

Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

12 Octobre 2017

Addictovigilance et Infections

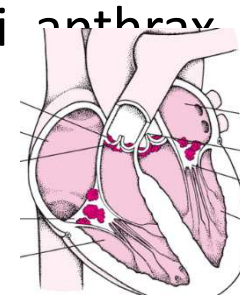


Dr Deheul Sylvie

Centre Addictovigilance (C.E.I.P. – A.) du Nord -
Pas-de-Calais

Usages de SPA et infections

- Caractéristiques liées au patient : antécédents, mode de vie, immunosuppression...: terrain fragilisé : augmentation de la fréquence des infections
- Tous types d'agents :
 - VIH, VHC
 - MST
 - bactériens, mycobactéries, fongiques, viraux..... mais aussi anthrax, tétanos, botulisme
- Voies d'administration
 - IV, Nasal +++
 - Agents pathogènes + matériel infecté
 - Localisées → systémiques : endocardites, spondylodiscites, arthrites septiques, cérébrales, rénales, pulmonaires ... → sepsis, décès



Une baisse d'acuité visuelle (1)



- Patient de 38 ans
- Consultation d'ophtalmologie : baisse de l'AV œil droit depuis 3 jours
- Antécédents : fracture de rotule, appendicectomie, tabagique (10PA).
- TAD : Subutex[®] 4 mg/j.
- Consommations d'alcool (15 uas/j), de cannabis, de cocaïne (occasionnellement)

CLINIQUE :

- Examen ophtalmo : multiples tâches chorio-rétiniennes bilatérales, certaines étant cicatricielles.
- Apyrétique, HD stable, auscultation normale.
- Intertrigo axillaire bilatéral. Candidose linguale.
- Abscesses multiples des membres inférieurs aux points d'injection (traités par le patient par Bétadine et Biafine)
 - ➔ mésusage de Subutex par voie IV (cps écrasés + vinaigre)

Une baisse d'acuité visuelle (2)



Sang

- Syndrome inflammatoire (CRP 96)
- HVB, HVC, TPHA-VDRL, syphilis ... négatifs
- Hémocultures négatives
- - Sérologie Candida : Ac > 80,
- antigénémie négative.

Paraclinique

- Thorax normal.
- ECG normal.
- ETT et ETO normales.
- IRM mollets : infiltration sous-cutanée importante circonférentielle
- Echo-doppler membres inférieurs : normal.

Une baisse d'acuité visuelle (2)



Sang

- Syndrome inflammatoire (CRP 96)
- HVB, HVC, TPHA-VDRL, syphilis ... négatifs
- Hémocultures négatives
- - Sérologie Candida : Ac > 80,
- antigénémie négative.

Paraclinique

- Thorax normal.
- ECG normal.
- ETT et ETO normales.
- IRM mollets : infiltration sous-cutanée importante circonférentielle
- Echo-doppler membres inférieurs : normal.

Paraclinique : Ponction d'abcès de la jambe droite :

- E Coli multi-sensible et
- nombreuses levures Candida albicans multisensibles

Une baisse d'acuité visuelle (3)



DIAGNOSTIC

→ Chorioretinite à *Candida albicans*

THERAPEUTIQUE:

- Vfend 600 mg/j pdt 3 semaines, per os.
- Augmentin, soins locaux des abcès
- Subutex et consultation addictologique
- Vaccination antitétanique

Discussion



- Peu fréquent, peu connu : intérêt de connaissance du TUS : guider le diagnostic, le ttt (pronostic)
- Origines du Candida
 - Abcès / Candida cutané / Candida oropharyngé
 - Seringue / Cuillère
 - Vinaigre
- ➔ infection liée au terrain, au mode d'usage et aux complications infectieuses, probable infection chronique
- Prévention :
 - PEC addictologique
 - Mode d'usage à risques: csIt en cas d'infection
 - Réduction des risques



Une population vulnérable à risque (1)

- Homme de 25 ans, consultation d'addictologie
- **Antécédents addictologiques:**
 - TDAH 12 ans, troubles antisociaux
 - usage SPA précoce ado poursuivi, mode de vie nocturne, promiscuité sexuelle
 - * usage SPA (cocaïne, voie nasale 8 ans, récréatif : WE binge)
 - * occasionnel : kétamine, GHB, MDMA, methamphétamine, poppers
 - * il y a 4 mois : méphédrone IV
- **Antécédents infectieux :**
 - HIV à 18 ans,
 - Hépatite C (20 ans): ttt par ribavarine et IFN
 - 20-22 ans : 2 siphylis – 2 candidoses génitales
 - 24 ans : il y a 3 mois : re-infection hépatite C

Une population vulnérable à risque (2)

- **Pratiques de consommation :**

- Consommation de la méphédrone tous les WE depuis 4 mois,
- 3 à 4 gr/WE, en IV de 0,1 à 0,2 gr/heure, dilué sérum
- le WE, 3 à 4 J : échanges sexuels (souvent non protégés), avec 5 à 6 partenaires

- **HDM**

- après 3 mois de conso consulte en addictologie : refus de l'hospitalisation, injoignable
- Urgences : hospitalisé dans le cadre d'une TA avec psychose sévère
- Au plan addicto : craving régulier parfois intense.
- Au plan infectieux : réinfection hépatite C

→ au total :

- EIG : psychose et TA
- Addiction (SPA, sexe?)
- prise de risques avec réinfection VHC
- poursuite des risques avec autres usagers : statut infectieux des autres usagers (réservoir)

Chemsex : une étude française

- Chemsex : usage SPA (NPS) en cadre sexuel → SLAM : usage IV – milieu HSH +++
- Déroulement chemsex : pratique sexuelle, de 8 H à plusieurs jours, partenaires multiples
- Différents types de SPA, « augmenter les expériences sexuelles, plaisir et performances »
Plusieurs SPA (62%)

- **« Stimulants » :**

- * désinhibition, désir sexuel, endurance physique psychique sexuelle, entactogénie, modifications tactiles

- * cathinones (89,5%), cocaïne, méthamphétamine, MDMA ...

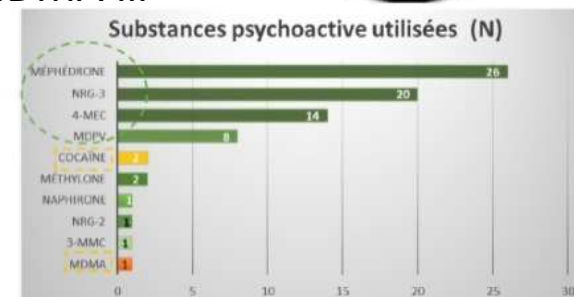
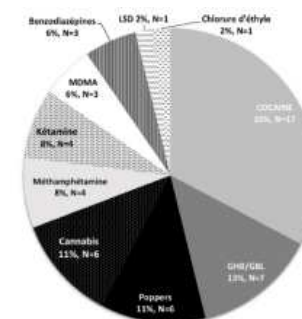
- **« sédatifs » :**

- * désinhibition – descente – SC

- * BZD, GHB, GBL, cannabis

- **« hallucinogènes » :** kétamine, LSD

- **« substances à tropisme sexuel » :** poppers, sildénafil



Chemsex:

COMPLICATIONS

- mauvaise asepsie, partage de matériel dont seringues,
- multiples partenaires, rapports non protégés, pratiques sexuelles à risques, patients infectés (82% VIH, 50% VHC)

Complications infectieuses :

- Infections locales tissus mous dans 6% (abcès cutanés, cellulite, dermohypodermite)
- Infections systémiques : 6% de séroconversion virale (2 cas VHC; 1 cas VIH)
- MST : 14 % (syphilis, condylomes, urétrites...)
- Dans 17 %) des prises de risques sont rapportées , sexuelles (partenaires multiples , vulnérabilité chimique, autres) ou infectieuses (partage matériel, rapport non protégé..)

Complications addictologiques :

- 29 % : abus ou dépendance

Méphédrone	début	durée
orale	40 min	2 à 5 h
nasale	15 min	1h30
IV	10 min	30 min

Autres : intoxications, 3 décès, complications psychiatriques (TA, idées suicidaires), médico-légale ...

Chemsex :interaction usager-environnement- SPA => infections

Risques infectieux

- Infections - Reinfections
 - Individuel, Collectif (réservoir)
- PEC éviter le surrisque infectieux VIH VHC et MST
 - addictologique
 - Réduction des risques



Risques addictologiques

- Abus :
 - EI/intoxication/DC
 - Synergie effets SPA
- Dépendance :
 - SPA très addictives +++
 - IV
 - Double addiction : SPA et sexe

Usager de SPA et traité par anti-viraux : IAM

- Mécanismes des IAM (traitements et SPA) :
 - CYP : induction, inhibition
 - Enzymes de phase 2
 - Transporteurs membranaires
- Risques :
 - EI, intoxication
 - Inefficacité thérapeutique
- Peu de données (peu connu, sous-déclaration des consommations...)
- Données de PK rares
- Facteurs limitants
 - Effet dose,
 - Fréquence d'usage
 - Voie d'administration,
 - Polyconsommation (tabac → méthamphétamine)
 - Autres traitements

Ritonavir et MDMA

- Patient de 32 ans, aux antécédents d'infection VIH (traitée initialement par zidovudine-lamivudine, puis ritonavir 600 mg X2/j), d'abus d'alcool, de consommation d'ecstasy.
- Quelques semaines après, en soirée il consomme de l'alcool, 2.5 cps d'ecstasy (2 premiers cps avec peu d'effet, 180 mg estimés au total). Il présente dans les suites une hypertonie, une tachypnée, une tachycardie, des sueurs, une CCG, une tachycardie (200 bpm) et des vomissements. Il présente alors un ACR non réanimable.
- Analyses toxicologiques : MDMA 2.6 mg/l (attendu 0.5 mg/l).
- Ritonavir RCP inhibiteur CYP 2 D6 (IAM : amphétamines et ses dérivés).

Usager de SPA et traité par anti-viraux

European Association for the Study of the Liver, recommandations for the treatment of hepatitis C, 2016

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Amphetamine	•	•	•	•	•
Cannabis	•	•	•	•	•
Cocaine	•	•	•	•	•
Diamorphine	•	•	•	•	•
Diazepam	•	•	•	•	•
Gamma-hydroxybutyrate	•	•	•	•	•
Ketamine	•	•	•	•	•
MDMA (ecstasy)	•	•	•	•	•
Methamphetamine	•	•	•	•	•
Phencyclidine (PCP)	•	•	•	•	•
Temazepam	•	•	•	•	•

- Pas d'IAM attendue
- IAM possibles (ajustement de doses, surveillance)
- SIM, simeprevir;
- DCV, daclatasvir;
- SOF, sofosbuvir;
- SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir;
- 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir.

VIIH : antirétroviraux

Table 1. 'Party drugs' pharmacological characteristics.

Drug name (alternative/street names)	Route of administration	Bioavailability when orally administered	Metabolism	Half-life	Interaction potential
Crystal methamphetamine (Crystal, Tina, Meth)	Oral ingestion, smoke, insufflation, rectal insertion, IV	67–80%	CYP2D6; Other non-CYP pathways (minor)	~12 h	Moderate (COBI/RTV inhibition of CYP2D6)
MDMA (Ecstasy, X, Mandy)	Oral ingestion, insufflation (capsules/ tablets/powder)	40–60%	CYP2D6; CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 (minor)	~7 h	Moderate (COBI /RTV inhibition of CYP2D6)
Mephedrone (Miaw Miaw, plant food, bath salts)	Oral ingestion, insufflation (most common), rectal insertion (dissolved or as gel forms), IV	10%	CYP2D6; NADPH-dependent enzymes (minor)	30 min–1.5 h	Moderate (COBI /RTV inhibition of CYP2D6)
Cocaine (Charlie, C, Coke)	Oral ingestion, insufflation (most common), smoke, IV	30–60%	Plasma/liver cholinesterases	0.5–2 h	Low to moderate
Ketamine (K, vitamin K, special K)	Oral ingestion, insufflation, IV or IM	20–45%	CYP3A4; CYPB6 and CYP2C9 (minor)	1.8–2.8 h	High (COBI /RTV inhibition of CYP3A4)
GHB/GBL/1,4 GD (G, Cina, liquid E)	Oral ingestion (liquid), (rarely IV)	GHB: 59–65% GBL: 85%	GHB: GHB-DH and SSA-DH GBL: Lactonase 1,4 BD: alcohol DH and aldehyde DH	GHB: 20–60 min (GLB and 1,4 BD are rapidly converted to GHB)	Unknown
Benzodiazepines (alprazolam, diazepam)	Oral ingestion (tablets), rectal (gel forms), IV (crushed tablets)	Diazepam: 100% Alprazolam: 90%	Diazepam: CYP3A4; CYP2C19 (minor) Alprazolam: CYP3A4	Alprazolam: 12–15 h Diazepam: 43–56 h	High (COBI /RTV inhibition of CYP3A4)
EDAs (sildenafil, tadalafil, vardenafil)	Oral ingestion (tablets)	Sildenafil: 41% Tadalafil: 80% Vardenafil: 15%	CYP3A4	Sildenafil: 4 h Tadalafil: 17.5 h Vardenafil: 4.5 h	High (COBI /RTV inhibition of CYP3A4)

Mésusage des antirétroviraux

- DAVIS et al 2014 (USA)
 - Possible détournement des antirétroviraux depuis 5 ans aux USA.
 - Peu de d'éléments actuellement

MEDIA :

- vols et marché de revente en Floride
- Afrique du sud : « whoonga » : pour augmenter les effets des SPA : efavirenz + SPA (cannabis, cocaïne, ou héroïne)
 - efavirenz used because of its hallucinogenic potential :
 - RCP : trouble onirique, euphorie, hallucinations, délire
 - fumé : effets euphorisants (vertiges → dépersonnalisation)
 - marché noir et des centres de PEC “Whoonga Free »
 - Cependant 8 échantillons analysés : pas d'antirétroviraux.

LITTERATURE

- Miami :
 - étude chez patients VIH : revente du traitement au marché noir
 - des interviews de patients :
 - la plupart ont été approchés, beaucoup l'ont vendu (argent ou des drogues)
 - rapportent que ritonavir : utilisé avec la méthamphétamine et l'ecstasy pour augmenter les effets psychoactifs des drogues
- Le DAWN (Drug Abuse Warning Network) : pas de cas entre 2004 – 2010 (services d'urgences)