

Addictovigilance

I. Définitions

PHARMACODEPENDANCE (OMS, CSP) → Ensemble de phénomène comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable

- dans lesquels l'utilisation d'une ou plrs **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**
- État de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des **modifications physiques** ou **comportementales** qui constituent des pb de SP

→ **Craving** : besoin compulsif et irrésistible de prise de substance

- 3 caractéristiques de la pharmacodep :
 - ✓ Dépendance psychique = craving → envie irrésistible de prendre une substance psychoactive afin d'en ressentir ses effets
 - ✓ Dépendance physique : Réaction physiologie de l'organisme à l'absence du produit ou à l'administration d'un antagoniste
 - symptômes physiques incommodants +/- intenses = Sd de sevrage
 - Survient par ex lors de l'administration de Naloxone à un sujet exposé à un opioïde (morphine)
 - ✓ Tolérance : Diminution de l'effet pharmacologique ou nécessite d'augmenter les doses pour maintenir cet effet lors de l'administration réitérée d'une substance (la tolérance conduit souvent à une utilisation abusive : aug de la dose et/ou de la durée)

SUBSTANCE PSYCHOACTIVE → Toute substance modifiant le comportement du SNC : médicament, produit d'origine naturelle ou synthétique, produits réglementés (alcool et tabac), substances illicites (héroïne, cocaïne, ..)

ABUS → Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente d'une ou plrs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou mentale

ADDICTION → Relation de dep +/- aliénante pour un indiv à l'égard :

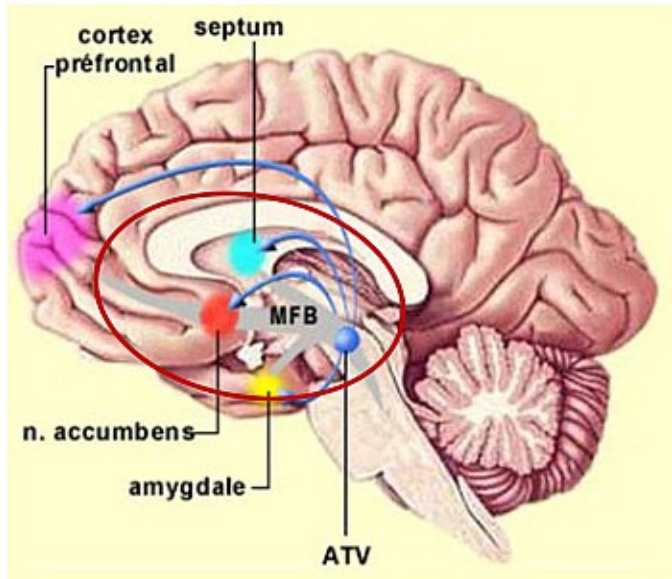
- d'un produit : alcool, tabac, drogue, médicaments, .. → Pharmacodep ou toxicomanie
- d'une pratique (=addiction sans produit) : jeu, achat, sexe, Internet, travail, ..

L'addiction aux substances psychoactives s'explique par leur potentiel de pharmacodep et d'abus

II. Bases pharmacologiques de la pharmacodépendance

Propriétés communes des substances avec un potentiel de pharmacodép :

- La 1ère prise entraîne un abus ou une dep répond le + souvent à une recherche de sensation (=effet euphorisant agréable, effet thérapeutique)
- Le plaisir procuré provient de l'interaction avec les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui se projettent au nv de plrs zones du CV : 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



Circuit de la récompense

Il est normalement activé par les activités physiologiques :

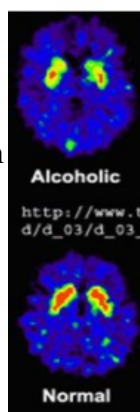
En cas d'utilisation de substance psychoactive, il est activé de façon plus importante : **Renforcement positif**

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

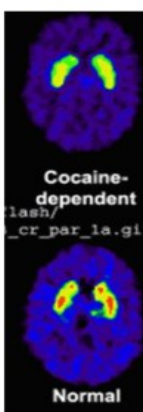
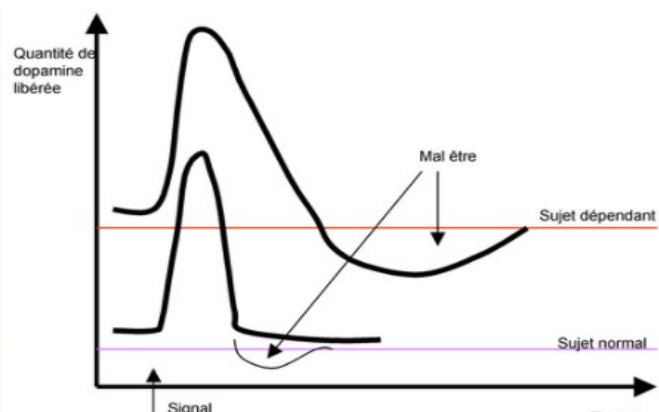
Les subs à risque de dep augmentent la qté et la durée de la libération de dopamine.

Sujet normal : dans sa vie quotidienne il reçoit un signal qui le motive à faire quelque chose (ex : écouter une musique que j'aime) → plaisir intense → aug de la libération de dopamine : pic, après il y a une descente

Zones rouges = autour du noyau accumbens avec prod des noyaux dopaminergiques normale



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



Sujet dep : rythme de base bcp + élevé, dès qu'il y a un signal (ex : mis en relation avec son dealer) libération de dopamine très intense (+ que la normale) mais à la redescence, le mal être est + prolongé et + marqué, il faut alors compenser la sensation de mal être (en re consommant par ex).

Sujet alcoolique et dep de la cocaïne : neurones à plat car neurones dopaminergiques trop sollicités → modif au nv de SNC

Propriétés spécifiques :

- L'aug de l'act dopaminergique au nv du noyau accumbens représente un point commun des substances entraînant une dep
- Cette aug correspond à une action directe ou indirecte du SNC
- Sites d'action spécifiques à chaque classe de subs :
 - Récepteurs opioïdes : subs dérivées de l'opium ou opioïdes synthétiques ex : morphine, héroïne
 - Libération / Inhibition recapture de la dopamine : cocaïne, nicotine , amphétamine
 - Activation du Récepteur GABA : alcool, benzodiazépines, ..

Différence entre médicament et drogue ?

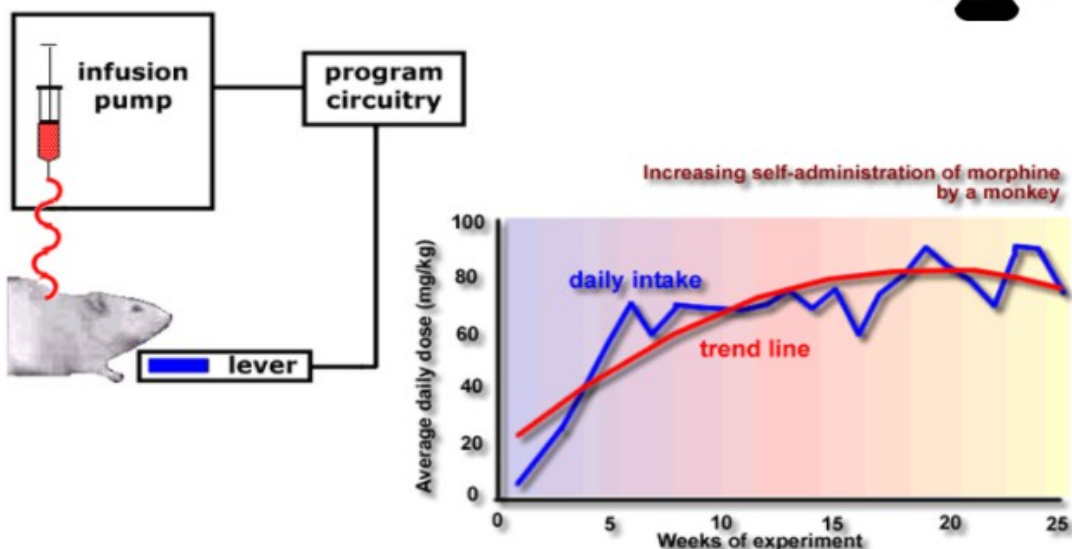
Statut légal des subs correspondant à la balance entre le bénéfice thérapeutique, et le risque pour la santé publique (classement des stupéfiants)

III. Organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance en France

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

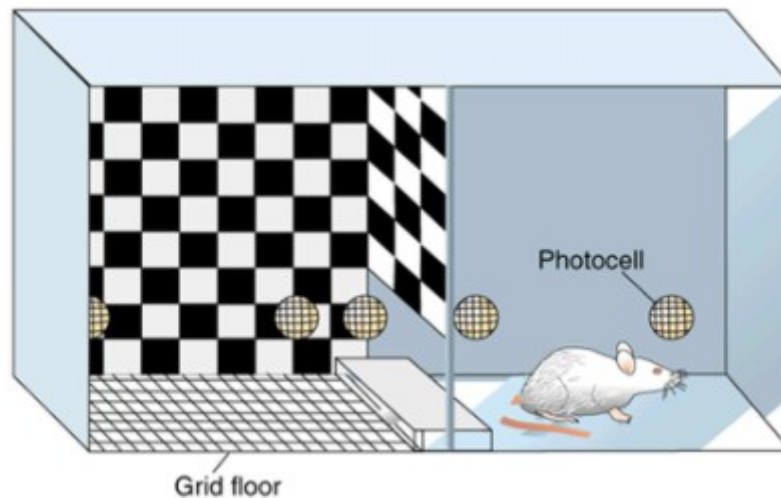
- Au cours du dvlpmnt d'un médicament susceptible de modifier le fonctionnement du SNC (subs psychoactive)
- Études pré-cliniques (modèles animaux) et cliniques (études chez l'Homme) explorant :
 - Apparition de symptômes à l'arrêt brutal du médicament : Sd de manque ou de sevrage (dep physique)
 - Besoin compulsif et préférence du médicament (dep psychique ou craving)
 - Nécessité d'aug des doses pour maintenir le même effet : tolérance

Auto-administration en appuyant sur un levier :



Préférence de place conditionnée : effet plaisant du produit

Différent décors dans 2 pièces d'un décor et produits différents dans chaque pièce : il reste + longtemps dans la pièce avec le produit qu'il préfère



Études cliniques (Homme) :

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

Après l'AMM : Addictovigilance :

- Réseau de surveillance national constitué de Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodép-Addictovigilance (CEIP-A)
 - Missions : recueillir et évaluer les cas d'abus et de dep
 - Notif des pro de santé : « Tout médecin, dentiste, sage-femme, pharmacien, ayant constaté un cas de pharmacodép grave ou d'abus grave d'une subs, 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 subs illicites ou sans statut particulier : produits de synthèse inconnus, prdts de conso détournés de leur usage (protoxyde d'azote), subs illicites (cocaïne, LSD, cannabis), Médicaments détournés de leur usage
 - Études spécifiques
- Informations coordonnées au nv de l'ANSM : Permettent la prise de décision réglementaire
 - Classement des subs 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)

IV. Mésusage des médicaments et pharmacodépendance

De nb médicaments psychoactifs peuvent être impliqués en raison de leurs propriétés pharmacologiques :

- Mésusage pour effet non thérapeutique : codéine, stimulants
- DEP PRIMAIRE → Mésusage survenant après un usage thérapeutique
- Comportements :
 - mode d'obtention illicite : deals, fausses ordonnances
 - « doctor shopping » = nomadisme medical / « pharmacy shopping » = nomadisme pharmaceutique
 - usage à risque : injections, snif, ..
- Complications :
 - intoxications, morbidité (abcès, infections, ..)
 - Mortalité précoce : dépression respi, AVC
 - Impact social : activités sociales, pb judiciaires, ..

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 dep aux médicaments analgésiques opioïdes à l'origine d'une crise sanitaire depuis 2017 → Diminution de l'EV aux USA en raison du décès liés à l'abus d'analgésiques opioïdes
- En France, aug de la problématique d'addictovigilance au cours des dernières années