologiques :

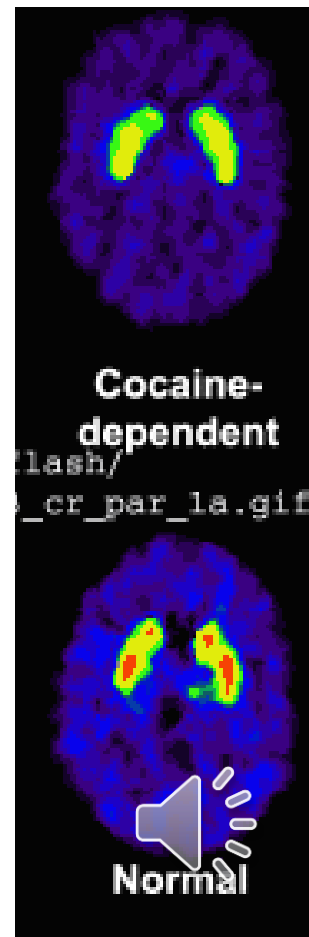
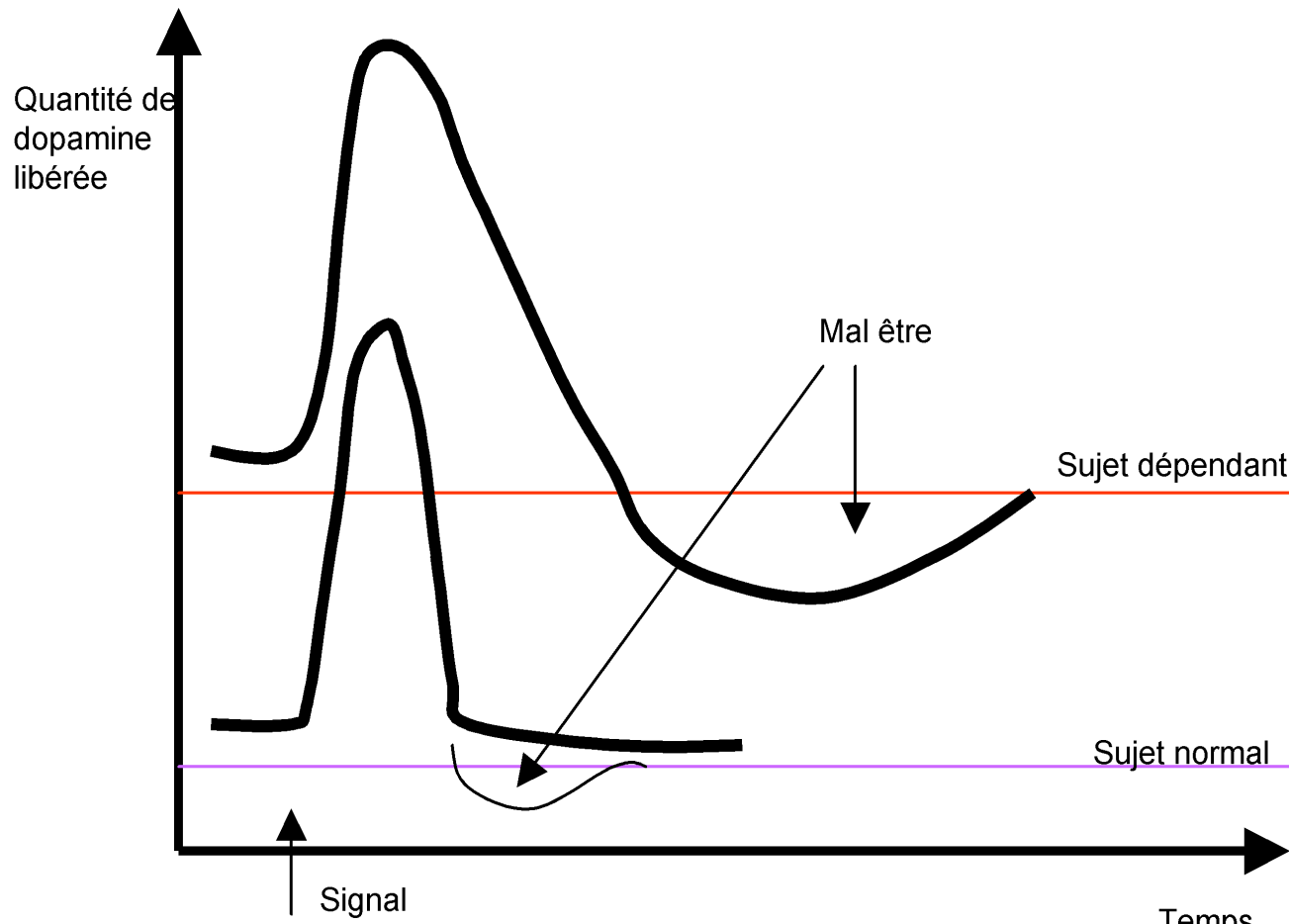
En cas d'utilisation de substance psychoactive, il est activé de façon plus importante:

**Renforcement positif**

➡ Besoin irrésistible de prise de produit : **craving**



# Les substances à risque de dépendance augmentent la quantité et la durée de dopamine libérée



# Propriétés spécifiques

---

- ▶ L'augmentation de l'activité dopaminergique au niveau du noyau accumbens représente un point commun des substances entraînant une dépendance
- ▶ Cette augmentation correspond à une action directe ou indirecte au niveau du système nerveux central
- ▶ Sites d'action spécifiques à chaque classe de substances
  - ▶ Récepteurs opioïdes : substances dérivés de l'opium ou opioïdes synthétiques (médicament = morphine; substance illicite : héroïne)
  - ▶ Libération et/ou inhibition de la recapture de la dopamine : cocaïne, nicotine, amphétamine
  - ▶ Activation du récepteur au GABA : alcool, benzodiazépines....



# Différences entre « médicament » et « drogue »?

- Statut légal des substances correspondant à la balance entre le bénéfice thérapeutique, et le risque pour la santé publique (classement des « stupéfiants »)



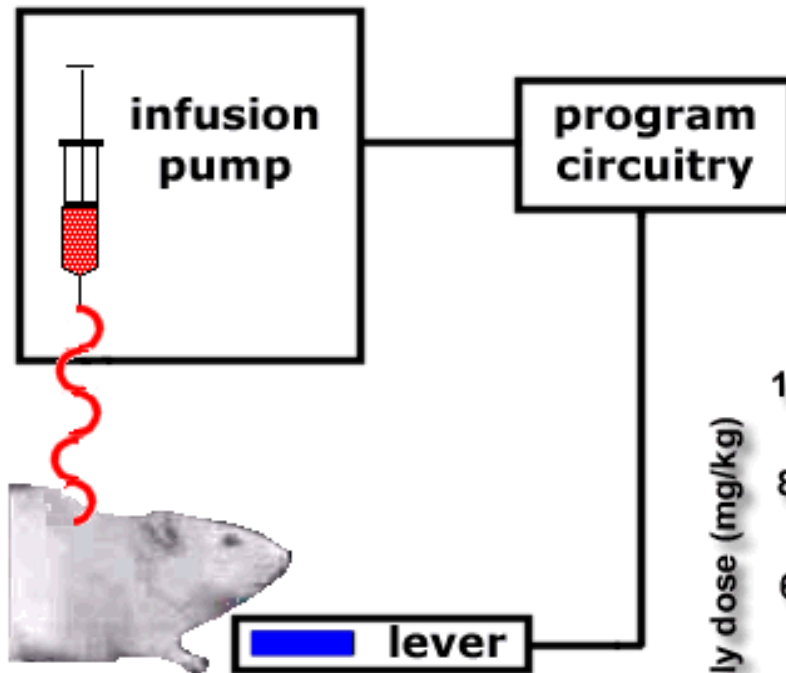
# Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments avant l'AMM

---

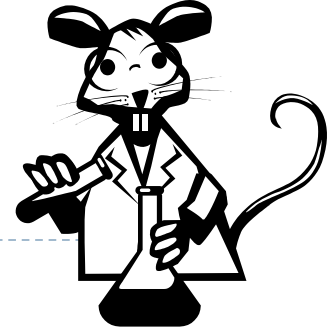
- ▶ Au cours du développement d'un médicament susceptible de modifier le fonctionnement du système nerveux central (substance psychoactive)
- ▶ Études précliniques (modèles animaux) et cliniques (études chez l'homme) explorant :
  - ▶ Apparition de symptômes à l'arrêt brutal du médicament : syndrome de manque ou de sevrage (dépendance physique)
  - ▶ Besoin compulsif et préférence du médicament (dépendance psychique ou craving)
  - ▶ Nécessité d'augmentation des doses pour maintenir le même effet : tolérance



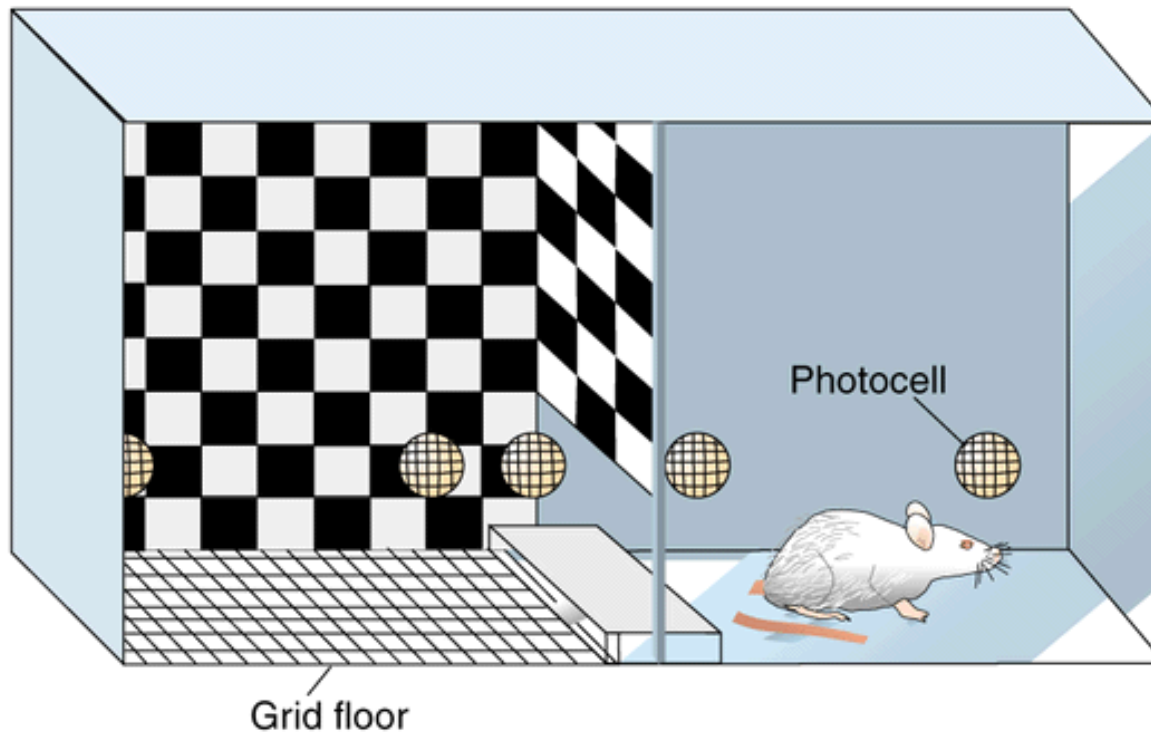
# Études précliniques : auto-administration du médicament



# Préférence de place conditionnée: Effet plaisant du médicament



## ► The Conditioned Place Preference Procedure



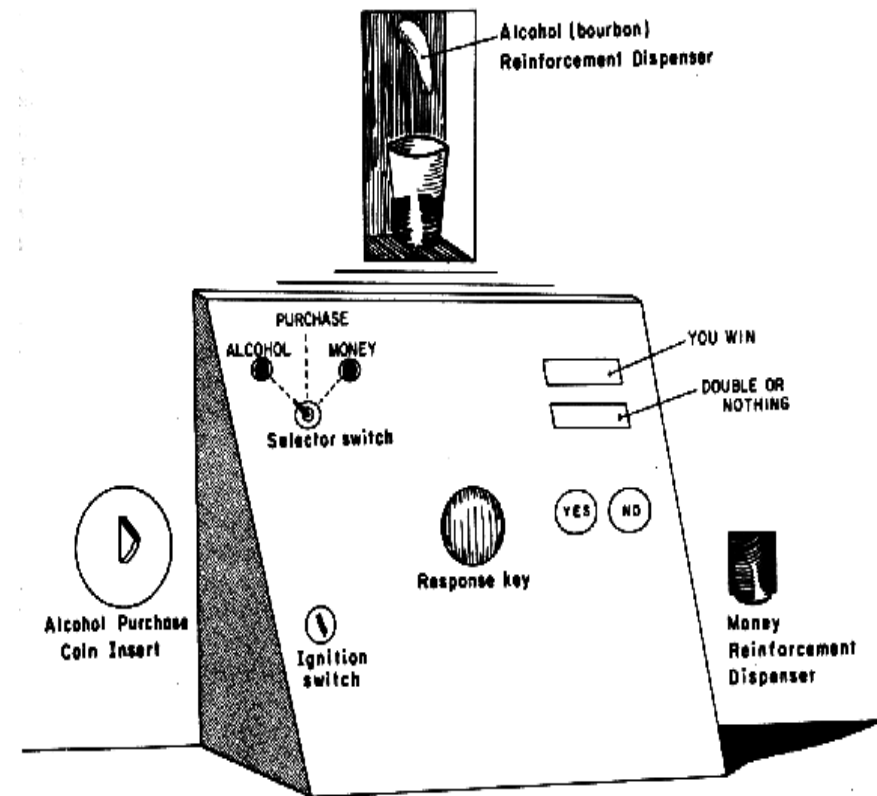
Source: Adapted from Feldman, R.S., Meyer, J.S., and Quenzer, L.F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997.





# Études cliniques

- ▶ Étude du sevrage
- ▶ Études du comportement de prise:
  - ▶ auto-administration, préférence
- ▶ Études de discrimination et effets ressentis
- ▶ Identification des cas d'abus et de dépendance dans les essais cliniques évaluant l'intérêt thérapeutique





# Après l'AMM : « Addictovigilance »

---

- ▶ Réseau de surveillance national constitué de Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)
  - ▶ Missions : recueillir et évaluer les cas d'abus et de dépendance
  - ▶ Notifications des professionnels de santé
  - ▶ Études spécifiques
- ▶ Informations coordonnées au niveau de l'ANSM
  - ▶ Permettant la prise de décision réglementaire
    - ▶ Classement des substances psychoactives (liste des stupéfiants)
    - ▶ Réglementation des conditions de prescription et de délivrance
    - ▶ Réduction de la durée de prescription
    - ▶ Détermination des doses d'exonération (pour l'accès en vente libre)



# Système national fondé sur la déclaration des professionnels de santé

---

- ▶ « **Tout médecin, dentiste, sage-femme, pharmacien**, ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit, **en fait la déclaration immédiate au CEIP-A** sur le territoire duquel ce cas a été constaté. »
- ▶ Vigilance sanitaire centrée sur les médicaments mais aussi sur les substances illicites ou sans statut particulier:
  - ▶ Produits de synthèse inconnus
  - ▶ Produits de consommation détournés de leur usage (proto)
  - ▶ Substances illicites : cocaïne, LSD, cannabis
  - ▶ Médicaments détournés de leur usage –à l'insu du
- ▶ professionnel de santé-



Accueil

**Signaler un événement indésirable, c'est 10 minutes utiles à tous**



**Vous êtes un particulier**

Vous êtes la personne concernée, un proche, un aidant, un représentant d'une institution (maire, directeur d'école), une association d'usagers ...



**Vous êtes un professionnel de santé**

Vous êtes un professionnel de santé ou travaillez dans un établissement sanitaire ou médico-social (gestionnaire de risque, directeur d'Ehpad), ...

Si vous avez des difficultés à identifier votre profil, cliquez sur **Vous êtes un particulier**



**ATTENTION,**

- En cas d'urgence appelez le 15
- En cas d'intoxication, contactez le [centre anti-poison](#) le plus proche.



---

1

2

3

4

## Questionnaire



### **Votre déclaration concerne un produit ou une substance psychoactive**

Vous allez signaler un cas d'abus ou de dépendance ou d'usage détourné lié à une consommation d'un produit (autre qu'alcool ou tabac).

Votre signalement sera pris en charge par un expert du centre régional d'addictovigilance. Il sera peut-être amené à vous recontacter.

Tous les renseignements fournis seront traités dans le respect de la confidentialité des données à caractère personnel, du secret médical et professionnel.

**COMMENCER**



# Abus et pharmacodépendance : circonstances et conséquences

---

- ▶ De nombreux médicaments psychoactifs peuvent être impliqués en raison de leurs propriétés pharmacologiques
  - ▶ Mésusage pour effet non thérapeutique : codéine, stimulants
  - ▶ Mésusage survenant après un usage thérapeutique : dépendance primaire
  - ▶ Comportements
    - ▶ mode d'obtention illicite, (deal, fausses ordonnances,...)
    - ▶ « doctor shopping » (nomadisme médical); « pharmacy hopping » (nomadisme pharmaceutique)
    - ▶ usage à risque (injections, sniff)
  - ▶ Complications
    - ▶ Intoxications, morbidité (abcès, infections, ...)
    - ▶ Mortalité précoce (dépression respiratoire, accidents vasculaires)
    - ▶ Impact social (activités sociales, problèmes judiciaires)





UCANSS - Edition 10/19



# Médicaments, abus et dépendance



Gaz hilarant et sirops codéinés ont été surconsommés lors du premier confinement

LADEPECHE.fr



## Codéine : la liste des médicaments nécessitant une ordonnance dévoilée

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié, lundi 17 juillet, la liste des médicaments contenant entre autres de la codéine, et désormais disponibles uniquement sur ordonnance.



franceinfo  
France Information  
Mis à jour le 18/07/2017 à 10:44  
publié le 18/07/2017 à 15:20

Il faudra maintenant une ordonnance pour obtenir ces médicaments. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a publié lundi 17 juillet la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine, et disponibles sur ordonnance.

## Bordeaux : quatre jeunes hospitalisés après avoir fumé du cannabis de synthèse

Quatre adolescents ont été hospitalisés dans un état grave à Bordeaux après avoir fumé une forme ultra-puissante de cannabinoïde. Un phénomène qui semble s'étendre.



# Conclusion

---

- ▶ Mésusage : usage non-conforme et/ou problématique, qu'il soit à visée médicale ou récréationnelle
- ▶ Principaux médicaments impliqués
  - ▶ Benzodiazépines et médicaments apparentés
  - ▶ Analgésiques opioïdes
  - ▶ Sédatifs
  - ▶ Psychostimulants
- ▶ Aux USA, abus et dépendance aux médicaments analgésiques opioïdes à l'origine d'une crise sanitaire depuis 2017
  - ▶ Diminution de l'espérance de vie aux USA en raison des décès liés à l'abus d'analgésiques opioïdes
- ▶ En France, augmentation de la problématique d'addictovigilance au cours des dernières années

