

L'A.V.IS.

Addicto-Vigilance InfoS

Bulletin du CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance) du Nord-Pas-de-Calais

A.V.IS. (Bulletin du CEIP-Addictovigilance) n°2 - Août 2011

Centre d'Evaluation et
d'Information sur la
Pharmacodépendance-
Addictovigilance du
Nord-Pas-de-Calais
(CEIP-A.)

C.H.R.U. de Lille
1 place de Verdun
59045 Lille Cedex

Tél. : 03 20 96 18 18
Fax. : 03 20 44 56 87

Courriel :
pharmacodependance@chru-lille.fr

Ont participé à la
rédaction de ce numéro :

Pr. R. BORDET
Dr. S. DEHEUL
Dr. A.-S. CAOUS

SOMMAIRE

**Le syndrome de sevrage
lié aux génériques du
SUBUTEX® : mythe ou
réalité ?** 1

**Connaissez-vous les
« poppers » ?** 2

La fiche de déclaration 3

**La 4 fluoroamphétamine
(4-FA) classée comme
stupéfiant** 4

**Quelques définitions en
addictologie** 4

Votre question, notre réponse

Le syndrome de sevrage lié aux génériques du SUBUTEX® : mythe ou réalité ?

Depuis l'arrivée sur le marché des premiers génériques du **SUBUTEX®** (buprénorphine Arrow en 2006 puis Mylan en 2007), plusieurs cas de **syndrome de sevrage** apparaissant lors du passage du princeps au générique, ont été notifiés aux C.E.I.P.-Addictovigilance et aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (C.R.P.V.). Les principaux signes décrits sont douleurs, nervosité, anxiété, troubles du sommeil et sueurs. Pour certains de ces patients, la dose de buprénorphine administrée a dû être augmentée. Actuellement, le nombre de cas notifiés est en baisse, alors que le taux de substitution reste stable. Cela peut signifier que l'acceptation des génériques par les patients s'est améliorée avec le temps ou bien que les professionnels de santé notifient moins ces cas de sevrage.

Les génériques ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la **même biodisponibilité** que le princeps. Cependant, un **écart** dans ces paramètres jugé cliniquement non significatif est toléré. Néanmoins, la pharmacodépendance est un contexte particulier et il est possible que ces patients soient capables de ressentir des écarts minimes de concentration en principe actif.

On ne peut pas exclure non plus que ce syndrome de sevrage soit lié à un effet **nocebo** : certains patients, très attachés à la forme ou à la galénique du comprimé, à la boîte...peuvent craindre un manque d'efficacité d'un générique qui se dissout plus rapidement, n'a pas la même forme ou la même présentation que leur traitement habituel.

Enfin, lors de leur mise sur le marché, les génériques étaient présentés comme rendant les **mésusages** (injection, revente...) **plus difficiles**. Il est possible que certains patients refusent la substitution pour cette raison.

Au total, nous ne disposons pas actuellement d'arguments solides en faveur d'une différence significative entre la biodisponibilité du princeps et celle du générique. L'utilisation des génériques est **possible**. Si l'on souhaite prescrire un générique ou substituer par un générique, il semble judicieux de le faire dès la mise en place du traitement et de ne pas changer de générique en cours de traitement.

Sources :

- « Un exemple de complémentarité entre l'évaluation des C.R.P.V. et celle des C.E.I.P. » C. Victorri-Vigneau, M. Gérardin-Marais, M. Mallaret, P. Jolliet, *Thérapie* 2006 63 (6) :468-471
- Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes du 17/02/2011 ; www.afssaps.fr

Connaissez-vous les « poppers » ?

- Qu'est-ce que c'est ?

Il s'agit de préparations **liquides jaunâtres, volatiles**, d'odeur caractéristique, contenant des **nitrites d'alkyles**, en solution dans de l'éthanol, des huiles essentielles et d'autres solvants. Ces solutions sont présentées sous forme d'ampoules ou de **petits flacons** en verre coloré et sont destinées à être **inhalées**.

Les nitrites les plus fréquemment utilisés sont les nitrites de **butyle**, de **propyle**, de **pentyle** (alias **amyle**) et de **cyclohexyle** et leurs isomères.

Ils sont connus sous différents noms : « *Jungle juice* », « *Quicksilver* », « *Pearls* », « *TNT* », « *Sex line* »... D'abord vendus dans les sex-shops, les « poppers » sont parfois disponibles dans des discothèques, dans la rue ou sur Internet.

Le statut juridique des nitrites, d'abord assez flou puisque certains d'entre eux étaient autorisés à la vente et d'autres interdits, vient d'être clarifié par un tout récent arrêté (29/06/2011) qui **interdit « l'offre et la cession » de tous les nitrites d'alkyles** ⁽¹⁾.

- Quels sont les effets recherchés par les utilisateurs?

Les nitrites contenus dans les « poppers » sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO), un puissant relaxant des muscles lisses. Ils provoquent dans les 30 à 60 secondes après l'inhalation, une sensation d'**euphorie**, de **désinhibition** puis d'**ébrété**, résultat d'une **vasodilatation intense et généralisée** qui entraîne une hypotension artérielle et des palpitations cardiaques. Ces effets ne durent pas plus de 5 minutes.

D'autre part, les effets du NO sur les fibres musculaires lisses à type de relaxation du sphincter anal sont des effets recherchés par la communauté homosexuelle masculine. C'est d'ailleurs dans la communauté homosexuelle masculine que l'utilisation des « poppers » a été mise en évidence dans les années 1970. Elle s'est ensuite étendue à d'autres usagers en milieu festif. En France, on note une **nette augmentation de la fréquence d'expérimentation** (au moins un usage au cours de la vie) **chez les jeunes** de 17 ans (de 2,4% en 2000 à 13,7% en 2008) et en particulier chez les filles (de 1,3% en 2000 à 13,2% en 2008) ⁽²⁾. Leur obtention aisée, leur prix modéré, leur facilité d'utilisation (inhalation sans préparation) et de partage pourraient expliquer cet important accroissement d'utilisation.

- Quels sont les risques ?

Les « poppers », présentés comme « peu toxiques », ont néanmoins de nombreux effets négatifs, circulatoires, cardiaques, respiratoires ou visuels qui peuvent être graves.

L'intoxication peut, en effet, provoquer des nausées voire des vomissements. La vasodilatation intense engendrée par les « poppers » peut entraîner, entre autres, **céphalées**, **chutes**, **pertes de connaissance**, voire, dans les cas graves, un **collapsus cardio-vasculaire**. A ces effets, peuvent s'ajouter ceux causés par une possible **méthémoglobinémie** (cyanose, hypoxie tissulaire,...).

Des **effets respiratoires** de type toux, bronchospasme, pneumopathie d'inhalation voire détresse respiratoire peuvent survenir chez certains usagers.

Les nitrites se dégradent au contact des muqueuses en acide nitreux, qui peut induire des **irritations nasales, périorales et trachéo-bronchiques** ⁽³⁾. Des dermatites de contact caractéristiques, se traduisant par des lésions du nez et du visage recouvertes de croûtes jaunâtres, ont également été décrites ⁽⁴⁾.

Des **troubles oculaires rares et inhabituels** (baisse d'acuité visuelle, vision colorée avec perception de points lumineux, photophobie) peuvent survenir, après une consommation par inhalation (sans projection oculaire), ponctuelle ou chronique. Leur délai d'apparition varie de quelques secondes à 3 jours. Une amélioration des symptômes est notée dans **moins de la moitié des cas** (guérison en quelques semaines après l'arrêt des « poppers »). La fréquence de ces troubles est probablement sous-estimée car, d'une part, les patients ne déclarent pas toujours avoir utilisé des « poppers » et, d'autre part, les anomalies rétinienne sont discrètes et peuvent être méconnues et donc non recherchées par un praticien non averti ⁽⁵⁾.

Suite page 3

Un effet cancérogène est rapporté pour le nitrite d'isobutyle. L'existence d'un tel effet avec les autres nitrites doit être recherchée.

Il convient de rappeler également que le risque d'utilisation de ces produits à des fins délictueuses ou criminelles (soumission chimique) ne peut être exclu.

Enfin, le potentiel d'abus et/ou de dépendance des « poppers » est actuellement mal connu.

- **Que dit la législation ?**

Sur avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes du 21/04/2011, un récent arrêté du Ministre de la Santé, paru au Journal Officiel du 07 juillet 2011, applique à tous les nitrites d'alkyles, une partie de la réglementation des stupéfiants. « L'offre et la cession au public des produits, à l'exception des médicaments, contenant des nitrites d'alkyles aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères sont interdites »⁽⁶⁾.

Les connaissances sur les effets des « poppers » sont actuellement limitées et nécessitent des études complémentaires, qui passent, en particulier, par les notifications spontanées des professionnels de santé.

Si vous avez connaissance d'effets délétères liés à la consommation de « poppers », n'hésitez pas à en faire part à votre C.E.I.P.-Addoactivigilance.

(1) Journal Officiel du 07/07/2011

(2) « Note relative à l'usage des « poppers » » Observatoire Français des drogues et des toxicomanies (www.ofdt.fr)

(3) Base de données Orythie du C.E.I.P.-A. de Grenoble (www.centres-pharmacodependance.net)

(4) OFDT

(5) Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes du 24/06/2010

(6) Arrêté du 29/06/2011 paru au Journal Officiel du 07/07/2011

La fiche de déclaration

Nous vous rappelons que **tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave (même connu) ou inattendu**, lié à un **médicament**, à une **plante** ou à **toute autre substance** (hormis le tabac et l'alcool), doit être déclaré obligatoirement au CEIP-A. (article 5132-114 du code de la santé publique). Vous pouvez déclarer sur papier libre ou sur le formulaire disponible sur le site : www.afssaps.fr (accès stupéfiants et psychotropes/ rubrique : formulaires et démarches/signalement de pharmacodépendance)

L'**abus** est l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.

La **pharmacodépendance** est l'ensemble des 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 ; l'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 (article R. 5132-97 du code de la santé publique)⁽¹⁾. La réduction voire l'abandon d'importantes activités sociales peut également caractériser cet état de pharmacodépendance.

(1)Source : www.legifrance.gouv.fr

La 4-fluoroamphétamine (4-FA) classée comme stupéfiant

La 4-FA est une **drogue de synthèse**, apparue en 2003 et appartenant à la **famille des amphétamines**. Elle a fait l'objet d'une enquête d'addictovigilance menée par le C.E.I.P.-A. de Lille.

Les résultats de cette enquête ont été présentés à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (C.N.S.P.) le 17/12/2010 ⁽¹⁾.

La 4-FA se présente sous forme de **comprimés, de poudre ou de liquide**, portant des appellations variées (« 4-FMP », « Flux », « Xénon », « Bongbastic » ou encore « R2D2 »). Elle est consommée par voie orale, nasale (« sniff »), sublinguale, intraveineuse ou rectale, dans des contextes festifs et/ou récréatifs. Elle est vendue sur des sites Internet ou proposée au cours de soirées. Elle est souvent présentée comme étant de l'amphétamine ou de l'ecstasy.

La 4-FA procure des effets « positifs » tels qu'une relaxation, un apaisement ainsi qu'une **stimulation** physique, psychique et sexuelle, avec euphorie, désinhibition et effets **entactogènes**⁽²⁾. Ses effets **négatifs** sont variés : distorsions visuelles, anorexie, **insomnie** pouvant durer de quelques heures à quelques jours, sueurs, vertiges, nausées ou encore **brûlures** nasales ou buccales en cas de sniff ou de prise sublinguale. La « descente »⁽²⁾ peut se traduire par des sensations de fatigue, des douleurs musculaires ou des **signes dépressifs** voire une attaque de panique. La 4-FA a un potentiel d'abus de type amphétaminique. Elle a été impliquée, avec d'autres substances, dans 2 décès en Grande-Bretagne.

A l'issue de cette présentation, la C.N.S.P. a émis un avis favorable à l'inscription de la 4-FA sur la liste des stupéfiants. Cet avis a permis à l'AFSSAPS de proposer ce classement au Ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé. L'arrêté de classement a été publié au Journal Officiel du 16 mars 2011⁽³⁾.

(1) Compte-rendu disponible sur www.afssaps.fr, onglet Stupéfiants et Psychotropes

(2) Voir encadré « Quelques définitions en addictologie »

(3) www.afssaps.fr-infos de sécurité-communiqués et points de presse

Quelques définitions en addictologie

Qu'est-ce qu'une substance entactogène ?

Il s'agit d'une substance qui favorise les contacts, la communication voire l'empathie.

Exemples : la cocaïne, le cannabis, les amphétamines et l'ecstasy.

Le high et la descente

Le high est l'état de bien-être intense, d'exaltation ressenti lors de la prise d'un produit. Il précède souvent le *feeling* qui est un état plus ou moins hallucinatoire.

La descente ou *down* est l'état de somnolence ou de dépression qui survient lorsque l'effet de la substance psychotrope disparaît.

Le bad trip ou mauvais voyage

Il s'agit d'une « réaction anxieuse aiguë, parfois associée à des hallucinations très désagréables, qui suit la prise d'une substance psychoactive ».

Source : www.centres-pharmacodependance.net, glossaire dans la base de connaissances Orithye du CEIP de Grenoble.

Si vous souhaitez **recevoir l'A.V.IS. régulièrement et gratuitement**, par courrier ou par courriel, écrivez-nous en précisant vos coordonnées ou envoyez-nous un courriel.