



**HAL**  
open science

# Evaluation de la pharmacodépendance chez des patients hospitalisés pour intoxication médicamenteuse volontaire: une étude sur 345 cas

Catherine Potier-Perrin

## ► To cite this version:

Catherine Potier-Perrin. Evaluation de la pharmacodépendance chez des patients hospitalisés pour intoxication médicamenteuse volontaire: une étude sur 345 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01734414

**HAL Id: hal-01734414**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734414v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THESE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**POTIER-PERRIN Catherine**

le 01 octobre 2007

### **EVALUATION DE LA PHARMACODEPENDANCE CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISES POUR INTOXICATION MEDICAMENTEUSE VOLONTAIRE. UNE ETUDE SUR 345 CAS.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur H. LAMBERT	Président
Monsieur le Professeur JP. KAHN	}
Monsieur le Professeur A. BELLOU	} Juges
Madame le Docteur C. PICHENE	}

# UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

## FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

### Asseseurs :

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

**M. le Docteur François ALLA**

**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**M. le Professeur Marc BRAUN**

**M. le Professeur Bruno LEHEUP**

### DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

### PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

#### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

#### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Anne KENNEL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET  
RÉÉDUCATION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Docteur Jean PAYSANT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

-----



**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS  
Monsieur Franck DALIGAULT

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT  
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU  
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET  
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND  
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,**

Monsieur le Professeur H. LAMBERT  
Professeur de Réanimation Médicale  
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Pour l'accueil bienveillant que vous nous avez réservé  
lorsque nous vous avons demandé de juger ce travail,  
Pour l'intérêt que vous avez bien voulu y porter,  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde  
reconnaissance et nos remerciements pour votre  
disponibilité et qualité d'écoute.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**

Monsieur le Professeur JP. KAHN  
Professeur de Psychiatrie Adulte

*Nous regrettons de ne pas vous avoir rencontré plus tôt,  
ce travail aurait peut être été moins long ;  
Vous avez accepté avec grande spontanéité de siéger  
parmi nos Juges, qu'il nous soit permis de vous adresser  
toute notre estime.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE ,**

Monsieur le Professeur BELLOU  
Professeur de Médecine Interne,  
Gériatrie et Biologie du vieillissement

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce  
travail.*

*Nous vous exprimons toute notre gratitude .*

**A NOTRE JUGE ,**

Madame le Docteur PICHENE  
Psychiatre des hôpitaux

*Vous avez accepté d'être de nos Juges,  
nous avons été sensible à vos encouragements et vos  
conseils de spécialiste, soyez ici vivement remerciée.*

**A Marie-Françoise RASPILLER,**

*Merci pour avoir été l'instigatrice de ce travail, et pour tes encouragements.*

**A Valérie GIBAJA,**

*Pour tout ce travail effectué, pour votre entrain, votre disponibilité et votre écoute dans les moments de doute, un grand merci.*

*Que les mails d'avant se transforment en visite après ce travail.*

**A Paul TOSSA,**

*Sans votre aide, ce travail n'aurait pu être, pour votre patience devant tous ces chiffres et notre parfois si réelle imprécision dans les demandes, vous avez su, nous guider avec pertinence, trouvez ici notre profonde reconnaissance.*

**A mes Maîtres,**

Monsieur le Docteur Sondag,

Messieurs les Professeurs Polu, Delorme et Chabot,

Messieurs les Docteurs Léonard et Carré du Centre Hospitalier de Vierzon

Monsieur le Docteur Sido, Andelot

*Vous nous avez appris à pratiquer notre métier avec humilité et humanisme.*

**A Madame le Docteur C. CHERRIER**

Médecin-conseil chef de service

Service Médical de la région Nord-Est

*Merci à vous et votre service pour votre aimable participation, que ces chiffres puissent me guider dans mes prescriptions futures.*

**A Bruno,**

*Ton expérience, ta spontanéité et ta sincérité m'ont beaucoup apporté.*

*Te rappelles-tu, ces mercredis soir de garde à Aubigny-sur-Nère, ces discussions dans l'attente d'un appel urgent,*

*ton souvenir reste toujours présent,*

*pensées à Anne-Sophie et tes petits bouts.*

**A ma grand-mère,**

*Que de soupirs pour ce travail, tu l'aurai mérité il y a bien longtemps...*

**A mes parents,**

*Qui m'ont donné la chance d'exercer ce métier,  
vous m'avez accompagnée et conseillée à juste titre,  
il n'y a pas de mots assez forts pour vous remercier,  
que ce travail soit le témoignage de ma grande affection.*

**A Thiery,**

*Qui supporte la femme que je suis depuis déjà vingt ans,  
merci pour tout ce chemin déjà parcouru,  
que ce travail soit une récompense tant méritée !  
Avec tout mon amour.*

**A mes garçons, Loïc et Brice,**

*finalement Loïc, tu ne débuteras pas tes études avant que mon travail soit  
achevé, il s'en est fallu de peu ! Je te souhaite réussite pour l'année à venir...  
et toi « petit » Brice, si fragile, dont la santé s'est souvent réglée sur mes  
absences, j'espère que tu oublieras vite ce que je t'ai fais endurer...  
Encore merci à tous les deux et à votre Papa, pour votre courage dans cette vie  
tumultueuse, pour avoir accepté que j'abandonne le navire si souvent, afin que  
ce travail aboutisse.  
Je souhaite de tout cœur que nos sacrifices soient vite récompensés.  
Espoir.*

**A David, Béatrice, Alexandre, Anne-Laure et Frédéric,**

*Tout ce parcours pour enfin quelques vacances bien méritées ensemble...*

**A Paulette,**

*Je ne vous ai pas toujours épargnée durant toutes ces années,  
je compte sur ce travail et tous les sacrifices engendrés pour que nous oublions  
ensemble, de tout cœur merci,*

**A Mimi, Jojo et Margueritte,**

*Que la fin de ce travail vous rassure... mille mercis pour les encouragements,  
les fréquents et ennuyeux « où en est ta thèse ? » et les nombreuses incitations à  
obtenir une date de soutenance !*

**A toute ma famille, oncles tantes et cousins cousines et belle famille,**

*Quel soulagement...*

A tous nos amis,

**Frédérique et Pierrette,**

*Merci d'avoir contribué à la réalisation de ce « pavé »,  
pour les conseils informatiques WORD et EXCEL et votre bon sens artistique,  
reconnaissez mes quelques progrès ...*

**Christian , Evelyne et David,**

*Les résultats de mes examens sont en ces quelques pages...et vive quelques week-end à  
Paris !*

**A Bruno et Sandra, Patou et Isabelle, Stéphane et Sophie,**

*Me voilà enfin des vôtres,  
En souvenir du service SOS,  
Merci pour les squats.*

**Aux familles Renault , Padeloup et Ravel du Berry,**

*A vous qui avez tant douté,  
Cette fois la symphonie est achevée.*

**A toute la Bretagne, Martial et Bénénig , Eric et Nelly, Laurence et Olivier,  
Franck et Gwen , Sébastien et Hélène, et vous tous  
Jean-Michel et Marie-Paule,**

*Kerment-se nec'h evit araoñadenn ma oberenn  
Mersi bras da souten.*



## SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

## TABLE DES MATIERES

<b>Table des matières</b>	p 16
<b>Table des schémas et tableaux</b>	p 20
<b>Introduction</b>	p 23
<b>PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DES CEIP</b>	p 26
<b>I- LES CEIP DANS LE SYSTEME D'EVALUATION DE LA PHARMACODEPENDANCE</b>	p 29
1. Création du système national d'évaluation de la Pharmacodépendance	p 29
2. Organisation du système national d'évaluation de la Pharmacodépendance	p 30
<b>II- LE FONCTIONNEMENT DES CEIP</b>	p 35
<b>III- LA LOCALISATION GEOGRAPHIQUE DES CEIP</b>	p 35
<b>IV- LES MISSIONS DES CEIP</b>	p 37
1. Recueil et évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance	p 37
2. Développement de l'information sur le risque d'abus et de pharmacodépendance	p 38
3. Activités de recherche, d'analyse et d'expertise	p 41
<b>V- LES OUTILS DES CEIP</b>	p 46
1. OSIAP Ordonnances Suspectes et Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance	p 47
2. OPPIDUM Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournée de leur Utilisation Médicamenteuse	p 49
3. DRAMES Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances	p 51
4. NOTs Notifications spontanées	p 53
5. Participation des CEIP à SINTES Système d'Identification National des Toxiques et des Substances	p 53
6. Enquête soumission chimique	p 55

7. Enquête ASOS	
Antalgiques Stupéfiant et Ordonnances Sécurisées	p 57
8. Les autres enquêtes réalisées par les CEIP	p 59
9. Sur quoi débouchent les travaux des CEIP ?	p 60

## **DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES COPORTEMENTS DE CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES ET DE LEURS DEPENDANCES** p 66

### **I- INTRODUCTION** p 69

### **II- EPISTEMOLOGIE ou EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE** p 71

#### **« termes les plus usités »**

1. Drogue(s).	p 71
2. Substances psychoactives.	p 72
3. La toxicomanie.	p 73
4. La dépendance.	p 75
5. La pharmacodépendance.	p 76
6. L'addiction.	p 77

### **III- LES DIFFERENTS COMPORTEMENTS DE CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES** p 77

1. Rôle des classifications internationales.	p 78
2. Les 3 grands types de comportement de consommation.	p 79
3. Addiction	p 91
4. Polyconsommation	p 96
5. Intoxication médicamenteuse	p100

### **IV- LA DEPENDANCE : approche neurobiologique et facteurs favorisants** p104

1. Neurobiologie de la dépendance	p104
2. Les facteurs favorisants la dépendance	p115
3. Spécificité de la dépendance aux médicaments	p126

## **TROISIEME PARTIE : LES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES DEPENDANCES ET PRESCRIPTIONS** p132

### **I- LES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES** p136

1. Les différentes catégories	p136
2. Leurs consommations	p137

- 3. Classifications \_\_\_\_\_ p142
- 4. Les médicaments psychotropes \_\_\_\_\_ p147

**II- LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET LEURS POTENTIELS DE  
DEPENDANCE \_\_\_\_\_ p159**

**III- PHARMACODEPENDANCE ET ANXIOLYTIQUES- HYPNOTIQUES DE TYPE  
BENZODIAZEPINES \_\_\_\_\_ p161**

- 1. Historique \_\_\_\_\_ p161
- 2. Evaluation de la consommation de benzodiazépines \_\_\_\_\_ p162
- 3. Benzodiazépines les plus fréquentes \_\_\_\_\_ p167
- 4. Pharmacologie des benzodiazépines \_\_\_\_\_ p172
- 5. Evaluation de la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines \_\_\_\_\_ p185
- 6. La dépendance aux benzodiazépines \_\_\_\_\_ p188

**IV- PHARMACODEPENDANCES ET AUTRES MEDICAMENTS  
PSYCHOTROPES \_\_\_\_\_ p199**

- 1. Pharmacodépendance et tranquillisants ou hypnotiques non  
benzodiazépiniques \_\_\_\_\_ p199
- 2. Pharmacodépendance et antidépresseurs  
Pharmacologie, indications, consommation, pharmacodépendance \_\_\_\_\_ p206
- 3. Pharmacodépendance et neuroleptiques \_\_\_\_\_ p214
- 4. Pharmacodépendance et thymorégulateurs \_\_\_\_\_ p214
- 5. Pharmacodépendance et amphétamines \_\_\_\_\_ p215
- 6. Pharmacodépendance et opiacés \_\_\_\_\_ p217
- 7. Usage détourné des antiparkinsoniens-anticholinergiques \_\_\_\_\_ p219

**V- MESUSAGE DE MEDICAMENTS NON PSYCHOTROPES \_\_\_\_\_ p221**

**VI- REGLES DE PRESCRIPTION POUR UNE PREVENTION DES  
PHARMACODEPENDANCES ET DE LA SURCONSOMMATION \_\_\_\_\_ p221**

- 1. Qui sont les prescripteurs ? que prescrivent ils ? dans quel contexte ? \_\_\_\_\_ p221
- 2. Comment prescrivent-ils ? Que constate-t-on ? Quelles sont les anomalies ? \_\_\_\_\_ p227
- 3. Quel mode de prescription adopter ?  
OU comment prescrire dans les règles ? \_\_\_\_\_ p228
- 4. Les acteurs de la prévention des pharmacodépendances aux psychotropes \_\_\_\_\_ p236

**QUATRIEME PARTIE : ETUDE DE LA CONSOMMATION  
DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES  
PAR DES PATIENTS HOSPITALISES DANS UNE UNITE D'URGENCES  
PSYCHIATRIQUES POUR INTOXICATION MEDICAMENTEUSE  
VOLONTAIRE** \_\_\_\_\_ p239

**I- MATERIEL ET METHODES** \_\_\_\_\_ p243

1. Type et population d'étude \_\_\_\_\_ p243
2. Recueil des données \_\_\_\_\_ p243
3. Construction de variables \_\_\_\_\_ p244
4. Analyse des données \_\_\_\_\_ p246

**II- RESULTATS** \_\_\_\_\_ p246

1. Description de la population \_\_\_\_\_ p246
2. Description des consommations \_\_\_\_\_ p249
3. Description de l'intoxication \_\_\_\_\_ p257
4. Description de la dépendance \_\_\_\_\_ p260
5. Description de la prescription \_\_\_\_\_ p274
6. Les résultats de l'analyse multivariée \_\_\_\_\_ p299

**III- DISCUSSION** \_\_\_\_\_ p300

1. Concernant la population de l'étude \_\_\_\_\_ p301
2. Concernant le choix des variables \_\_\_\_\_ p307
3. Concernant le questionnaire \_\_\_\_\_ p307
4. Concernant les consommations de substances \_\_\_\_\_ p309
5. Concernant l'intoxication médicamenteuse \_\_\_\_\_ p311
6. Concernant la dépendance \_\_\_\_\_ p311
7. Concernant la prescription \_\_\_\_\_ p313

**Conclusion** \_\_\_\_\_ p320

**Bibliographie** \_\_\_\_\_ p321

**Liste des abréviations** \_\_\_\_\_ p336

**Annexes** \_\_\_\_\_ p338

## Table des schémas, figures et tableaux

Schéma n°1	: Les différents acteurs du système national d'évaluation de la pharmacodépendance, leurs partenaires européens et internationaux	34
Schéma n°2	: Fonctionnement du dispositif SINTES	54
Schéma n°3	: Activité des neurones dopaminergiques	113
Schéma n°4	: Facteurs conduisant à la dépendance	125
Schéma n°5	: Benzodiazépines : évolution depuis 1998	171
Schéma n°6	: Le complexe gabaergique	175
Schéma n°7	: Les récepteurs gabaergiques	178
Schéma n°8	: Mécanismes comportementaux de la dépendance aux benzodiazépines	193
Figure 1	: Répartition des sexes selon l'âge des patients	247
Figure 2	: Antécédents psychiatriques en fonction du sexe	248
Figure 3	: Nombre de substances illicites consommées en fonction du sexe et de l'âge	251
Figure 4	: Types de substances illicites consommées en fonction du sexe et de l'âge	252
Figure 5	: Fréquence de consommation de SI chez les consommateurs d'1 seule SI	255
Figure 6	: Dépendance dans la population	260
Figure 7	: Relation dépendance et antécédents psychiatriques	261
Figure 8	: Dépendance et sexe	262
Figure 9	: Dépendance et consommation de tabac	263
Figure 10	: Dépendance et consommation d'alcool	264
Figure 11	: Rôle de la fréquence de la consommation d'alcool sur la dépendance	265
Figure 12	: Dépendance et consommation de substances illicites	266
Figure 13	: Dépendance et fréquence de consommation de substances illicites	267
Figure 14	: Dépendance et mode d'obtention des médicaments	269
Figure 15	: Relation dépendance et nombre de benzodiazépines consommées ET arrêtées	270
Figure 16	: Relation dépendance et nombre de BZD consommées ET en cours	272
Figure 17	: Relation dépendance et demi-vie de la benzodiazépine en cours	273
Figure 18	: Mode d'obtention des médicaments	274
Figure 19	: Fréquence de prescription et de consommation des différentes classes de psychotropes	277
Figure 20	: Distribution de la consommation de benzodiazépines	286
Figure 21	: Durées des traitements	287
Figure 22	: Fréquences des durées de traitement	289
Figure 23	: Durées des traitements en fonction des classes médicamenteuses	289

Figure 24	: Durées des traitements selon le médicament ou la classe médicamenteuse	290
Figure 25	: Fréquences du mode d'obtention des classes de médicaments	295
Figure 26	: Relation consommation de BZD/ Sexe	296
Figure 27	: Durées des traitements et prescription	297
Figure 29	: Durées de traitement et dépendance	298
Tableau n°1	: Associations de SPA consommées au cours des 30 derniers jours chez les usagers de drogues pris en charge, 1999	99
Tableau n°2	: Classes de médicaments listés dans les tentatives de suicide médicamenteux	103
Tableau n°3	: Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives	137
Tableau n°4	: Classification des substances psychoactives	144
Tableau n°5	: Prévalence des troubles psychiatriques selon la CIM10 dans la population française	157
Tableau n°6	: Principales prévalences de consommation d'anxiolytiques hypnotiques en France	163
Tableau n°7	: Symptômes de sevrage	190
Tableau n°8	: Facteurs prédictifs de dépendance aux benzodiazépines	198
Tableau 9	: Consommation d'alcool, de tabac et de substances illicites	249
Tableau 10	: Nombre de substances illicites consommées au moins une fois	250
Tableau 11	: Nombre de substances illicites consommées en fonction du sexe et de l'âge	250
Tableau 12	: Type de substance(s) consommée(s) en fonction du sexe et de l'âge	252
Tableau 13	: Fréquence de consommation chez les usagers d'une seule substance illicite	253
Tableau 14	: Fréquence de consommation en fonction du sexe et de l'âge chez les usagers d'une seule substance illicite	254
Tableau 15	: Consommation de tabac et d'alcool en fonction du sexe	255
Tableau 16	: Fréquence des consommations d'alcool en fonction du sexe	256
Tableau 17	: Nombre de cigarettes fumées quotidiennement selon le sexe	257
Tableau 18	: Fréquence des produits utilisés dans l'intoxication par classes de produits et de médicaments	259
Tableau 19	: Dépendance et antécédents psychiatriques	261
Tableau 20	: Dépendance et sexe	262
Tableau 21	: Dépendance et consommation de tabac	263
Tableau 22	: Dépendance et consommation d'alcool	264
Tableau 23	: Dépendance et fréquence de la consommation d'alcool	265
Tableau 24	: Dépendance et consommation de substances illicites	266
Tableau 25	: Dépendance et consommation de substances illicites	267

Tableau 26	: Dépendance et mode d'obtention des médicaments	268
Tableau 27	: Dépendance et benzodiazépines arrêtées	270
Tableau 28	: Dépendance et benzodiazépines arrêtées	270
Tableau 29	: Dépendance et consommation de benzodiazépines en cours.	271
Tableau 30	: Dépendance et nombre de benzodiazépines en cours	271
Tableau 31	: Dépendance et demi-vie de la benzodiazépine en cours	273
Tableau 32	: Fréquence d'utilisation des classes médicamenteuses	276
Tableau 33	: Fréquences de consommation des différentes classes de médicaments psychotropes	277
Tableau 34	: Répartition des modalités de traitement	281
Tableau 35	: Fréquence de consommation des BZD arrêtées et en cours	284
Tableau 36	: Répartition des durées de traitement selon les classes Médicamenteuses	288
Tableau 37	: Mode d'obtention du traitement et classe médicamenteuse	294
Tableau 38	: Consommation de benzodiazépines anxiolytique ou hypnotique selon le sexe	296



## INTRODUCTION

« Les dépendances aux substances psychoactives sont responsables en France, chaque année, de plus de 100000 décès évitables par accident et par maladie, dont près de 40000 par cancers selon le ministère de la santé. Un décès sur trois qui survient avant 65 ans est dû à des pratiques addictives » publie le Républicain Lorrain du 16 octobre 2006 dans un article intitulé « L'addiction traitée comme une maladie » et révélant un programme gouvernemental de lutte contre ces phénomènes reconnus comme de véritables maladies.

En effet, le ministère de la santé met alors en place un plan quinquennal visant à développer les différentes étapes de prise en charge : prévention, dépistage, soins et accompagnement médico-social, visant à protéger l'individu et la société contre ses propres démons. Ces consommations, importantes en France, sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables pour les individus mais aussi outre un surcoût financier pour la société.

Toutes drogues confondues, les dépenses publiques s'élevaient à 1160 millions d'euros pour l'année 2003 ; 80% des dépenses concernaient les drogues illicites, et seulement 5%, part très faible, concernaient le tabac. Les données actuelles du rapport de KOPP et FENEGLIO, permettant de préciser l'importance du coût social des drogues conduisent à considérer, après rapprochement des dépenses de santé et du nombre de consommateurs quotidiens et/ou problématiques, que le coût annuel moyen par consommateur est de 1355€ pour le tabac, 1470€ pour l'alcool et 1680€ pour les drogues illicites.

« Le tabac est le seul produit de consommation courante qui, utilisé de manière adéquate, tue la moitié de ses consommateurs réguliers » selon Toxibase (revue 3<sup>ème</sup> trimestre 2005).

Pour Le Point du 12 décembre 2005 : « en France 100 hommes et 20 femmes meurent chaque jour d'une consommation excessive d'alcool et près d'1/3 des accidents graves de la circulation sont attribuables à l'alcool, ainsi que 10 à 20% des accidents du travail ».

« Entre 10000 et 15000 : c'est le nombre de morts dû chaque année, en France, à la prise de médicaments » d'après Alternative Santé en février 2005.

Le Figaro de novembre 2005 révèle que 78% des consultations de médecins généralistes donnent lieu à prescription, le nombre moyen de médicaments étant de 2,9.

Dans sa lettre aux assurés sociaux de septembre 2005, l'Assurance Maladie souligne que 20 à 30% des chutes chez les seniors, seraient liées à la prise d'antidépresseurs, de calmants ou de somnifères.

Plus récemment, Le Monde du 1<sup>er</sup> mars 2007 titre : « L'abus de médicaments légaux serait en passe de dépasser la consommation de drogues illicites ».

« L'abus de médicaments délivrés sur ordonnance, parmi lesquels de plus en plus d'anorexigènes, devrait dépasser d'ici peu la consommation de drogues illicites, selon le rapport annuel de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) publié à Vienne.

"Au niveau mondial, les prescriptions légales de fentanyl [un opioïde de synthèse 80 fois plus puissant que la morphine] ont plus que triplé depuis l'an 2000" constate ce même rapport.

« Dans certaines régions du monde, l'abus de médicament délivrés sur ordonnance a ainsi déjà dépassé celui de drogues illicites traditionnelles comme l'héroïne ou la cocaïne, notamment en Amérique du Nord et en Europe ».

L'OICS estime, par ailleurs, qu'en France un quart des prescriptions de buprénorphine (Subutex), un analgésique prescrit dans le cadre de traitements de substitution, est détourné vers le marché illicite et parfois réexporté.

Selon l'OICS, le nombre de "cyberpharmacies" illégales continue de croître pour atteindre plusieurs milliers voire dizaines de milliers, 84 % d'entre elles proposant des benzodiazépines et 68 % des opioïdes, selon des estimations. Ces médicaments peuvent provenir de vols, de détournements, mais aussi de ventes illicites par les fabricants.

Consommation, abus, pharmacodépendance sont autant de phénomènes décrits dans la presse, médicale ou non. Pour ce qui est de la consommation, il nous a paru utile de faire le point pour l'ensemble des substances psychoactives quant aux données de consommation, car les données de la presse sont souvent réduites aux benzodiazépines. Quant aux abus et pharmacodépendances, nous nous sommes limités à l'ensemble des médicaments psychotropes, et plus particulièrement aux benzodiazépines, dont l'une des propriétés est de posséder cette notoire faculté à induire des dépendances.

La première partie s'intéressera aux Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP). Créés en 1990 et officialisés en mars 1999, ces centres appartiennent au dispositif national français d'évaluation des pharmacodépendances et leur activité principale est orientée vers la lutte contre les toxicomanies et dépendances. Leur fonctionnement, leur rôle et leurs implications dans les autres structures nationales seront exposés dans cette première partie.

Dans la seconde partie, nous nous attacherons à définir les comportements de consommation associés à ces substances psychoactives. La dépendance a ainsi été en partie expliquée par les progrès des neurosciences, qui ont mis au grand jour la notion de récompense, par les progrès de la génétique et par l'action combinée de facteurs individuels, environnementaux et propres aux produits. Nous nous interrogerons sur la connaissance et l'opinion du public, « consommateur » potentiel, à l'égard des produits en circulation et de leurs effets sur l'individu lui-même et sur la société.

La troisième partie sera consacrée à l'étude de l'ensemble de ces substances psychoactives. L'épidémiologie des consommations et la classification porteront sur l'ensemble des substances. Dans le détail nous approcherons les caractéristiques et propriétés de chaque classe médicamenteuse, et en particulier celles de la classe « benzodiazépines », les prédisposant à un potentiel de dépendance. Ensuite, pour chaque médicament supposé « sensible », grâce aux différents recueils des CEIP, il nous sera facile de comprendre, pourquoi et comment, il est nécessaire est impératif, de lutter contre des abus et surconsommations.

Enfin dans une quatrième partie, l'étude de 345 patients hospitalisés dans l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques du CHU de Nancy, sur une période de cinq ans (2001 à 2005) nous permettra de disposer concrètement de données confirmant la présence ou l'absence d'une pharmacodépendance aux médicaments, manifestement plus évidente pour les benzodiazépines que pour les autres médicaments psychotropes.

Les résultats détailleront la fréquence d'utilisation des différentes classes médicamenteuses, leur moyen d'obtention (type de prescription), et l'éventuelle apparition d'une dépendance. Existe-t-il des liens entre ces différents facteurs ? Les prescriptions inadaptées voire parfois inutiles pourraient-elles participer au développement d'une pharmacodépendance ?

Au vu des données, une question se pose : l'étude actuelle, en cours depuis 1992, doit-elle être poursuivie sur le même modèle ?



## **PREMIERE PARTIE**

---

### **PRESENTATION DES CEIP**

## **I- LES CEIP DANS LE SYSTEME D'EVALUATION DE LA PHARMACODEPENDANCE**

### **1. Création du système national d'évaluation de la Pharmacodépendance**

- 1.1. Circulaire DPHM/03/09/90/1 du 1<sup>er</sup> octobre 1990
- 1.2. Décret n° 99-249 du 31 mars 1999

### **2. Organisation du système national d'évaluation de la Pharmacodépendance**

- 2.1. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)
- 2.2. La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) et son comité technique
- 2.3. Les CEIP et leurs centres correspondants
- 2.4. Les divers professionnels de santé et les entreprises ou organismes exploitant un médicament
- 2.5. Le dispositif TREND/SINTES de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT)

## **II- LE FONCTIONNEMENT DES CEIP**

## **III- LA LOCALISATION GEOGRAPHIQUE DES CEIP**

## **IV- LES MISSIONS DES CEIP**

### **1. Recueil et évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance**

### **2. Développement de l'information sur le risque d'abus et de pharmacodépendance**

- 2.1. Activité de renseignement
- 2.2. Notes et bulletins d'information
- 2.3. Participation à des congrès scientifiques et diverses manifestations

### **3. Activités de recherche, d'analyse et d'expertise**

- 3.1. Capacité d'expertise analytique toxicologique et Pharmacologique
  - Dans le domaine de la sécurité routière
  - Dans le domaine de l'utilisation criminelle des drogues
- 3.2. Capacité d'expertise et de conseil
- 3.3. Travaux de recherche fondamentale et appliquée
  - Recherche fondamentale
  - Recherche appliquée

## **V- LES OUTILS DES CEIP**

### **1. OSIAP**

Ordonnances Suspectes et Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance

### **2. OPPIDUM**

Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournée de leur Utilisation Médicamenteuse

### **3. DRAMES**

Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

### **4. NOTs**

Notifications spontanées

### **5. Participation des CEIP à SINTES**

Système d'Identification National des Toxiques et des Substances

### **6. Enquête soumission chimique**

### **7. Enquête ASOS**

Antalgiques Stupéfiant et Ordonnances Sécurisées

### **8. Les autres enquêtes réalisées par les CEIP**

### **9. Sur quoi débouchent les travaux des CEIP ?**

Après avoir situé les CEIP dans le système national d'évaluation de la pharmacodépendance, nous aborderons leur fonctionnement et leur localisation géographique. Enfin nous détaillerons les missions et les outils utilisés pour les mener à bien.

## I. LES CEIP DANS LE SYSTEME NATIONAL D'EVALUATION DE LA PHARMACODEPENDANCE

### 1. Création du système national d'évaluation de la pharmacodépendance

#### 1.1. Circulaire DPHM/03/09/90/1 du 1<sup>er</sup> octobre 1990 (1)

L'OMS et l'ONU appellent les Etats à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives (SPA) et du danger qu'il représente pour la santé publique (2).

Répondant à ces exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie, le système français d'évaluation de la pharmacodépendance est créé en 1990 (1). Le réseau des CEIP et de leurs Centres correspondants est alors mis en place.

#### 1.2. Décret n° 99-249 du 31 mars 1999 (3)

Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance est officialisé par le décret n° 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance. Ce décret modifie le code de la santé publique avec insertion des articles R 5219-1 à 15 (4).

Les définitions de pharmacodépendance, abus et pharmacodépendance grave ou abus grave liés à l'utilisation de SPA sont les suivantes (4 - art. R 5219-1) :

*Pharmacodépendance : 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 ; 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 ;*



*Abus : utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ;*

*Pharmacodépendance grave ou abus grave : pharmacodépendance ou abus létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.*

Les SPA concernées sont les substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac (4 - art. R 5219-2).

## **2. Organisation du système national d'évaluation de la pharmacodépendance** (4 - art. R 5219-3 à 15)

Découvrons les différents acteurs et leurs rôles (5).

### 2.1. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (6)

Crée en 1998, l'Afssaps est une autorité sanitaire déléguée, placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Elle prend des décisions au nom de l'état. Neuf commissions et quatre groupes d'experts y sont rattachés, dont la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes.

Elle garantit, au travers de ses missions de sécurité sanitaire, l'efficacité, la qualité et la sécurité, le bon usage de tous les produits de santé destinés à l'homme ; pour cela elle dispose d'un pouvoir important. Ainsi, dès qu'un produit représente un danger pour la santé, elle peut prendre des mesures de suspension ou d'interdiction de toute activité industrielle, de production, de retrait du marché ou de consignation d'un produit ; elle peut revoir les conditions d'utilisation des produits.

Un autre rôle de l'Afssaps est d'assurer la mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance, d'animer et de coordonner les actions de l'ensemble des intervenants. Son Directeur général collecte toutes les informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus ainsi qu'à la vente de SPA.

Par ce biais, elle participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT).

En étroite collaboration avec la Direction Générale de la Santé (DGS), elle travaille sur l'amélioration des prescriptions de médicaments psychoactifs, notamment dans le cadre des traitements de substitution aux opiacés. Son objectif est d'adapter au mieux l'offre de soins aux toxicomanes, tout en réduisant les risques de toxicité et d'usage détourné.

L'Afssaps étend son « activité » à l'échelle européenne : elle transmet toutes les informations utiles à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (European Medicines Agency - EMEA) et à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), ainsi qu'au Comité d'experts en pharmacodépendance de l'OMS qui donne son avis à la Commission des stupéfiants et des psychotropes de l'ONU.

En fonction des données qu'elle recueille, l'Afssaps, après avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes et sur proposition de son directeur général, détermine des mesures réglementaires destinées à préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus. Ces mesures correspondent :

- au classement des substances psychoactives sur la liste des stupéfiants (1961) ou sur la liste des psychotropes (1971) toutes deux définies par les conventions internationales ;
- à la réglementation des conditions de prescription et de délivrance des spécialités classées comme stupéfiant (durée maximale de prescription, délivrance fractionnée) ;
- à la réduction de la durée de prescription de médicaments ou produits relevant des listes I ou II et contenant des substances psychotropes ou susceptibles d'être utilisées pour leur effet psychoactif (en particulier anxiolytique et hypnotique)...

## 2.2. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et le Comité technique des CEIP (4 – art. R5219- 7 à 10)

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes siège à l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps.

Cette commission évalue le risque de pharmacodépendance lié à la prise de SPA. Lorsqu'un risque sanitaire est identifié dans le domaine de la pharmacodépendance ou de l'abus, une enquête est demandée par les autorités compétentes et réalisée sous la responsabilité d'un CEIP.

Elle propose un avis au Directeur général de l'Afssaps et au Ministre chargé de la Santé, sur les mesures techniques et administratives destinées à prévenir, réduire ou supprimer le risque sanitaire identifié.

Le Comité technique des CEIP prépare les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes.

Il est chargé de coordonner la collecte des informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus des SPA ainsi que les travaux et enquêtes des CEIP.

## 2.3. Les CEIP et leurs Centres correspondants

Les CEIP sont organisés en réseau national de centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou épidémiologique et sont coordonnés par l'Afssaps.

Les CEIP recueillent et évaluent l'ensemble des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de SPA.

Ils réalisent des enquêtes officielles et des missions d'expertises.

Ils renseignent les professionnels de santé et développent de l'information sur le risque de pharmacodépendance.

Le réseau des CEIP participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT).

#### 2.4. Les divers professionnels de santé et les entreprises ou organismes exploitant un médicament

La déclaration des cas d'abus et de pharmacodépendance graves est obligatoire. Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme qui constate ou tout pharmacien qui a connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave doit le déclarer immédiatement au CEIP du territoire correspondant (4 - art. R 5219-13). Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament qui a connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave doit le déclarer immédiatement au Directeur général de l'Afssaps (4 - art. R 5219-14).

Les modalités de déclaration seront précisées dans un prochain arrêté (4 - art. R 5219-15).

#### 2.5. Le dispositif TREND / SINTES de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) (5)

L'OFDT est chargé du recueil, de l'analyse, de la synthèse, de la diffusion et de la valorisation des données et des connaissances dans le domaine des drogues et des toxicomanies.

L'OFDT a un rôle de surveillance et d'observation des problèmes nouveaux pour lequel il a créé le dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues)/SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances). Le réseau des CEIP participe à ce dispositif TREND/SINTES, par la réalisation d'analyse d'échantillons collectés permettant l'identification et la quantification de nouvelles drogues.

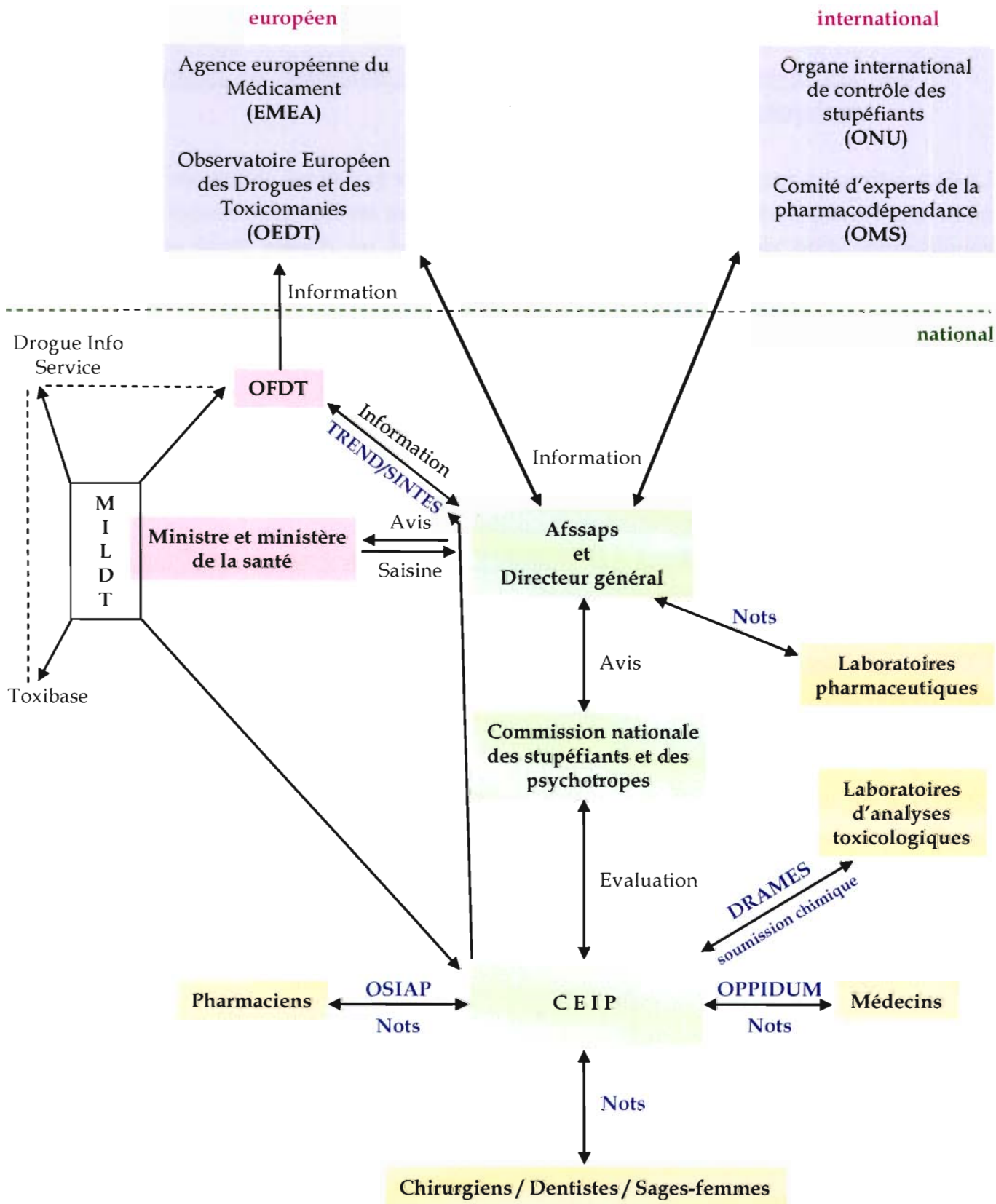


Schéma n° 1 : Les différents acteurs du système national d'évaluation de la pharmacodépendance, leurs partenaires européens et internationaux

## **II- LE FONCTIONNEMENT DES CEIP (4 - art. R 5219-12) (5)**

Les CEIP peuvent être implantés dans un établissement public de santé, au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique, de toxicologie clinique ou d'un centre antipoison et de toxicovigilance (CAP/TV).

En général, le responsable est un médecin formé à la pharmacologie ou à la toxicologie clinique.

Leur fonctionnement fait l'objet de conventions entre le Directeur général de l'Afssaps et l'établissement de santé où ils sont situés.

Le financement des CEIP est mixte : crédits interministériels et subventions de l'Afssaps. Le montant annuel pour 2005 est de l'ordre de 600 000 € pour l'ensemble des CEIP et des Centres correspondants.

## **III- LA LOCALISATION GEOGRAPHIQUE DES CEIP (6) (7)**

Jusque fin 2003, le réseau des CEIP comprenait :

- 6 CEIP (Caen, Grenoble, Marseille, Montpellier, Nancy et Paris)
- et 10 Centres correspondants.

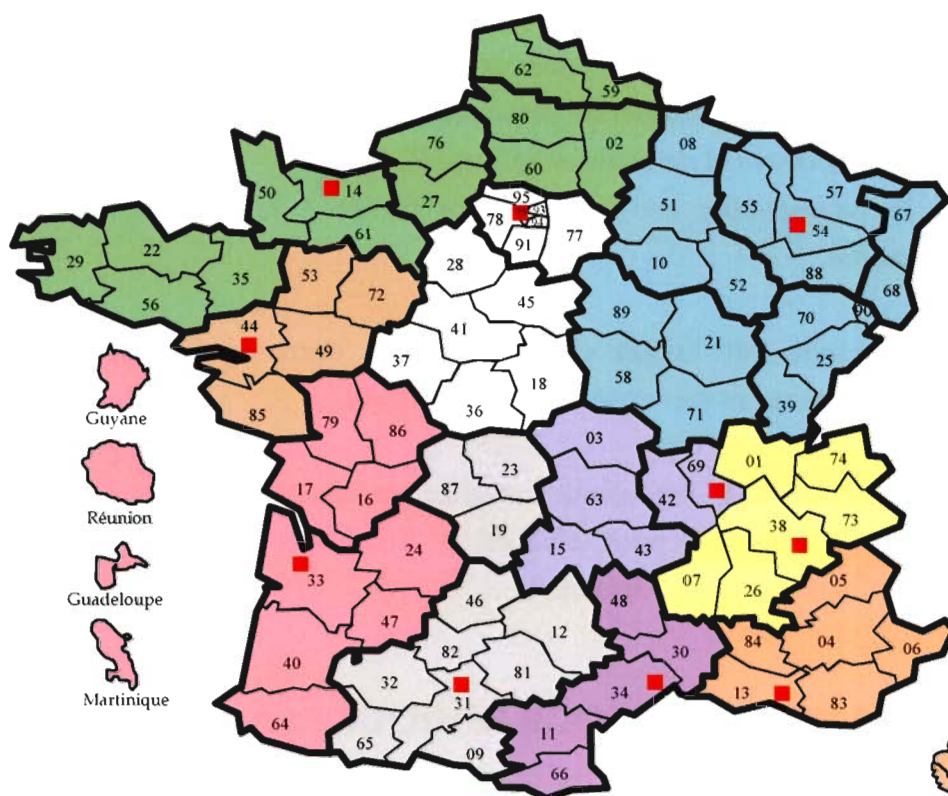
Après avis favorable du conseil d'administration de l'Afssaps, le réseau a été réorganisé depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004 comme suit :

- 10 CEIP (les 6 CEIP existants et 4 nouveaux CEIP, qui étaient auparavant des centres correspondants : Bordeaux, Lyon, Nantes, Toulouse)
- et 7 Centres correspondants.

Chaque CEIP et ses centres correspondants a une zone d'activité bien définie. Les cas d'abus et de pharmacodépendance graves doivent être déclarés au CEIP sur le territoire duquel le cas a été observé. Ils peuvent être contactés pour tout autre signalement ou renseignement (8).

Nous trouverons ci-contre une carte des zones géographiques d'activité des CEIP et en annexe n°1 l'ensemble des coordonnées nécessaires sur le territoire français.

## Zones géographiques d'activité des CEIP et des Centres correspondants (6)



### CEIP BORDEAUX

**Poitou-Charentes** : 16 Charente, 17 Charente-Maritime, 79 Deux-Sèvres, 86 Vienne  
**Aquitaine** : 26 Dordogne, 33 Gironde, 40 Landes, 47 Lot et Garonne, 64 Pyrénées-Atlantiques  
**Outre-Mer** : 971 Guadeloupe, 972 Martinique, 973 Guyane, 974 Réunion

### CEIP CAEN

**Basse-Normandie** : 14 Calvados, 50 Manche, 61 Orne  
**Haute-Normandie** : 27 Eure, 76 Seine-Maritime  
**Bretagne** : 22 Côtes d'Armor, 29 Finistère, 35 Ile et vilaine, 56 Morbihan  
**Nord - Pas-de-Calais** : 59 Nord, 62 Pas-de-Calais  
**Picardie** : 02 Aisne, 60 Oise, 80 Somme

### CEIP GRENOBLE

**Rhône-Alpes** : 01 Ain, 07 Ardèche, 26 Drôme, 38 Isère, 73 Savoie, 74 Haute-Savoie

### CEIP LYON

**Auvergne** : 03 Allier, 15 Cantal, 43 Haute-Loire, 63 Puy de Dôme  
**Rhône-Alpes** : 42 Loire, 69 Rhône

### CEIP MARSEILLE

**Provence-Alpes-Côte d'Azur** : 04 Alpes de Haute Provence, 05 Hautes Alpes, 06 Alpes Maritimes, 13 Bouches du Rhône, 83 Var, 84 Vaucluse  
**Corse** : 2A Corse du Sud, 2B Haute Corse

### CEIP MONTPELLIER

**Languedoc-Roussillon** : 11 Aude, 30 Gard, 34 Hérault, 48 Lozère, 66 Pyrénées-Orientales

### CEIP NANCY

**Alsace** : 67 Bas-Rhin, 68 Haut-Rhin  
**Bourgogne** : 21 Côte d'Or, 58 Nièvre, 71 Saône et Loire, 89 Yonne  
**Champagne-Ardenne** : 08 Ardennes, 10 Aube, 51 Marne, 52 Haute-Marne  
**Franche-Comté** : 25 Doubs, 39 Jura, 70 Haute-Saône, 90 Territoire de Belfort  
**Lorraine** : 54 Meurthe-et-Moselle, 55 Meuse, 57 Moselle, 88 Vosges

### CEIP NANTES

**Pays de la Loire** : 44 Loire-Atlantique, 49 Maine et Loire, 53 Mayenne, 72 Sarthe, 85 Vendée

### CEIP PARIS

**Paris - Ile de France** : 75 Paris, 77 Seine et Marne, 78 Yvelines, 91 Essonne, 92 Haut de Seine, 93 Seine-Saint-Denis, 94 Val de Marne, 95 Val d'Oise  
**Centre** : 18 Cher, 28, Eure et Loire, 36 Indre, 37 Indre et Loire, 41 Loir et Cher, 45 Loiret

### CEIP TOULOUSE

**Midi-Pyrénées** : 09 Ariège, 12 Aveyron, 31 Haute-Garonne, 32 Gers, 46 Lot, 65 Hautes-Pyrénées, 81 Tarn, 82 Tarn et Garonne  
**Limousin** : 19 Corrèze, 23 Creuse, 87 Haute-Vienne

## IV. LES MISSIONS DES CEIP (7) (9)

Trois grandes missions sont clairement définies dans l'article R 5219-11 du code de la santé publique. Elles s'exercent sur toute substance, plante ou médicament, pouvant donner lieu à des abus ou une pharmacodépendance.

### 1. Recueil et évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance.

Les CEIP ont pour but premier de recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives dans leur zone géographique d'activité.

Les données des cas d'abus et de pharmacodépendance graves proviennent des différents professionnels de santé contraints de se soumettre aux exigences de l'article R 5219-13 du code de la santé publique et de tout autre professionnel de santé ou de toute autre personne dans le cadre de son exercice professionnel (4-art.R5219-13).

L'existence d'une collaboration étroite avec les centres spécialisés en addictions, les centres spécialisés de soins aux toxicomanes, les CAP/TV, les centres régionaux de pharmacovigilance et les services d'urgence des établissements de santé permet également le recueil de données de cas, graves ou non.

Ce réseau est complémentaire de celui de la pharmacovigilance (qui ne s'applique qu'aux médicaments) et possède le même rôle de veille sanitaire en ce qui concerne l'abus ou la pharmacodépendance (veille des effets « indésirables » attendus ou inattendus d'un traitement médicamenteux dans ses conditions normales d'utilisation et dans le cadre des mésusages, c'est à dire dans un cadre thérapeutique non conforme aux recommandations) (8).

L'ensemble des données est recueilli et traité selon différentes approches méthodologiques élaborées par les CEIP eux-mêmes. Il provient : (7)

- des outils spécifiques à la pharmacodépendance qui sont des enquêtes annuelles, auxquelles nous consacrerons le chapitre suivant ;
- des notifications spontanées des cas d'abus et de dépendance par l'ensemble des professionnels de santé ;
- des enquêtes ponctuelles concernant le potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques, de nouvelles drogues de synthèse et de produits divers consommés à des fins récréatives ;



- des enquêtes et travaux réalisés sur demande du Directeur général de l'Afssaps ;
- des études expérimentales chez l'animal : certains CEIP évaluent le potentiel addictif et toxique de nouveaux produits (nouvelles drogues de synthèse) et permettent ainsi de proposer rapidement de nouvelles dispositions réglementaires.

Ces travaux permettent ainsi l'identification des risques pour la santé publique, l'identification d'usage détourné, d'abus de drogues et de nouveaux modes de consommation.

Les résultats obtenus par les CEIP à partir des différentes approches méthodologiques, apportent une aide à l'évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance des substances qui circulent en France en vue de leur classement et permettent de prendre rapidement des mesures appropriées. Ces mesures peuvent être l'inscription d'une substance ou médicament sur la liste des substances classées comme stupéfiantes ou psychotropes, le retrait du marché, la modification des conditions de prescription, de délivrance (durée maximale) ou de conditionnement d'un médicament.

Ainsi, les CEIP voient leurs activités déboucher sur la constitution d'une échantillothèque regroupant les substances impliquées dans la toxicomanie. Ils peuvent répondre aux problèmes posés par l'identification et le dosage analytique des substances psychoactives (médicamenteuses ou non), en particulier dans le cadre de la soumission chimique (8).

Par l'intermédiaire de ces recueils, les CEIP ont également un rôle d'expertise et de conseil auprès des établissements de santé et du Ministère chargé de la santé.

## **2. Développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus. (7) (9)**

Les CEIP ont pour seconde mission d'informer les différents professionnels et partenaires de santé concernés (médecins, pharmaciens, infirmiers, personnels des centres de soins aux toxicomanes...) sur les risques d'abus et de pharmacodépendance de ces substances, plantes, médicaments et autres produits, notamment en participant à leur formation.

Ils peuvent informer directement le public.

## 2.1. Activité de renseignement

Pour l'ensemble du réseau, le nombre de demandes de renseignements adressées aux CEIP par les professionnels de santé est le suivant :

	2001	2002	2003	2004	2005
Demandes de renseignements	2041	1550	1494	1364	1377

La communication des CEIP passe également par la rédaction de bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance, l'organisation de réunions régionales et nationales avec les partenaires de santé et la mise à jour de leur site Internet.

## 2.2. Notes et bulletins d'information

Des *notes d'information* à destination des professionnels de santé et partenaires socio sanitaires sont émises , notamment par le système d'alerte SINTES, en collaboration avec l'OFDT , dès la détection de produits nouveaux ou à concentrations particulièrement élevées lors de saisies et collectes d'échantillons en milieux festifs. C'est ainsi qu'en 2004, des comprimés de MDMA et d'amphétamines fortement dosés sont identifiés , trois molécules hallucinogènes sont signalées sous de nouvelles apparences (5-MEO-DIPT , 5-MEO-DMT, 2-CI), l'Asarone est identifiée pour la première fois et des cas d'intoxication de cocaïne coupée à de l'atropine sont rapportés. En 2005, on confirme ces intoxications au mélange cocaïne-atropine (27 cas en France), une nouvelle molécule est isolée (hydroxyéthyl-MDA), deux autres molécules sont repérées sous des apparences différentes (m-chlorophénylpipérazine et tilétamine), et de la cocaïne est repérée mélangée à du lévamisole.

### *Bulletins d'information sur la pharmacodépendance.*

En 2005, 13 bulletins régionaux d'information sur la pharmacodépendance ont été publiés par les différents CEIP, destinés aux professionnels de santé, hospitaliers ou non.

Des bulletins d'information et des réunions locales sont spécifiquement adressés et proposés aux réseaux de pharmaciens sentinelles qui participent à l'alimentation de l'outil OSIAP, en « remerciement de leur collaboration ».

Les CEIP alimentent, par les résultats de leurs enquêtes et travaux, la rubrique pharmacodépendance des bulletins des vigilances et du site de l'Afssaps, ainsi que

leur propre site sur la pharmacodépendance ([www.centres-pharmacodependance.net](http://www.centres-pharmacodependance.net)). Ces sites sont régulièrement mis à jour.

Les membres des CEIP ont participé activement à la *préparation de la conférence de consensus* sur le thème : « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution » en 2004, ainsi qu'à l'*élaboration de recommandations de bonnes pratiques*.

En juin 2005, les résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique (2003 à 2005) sont présentés à l'Afssaps, à l'ensemble des participants et aux différentes institutions publiques par les CEIP. Une nouvelle tâche leur est confiée : la nécessité d'améliorer le dispositif de recueil national à l'aide de fiches de procédures de recueil clarifiant et codifiant les actions de chacun des intervenants.

### 2.3. Participation à des congrès et manifestations diverses

Les CEIP participent à l'information à travers *des congrès scientifiques et manifestations diverses*.

Ainsi lors des *2èmes journées de l'Afssaps* (juin 2004), les CEIP ont participé à un atelier sur l'actualité de la pharmacodépendance.

- Le point est fait sur les traitements de substitution, grâce aux outils d'évaluation des CEIP (OSIAP et OPPIDUM) et de l'OFDT, aux données des services répressifs et aux études de l'Assurance Maladie : il existe un trafic avec les traitements de substitution, en particulier pour le SUBUTEX®, qui est souvent utilisé par voie intraveineuse. L'Afssaps doit en tenir compte pour une meilleure prise en charge de ces patients, notamment dans la prescription et la délivrance de ces médicaments.
- Il est constaté, après enquêtes des CEIP que le ROHYPNOL®, dont les conditions de prescription et délivrance ont été modifiées en 2001, connaît une diminution du détournement de son usage et une modification de ses habitudes de consommation.
- Il est retenu l'utilité de surveiller l'utilisation de la plante hallucinogène Ayahuasca en raison de risque grandissants d'abus et détournement, et d'un risque potentiel d'interactions avec certains médicaments psychotropes.

Des *Cyber-ateliers de la Pharmacodépendance* sont proposés chaque année depuis décembre 2004.

Les CEIP avaient mis en ligne des posters, les participants pouvaient s'inscrire en ligne, et poser des questions sur les différents thèmes aux organisateurs qui répondaient sous 24 heures.

En octobre 2005 ont eu lieu les *Quatrième ateliers de la pharmacodépendance* à Biarritz. Ils ont été organisés par l'association des CEIP avec le concours de l'Afssaps, de l'OFDT et de la MILDT. Il a été question de réflexions sur les bonnes pratiques d'évaluation de la pharmacodépendance, sur l'inclusion de la pharmacodépendance dans les vigilances sanitaires, sur les mesures galéniques à adopter afin de limiter le détournement de certains médicaments (essentiellement dans le cadre de la soumission chimique), sur la consommation de cannabis. Les échanges entre les divers acteurs impliqués dans la toxicomanie ont été très constructifs.

### 3. Activité de recherche, d'analyse et d'expertise (7) (9)

#### 3.1 Capacité d'expertise analytique, toxicologique et pharmacologique

Le réseau des CEIP dispose également d'une *capacité d'expertise analytique, toxicologique et pharmacologique* expérimentale en matière d'évaluation de la pharmacodépendance tant des nouvelles drogues de synthèse que des médicaments.

Certains CEIP peuvent répondre aux problèmes croissants posés par les dosages analytiques de substances psychoactives médicamenteuses ou non.

- Ce genre d'activité aurait pu revenir aux CEIP, travaillant en collaboration avec des laboratoires d'analyses toxicologiques, dans le *domaine de la sécurité routière*, par exemple (10) (11).

Les méfaits de l'alcool sur l'aptitude à conduire sont, actuellement, non seulement bien connus, mais la politique en la matière et la répression sont bien en place.

Les effets psychoactifs du cannabis durent en moyenne de 2 à 10 heures suivant la dose et la sensibilité, et semblent incompatibles avec la conduite automobile : le temps de réaction est allongé, le temps et l'espace sont victimes d'une mauvaise appréciation. Il importe donc d'étudier ses effets sur le risque d'accidents tout comme cela a été entrepris pour l'alcool.

En juin 1999, avant d'envisager une évolution de la législation sur les stupéfiants (projet de loi de la sécurité routière en faveur de la création d'un délit de conduite sous l'emprise des stupéfiants), le gouvernement français a souhaité disposer

d'investigations fiables concernant le rôle des stupéfiants, en particulier du cannabis, dans la survenue des accidents mortels. A cette époque, seul l'usage de stupéfiants était considéré comme un délit, il n'existait pas d'infraction spécifique concernant la conduite sous l'emprise de stupéfiants.

L'enquête épidémiologique « Stupéfiants et Accidents Mortels de la circulation routière » (SAM) a été instaurée du 1er octobre 2001 au 30 septembre 2003, à la recherche systématique d'une consommation de stupéfiants chez les conducteurs impliqués dans un accident mortel de route.

Elle a été financée par le Ministère de la Santé (DGS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et l'Institut National de Recherche sur les Transports et leur Sécurité (INRETS) et coordonnée par l'OFDT aidé par un groupe de chercheurs pluridisciplinaire. Le Ministère de la Justice a financé le dépistage et le dosage des stupéfiants. Les Ministères de l'Intérieur et de la Défense ont financé la collecte des données. L'enjeu de cette enquête a été capital, c'est pourquoi autant de Ministères et d'instances ont été sollicités, ne « cantonnant » pas uniquement cette tâche à la Santé.

Pendant cette période, en cas de constat de décès sur les lieux même d'un accident, tous les conducteurs impliqués devaient être soumis à un test de dépistage urinaire de quatre familles de stupéfiants (cannabis, amphétamines, opiacés et cocaïne). En cas d'impossibilité, de refus ou de dépistage positif, un prélèvement sanguin était effectué en vue de la recherche de stupéfiants. La recherche du taux d'alcoolémie était également effectuée.

Toutefois, le faible nombre de conducteurs THC positif, et la fréquente association cannabis-alcool, rendent difficile la mise en évidence des effets propres au cannabis.

Les résultats de cette étude ont été les suivants :

- L'étude a permis d'estimer la prévalence du cannabis chez les conducteurs circulants à 2,9% (taux sanguin de THC sup. à 1ng/ml) ; Elle est comparable à celle de l'alcool (2,7%).
- Le sur-risque d'être responsable d'un accident mortel associé à une conduite sous influence cannabique est mis en évidence pour la première fois avec un effet-dose significatif. En effet, il augmente avec la concentration sanguine en THC. En moyenne, les conducteurs sous l'influence du cannabis (toutes concentrations de THC confondues) ont 1,8 fois plus de risques d'être responsables d'un accident mortel que les conducteurs négatifs. De plus, si

le taux de cannabis est inférieur à 1ng/ml, le risque d'être responsable est de 1,6, alors que s'il est au-delà de 5ng/ml, le risque est de 2,1.

- Sur une base annuelle de 6000 accidents mortels par an, 2,5% d'entre eux et 230 décès sont attribuables au cannabis ; on compte 28,6% des accidents mortels et 2270 décès imputables à l'alcool.

La conduite sous influence cannabique augmente le risque d'être impliqué dans un accident.

Cependant, la part des accidents mortels attribuable au cannabis est significativement inférieure à celle associée, en France, à une alcoolémie positive.

La consommation concomitante de cannabis et d'alcool multiplierait simplement par quatorze les risques d'accident mortel, sans aucune potentialisation particulière des effets de l'un par l'autre.

Parmi les limites de cette étude, le nombre limité de conducteurs positifs a rendu impossible de quantifier, dans un même temps, les effets propres d'autres substances psychoactives telles les amphétamines, la cocaïne et les opiacés. Les médicaments psychoactifs, quant à eux, n'étaient dosés qu'en cas de positivité aux stupéfiants. De fait, aucune analyse de leurs effets de confusion n'a été possible. C'est pourquoi, aujourd'hui en France, ces familles de stupéfiants ne constituent pas un enjeu majeur en matière de sécurité routière.

Suite à cette étude, la MILDT et la Sécurité Routière ont mis en place une campagne de prévention pour sensibiliser la population et surtout les jeunes aux dangers du cannabis sur la conduite ; elle a été menée intensivement du 24 mai au 10 juin 2006 (12).

Il en découle que la simple conduite sous l'emprise de cannabis (et d'alcool) devient un délit sévèrement sanctionné par la législation. Les sanctions sont majorées, si la conduite sous l'emprise de cannabis (et d'alcool) s'accompagne de circonstances aggravantes de type récidive, dommage corporel, voire homicide.

- On peut citer, comme autre exemple, le rôle des CEIP dans la lutte contre *l'utilisation criminelle des médicaments ou des drogues (soumission chimique)*, que nous définirons plus précisément dans le chapitre « les outils ».

A ce niveau, l'activité analytique des CEIP intervient en permettant l'identification de nouvelles drogues de synthèse et leur classement rapide comme substance stupéfiante ou psychotrope. Un rapide tri permet alors d'en évaluer les mécanismes

d'action, les propriétés pharmacologiques, les potentiels de dépendance mais aussi le potentiel toxique aigu ou chronique, l'éventuelle neurotoxicité chronique persistante.

Ces travaux permettent ensuite d'informer les autorités compétentes sur les substances très nombreuses, qui apparaissent sur le marché de la toxicomanie chaque année. L'ensemble de ces activités débouche sur la constitution d'une échantillothèque regroupant les substances impliquées dans la toxicomanie (8).

### 3.2. Capacité d'expertise et de conseil

Les CEIP sont également reconnus pour leurs *capacités d'expertise et de conseil* à la disposition des laboratoires pharmaceutiques et les différents acteurs du système de surveillance de la pharmacodépendance en France et en Europe, auprès des établissements de santé et du ministère chargé de la santé.

### 3.3. Travaux de recherche fondamentale et appliquée (6) (9)

Les CEIP réalisent des *travaux de recherche fondamentale et appliquée* en développant notamment de nouveaux outils d'évaluation de la pharmacodépendance.

#### Travaux de recherche fondamentale.

- Dès 2004, ont été menées des études expérimentales pré cliniques, sur rats et souris concernant le potentiel de dépendance et la toxicité de substances psychoactives.
- Parallèlement des études cliniques ont eu lieu chez des patients traités par opiacés (méthadone, buprénorphine), benzodiazépines et substances apparentées :
  - Etudes électroencéphalographiques du sommeil couplées à leur respiration.
  - Etude des récepteurs opioïdes : effets de l'association benzodiazépines-opiacés de substitution.
  - Etude des troubles du rythme cardiaque sous méthadone : recherche de facteurs associés à l'allongement de l'espace QT.
- Plusieurs études sont consacrées à la femme enceinte et au nouveau né :
  - détermination dans le lait maternel de concentrations de métabolites du THC.

- observation chez le nouveau né des effets de l'exposition in utero en fin de grossesse à des substances susceptibles d'engendrer des pharmacodépendances.
  - comparaison des effets des traitements de substitution chez la femme enceinte et chez le nouveau né.
- Recherche de stratégies pharmacologiques pour le traitement de la douleur chez les sujets pharmacodépendants aux opiacés.

#### Les travaux de recherche appliquée et répartition géographique.

- Des outils sont déjà existants, comme OPPIDUM, OSIAP, DRAMES, que nous détaillerons plus tardivement, et possèdent un domaine d'action bien spécifique. Néanmoins, les CEIP manifestent un souci constant de les moderniser et de les développer. Citons OSIAP en particulier, avec cette volonté d'extension européenne.
- Développement de nouveaux outils :
  - Nantes se charge de développer la collaboration avec les Caisses d'Assurance Maladie afin d'utiliser leurs bases de données pour l'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments.
  - Montpellier guide le développement d'un Index Géographique de Déviation d'Utilisation, dont l'intérêt principal est de pouvoir localiser des zones de dysfonctionnement étendues ou au contraire très précises. Cet outil est déjà en place pour le détournement du SKENAN®.
  - Marseille et son laboratoire de pharmacologie clinique, a mis au point un Indicateur de Poly Prescription, en collaboration avec l'Assurance Maladie, afin de quantifier la poly prescription et d'estimer les quantités obtenues par ce moyen. Il a déjà été utilisé pour l'enquête sur le SUBUTEX®.
  - Toujours à Marseille, au niveau du laboratoire de santé publique (centre correspondant du CEIP) a été créé depuis 2004, et testé, un dispositif intitulé Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire : OPEMA, dont le but est de collecter des informations régulières en provenance de la médecine ambulatoire, en complément de celles obtenues par OPPIDUM, notamment à propos des caractéristiques socio-démographiques des patients inclus, de leurs consommations (substances illicites ou médicaments psychotropes) et des pathologies somatiques associées. Les patients sont inclus anonymement. Le point de départ a été la constatation de la baisse des taux de primo consultation dans les centres spécialisés. L'étude de faisabilité a été réalisée à partir de quatre réseaux de médecins généralistes, sur Paris et



Marseille. Elle est destinée à être étendue sur tout le territoire français, la première enquête nationale a débuté en 2006. Le CEIP de Nancy est déjà doté de ce type de réseau de médecins, en parallèle avec celui participant à l'enquête OPPIDUM. Les informations sont directement saisies sur un formulaire HTML, par le médecin généraliste sur Internet, puis contrôlées et codées (codage ATC des médicaments) par les CEIP. Les praticiens participants reçoivent par retour d'information, des résultats par l'intermédiaire de leur coordonnateur.

— D'autres études sont en cours :

- recherche du rôle de l'ecstasy dans l'apparition d'un syndrome parkinsonien du sujet jeune ;
- étude de la pharmacocinétique du cannabis après absorption pulmonaire chez le volontaire sain ;
- mise au point d'un outil applicable à un détournement impliquant une faible proportion de sujets (le trihexyphénidyle et le clonazépam) ;
- recherche d'un outil qui permet d'évaluer l'efficacité des stratégies de prise en charge des toxicomanes à partir de données recueillies en temps réel au cours de consultations spécialisées ;
- réalisation d'un outil sous forme de questionnaire permettant d'évaluer facilement et de manière reproductible la pharmacodépendance ;
- évaluations de :
  - la prévalence et des facteurs de risque du « syndrome de popeye » chez les injecteurs de SUBUTEX® (prescrit dans le cadre d'une substitution) ;
  - du mésusage des médicaments antalgiques ;
  - de l'impact du plan de l'assurance Maladie sur la poly prescription de buprénorphine haut dosage ;
- réflexions sur le thème « conduite, médicament et simulation » et étude des risques liés à la conduite sous l'emprise de consommation de substances psychoactives.

## V. LES OUTILS DES CEIP. (5) (7) (9)

Les différents et principaux outils de recueil et d'évaluation des données concernant les cas constatés de pharmacodépendance et d'abus de substances vont permettre aux CEIP de finaliser leurs missions.

## **1. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible ou d'Abus et de Pharmacodépendance). (13)**

Il constitue le premier outil d'appréciation d'un détournement en vue d'une toxicomanie.

C'est un système de recueil alimenté par des réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants. Il permet d'identifier les médicaments psychoactifs détournés de leur utilisation thérapeutique, par exemple à des fins d'abus, de dépendance et de dopage. Ces médicaments sont identifiés à partir d'ordonnances suspectes, falsifiées ou volées, qui sont présentées en pharmacie d'officine.

Cet outil permet de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente, d'évaluer un taux de circulation et de répartition géographique de présentation d'ordonnances suspectes, d'alerter les autorités sanitaires sur leur usage détourné et d'évaluer l'impact des mesures de santé publique sur leur consommation.

Les modalités de l'enquête OSIAP ont été harmonisées en 2001 et l'enquête sollicite environ 8% des officines françaises. Leur taux de participation varie de 41 à 51% selon les années ; ainsi en 2005, le nombre de pharmacies ayant signalé au moins une OSIAP s'élève à 247.

Le recueil de ces ordonnances suspectes a lieu en continu avec recueil intensif au cours de deux périodes de 4 semaines en mai et novembre ; environ 500 ordonnances sont ainsi identifiées, ce qui permet d'estimer à 38000 le nombre d'ordonnances suspectes par année dans les officines.

Sur les données recueillies, les variables observées sont : les caractéristiques des sujets, les substances en cause, les critères de falsification. Il existe un suivi des médicaments identifiés d'année en année.

Localement, les données recueillies sont faibles, l'intérêt de l'outil réside dans la couverture nationale. L'ensemble des données est centralisé sur le CEIP de Toulouse qui se voit confier la tâche d'un projet d'extension Européen.

En 2005, 415 ordonnances falsifiées ont ainsi été recueillies permettant de citer 653 médicaments, correspondant à 271 spécialités différentes. Parmi ces ordonnances, seulement 30 % sont sécurisées. Ce sont majoritairement des ordonnances simples, mais quelques ordonnances bizones et hospitalières ont pu être signalées.

Les critères de suspicion de ces ordonnances les plus fréquents sont la modification et le rajout (on peut trouver également : une écriture différente, posologie non conforme, fausse ordonnance ou ordonnance volée, faute d'orthographe, chevauchement). Les vraies fausses ordonnances et les ordonnances volées augmentent depuis 2002 (14).

Une analyse commune des OSIAP de 2001 à 2004 permet de déterminer des profils d'« ordonnances suspectes » :

- les vols, falsifications ou prescriptions anormales sont associées à : des ordonnances sécurisées, aux hommes de plus de 45ans, aux zones urbaines, et aux substances telles que le flunitrazépam, la buprénorphine et le sulfate de morphine.
- les modifications apportées sur l'ordonnance sont associées aux ordonnances non sécurisées, aux femmes de plus de 60ans, aux zones rurales et aux villes, pour les médicaments suivants : hormones thyroïdiennes, certains antidépresseurs (paroxétine), et certains antalgiques (paracétamol et dextropropoxyphène) ou anti- inflammatoires (diclofénac).

En 2004, dans 50,1% des cas, les classes médicamenteuses faisant suspecter l'ordonnance sont des médicaments du système nerveux central, puis ceux du système cardio-vasculaire (8,9%) et des voies digestives et du métabolisme (8,6%). En 2005, on constate une nette augmentation des médicaments actifs sur le système nerveux dans les ordonnances suspectes, la proportion passe de 50,1% à 59,2%.

#### Produits présents sur les ordonnances falsifiées

Médicaments du SNC	2004	2005
Anxiolytiques	20,9%	28,9%
Analgésique opioïdes	9,7%	13,2%
Hypnotiques-sédatifs	23,6%	22,4%
Médicaments de substitution aux opiacés	7,1%	11,5%
Autres analgésiques et antipyrétiques	7,3%	7,3%
Antidépresseurs	5,6%	6,5%
<b>Total</b>	<b>50,1%</b>	<b>59,2%</b>

Les dix premiers principes actifs sont dans l'ordre décroissant de leur fréquence de citation :

- le zolpidem et ses génériques qui arrivent en tête (18,2% des citations contre 10,4% en 2004) ;
- devant la buprénorphine ou SUBUTEX® (10,7% des citations contre 6% en 2004) ;
- le bromazépam ;
- le flunitrazépam (qui ne baisse plus, 30% en 1999, 5% en 2004 pour 7,3% en 2005) ;
- l'association paracétamol codéine ;
- l'alprazolam ;
- la morphine ;
- la zopiclone ;
- le chlorazépate dipotassique ;
- et le lorazépam (TEMESTA®).

Il existe une tendance récente à l'augmentation pour le clonazépam RIVOTRIL® et le méthylphénidate RITALINE®, et les spécialités à base de tramadol (CONTRAMAL®, IXPRI® et génériques), le MEDIATOR® et l'EQUANIL®. Quand à la tianeptine STABLON®, le chlorazépate dipotassique TRANXENE®, les médicaments à base de morphine et les associations paracétamol-codéine, ils tendent à se stabiliser dans ce mode d'utilisation (15).

## **2. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (5) (7) (9).**

Ce deuxième outil fournit un marqueur d'usage abusif de produits psychoactifs, l'objectif final étant de créer une banque de données de pharmacodépendance comparatives d'une année sur l'autre. Seuls deux autres pays disposent d'un tel outil : les Etats-Unis et l'Allemagne.

Il s'agit d'une enquête transversale, multicentrique, reproduite chaque année depuis 1995 ,dans des conditions superposables d'une année sur l'autre. Elle a débuté dès 1988 dans la région de Marseille.

Par l'intermédiaire d'un questionnaire standard, des entretiens sont réalisés du 1<sup>er</sup> au 31 octobre auprès de sujets consommateurs de produits dans la semaine qui s'est écoulée avant l'entretien.

Ce questionnaire est adressé à des sujets pharmacodépendants et/ou abusant de substances psychoactives et/ou sous traitement de substitution fréquentant différentes structures de soins qui peuvent être des centres spécialisés de soins aux toxicomanes, des services d'urgence, des centres de détention, des cabinets de médecins de ville...

Le questionnaire est composé de deux parties : une fiche « patient » et autant de fiches « produits » que de substances consommées lors de la semaine précédant l'entretien ; il est anonyme.

Les données sont centralisées sur l'un des centres correspondants du CEIP de Marseille : le laboratoire de pharmacologie clinique.

Cet outil permet d'évaluer et quantifier les produits consommés et de surveiller l'évolution de leur consommation au cours des années, d'établir le profil des consommateurs.

Selon les résultats obtenus, les autorités sanitaires sont alertées de l'utilisation de nouveaux produits, de l'existence de nouvelles voies d'administration, ou encore d'associations de produits potentiellement dangereuses. Il s'agit d'un véritable outil de santé publique, permettant une prévention, alertant sur les substances et les situations à risque.

En 2005, 3760 fiches « patients » et 7514 fiches « produits » ont été collectées par 106 centres d'enquêtes. Les patients sont tous polyconsommateurs, et le nombre moyen de produit consommé par personne apparaît d'emblée de 2,1.

Depuis 2004, il existe une faible reprise du mode de consommation par voie intraveineuse.

74% des sujets dépendants aux opiacés sont sous traitement de substitution : 53% sous méthadone contre 46% sous buprénorphine haut dosage. Le méthylphénidate (RITALINE®) est utilisé pour des essais de substitution à la cocaïne ; il apparaît dans le signalement des produits de l'année 2004.

Parmi les médicaments les plus cités, le clonazépam (RIVOTRIL®) arrive en deuxième position, et le recul du flunitrazépam (ROHYPNOL®) à la 9<sup>ème</sup> position et du chlorazépate dipotassique (TRANXENE®) à la 6<sup>ème</sup> position est confirmé.

De nouveaux médicaments sont cités : l'aripiprazole (ABILIFY®) et l'escitalopram (SEROPLEX®).

L'héroïne reste toujours le premier produit à entraîner une dépendance dans 70% des cas, sa consommation est en hausse : 16,9% (contre 12,8% en 2004). Il en est de même

pour la cocaïne dont la consommation continue d'augmenter : 12,8% (contre 10,9% en 2004).

### **3. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances). (5) (7) (9)**

Ce troisième outil constitue une troisième banque de données. Il permet de mieux identifier les causes de décès en relation avec l'usage de substances ou médicaments utilisés de manière détournée ayant fait l'objet d'abus et/ou de dépendance, et d'évaluer leur dangerosité.

La mortalité liée à l'usage de drogues couvre les décès (12) :

- par surdose lorsque le décès fait l'objet d'une procédure judiciaire (OCRTIS) ;
- par pharmacodépendance (ensemble des décès pour lesquels le certificat de décès mentionne une pharmacodépendance : INSERM) ;
- avec présence de psychotropes dans les analyses toxicologiques sanguines (DRAMES) ;
- liés au SIDA chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Certains décès ne sont cependant pas pris en compte par DRAMES, car non déclarés par les autorités judiciaires ou déclarés ne faisant pas l'objet d'analyses toxicologiques ; il peut également s'agir de décès survenant à l'hôpital, qui ne sont ni déclarés aux autorités judiciaires, ni aux autorités sanitaires.

DRAMES n'enregistre pas l'ensemble des décès liés à l'usage des drogues : d'une part parce que la toxicomanie n'est pas toujours mentionnée sur le certificat médical, et d'autre part, parce que les décès par surdose peuvent être considérés comme morts suspects et donc classés comme cause inconnue. Il faut donc utiliser d'autres sources et collaborer avec l'OCRTIS (Office central pour la Répression du Trafic des Stupéfiants : services de police et de gendarmerie). Cependant de son côté, l'OCRTIS ne couvre que les décès portés à la connaissance des services de police ou de gendarmerie et ne comptabilise pas les décès par surdose des ressortissants français à l'étranger ni les décès intervenus en milieu hospitalier.

Les CEIP en collaboration avec les laboratoires d'analyses toxicologiques, l'OCRTIS, effectuent des dosages sanguins post-mortem chez les toxicomanes, à la recherche de causes exactes de la mort (identification des substances impliquées). Les cas peuvent aussi être recueillis dans les services hospitaliers ou les instituts médico-légaux.

Cette activité de surveillance des cas de décès existe au CEIP de Nancy depuis 1992.

Les médecins de ville et pharmaciens d'officine peuvent fournir des informations par l'intermédiaire des familles.

En 2005, 69 cas de décès ont été recueillis (contre 564 en 1994, et 89 en 2004). Dans la majorité des décès, sont retrouvées l'héroïne et la cocaïne. Les poly intoxications et les associations à des psychotropes licites sont très fréquentes.

Les analyses toxicologiques rapportent des associations au THC dans 40% des cas, à l'alcool dans 47% des cas et aux médicaments dans 60% des cas. Les associations médicamenteuses principalement en cause sont les benzodiazépines 91%, leurs apparentées 88%, le méprobamate 12%, les neuroleptiques 24%, les antidépresseurs 13% et les antalgiques (tramadol, dextropropoxyphène et paracétamol) 15%. Les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés sont impliqués dans 20% des décès (contre 40% en 2004).

Le nombre de cas répertorié chaque année est en baisse constante depuis 1996, confirmant les données exprimées dans le rapport sur les indicateurs et les tendances récentes sur le plan national. Cette tendance à la baisse pourrait être due à la conjonction de la diffusion des traitements de substitution et des trithérapies antivirales, à l'existence de structures et dispositifs visant à la réduction des risques, à la modification des produits consommés et de leurs modalités de consommations parmi les usagers.

Des améliorations de l'outil DRAMES, consisteraient à augmenter le nombre de laboratoires responsables des prélèvements, de façon à couvrir l'ensemble du territoire national, et à privilégier la collaboration avec les services de police. L'Afssaps précise que sept laboratoires d'analyses ont participé à ces recueils jusqu'en 2002, et qu'en 2003, ont été intégrés cinq laboratoires de la police scientifique, de l'institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale et trois laboratoires hospitaliers (Angers, Grenoble et Montpellier).

La gestion de l'outil DRAMES au niveau national est réalisée par le CEIP de Marseille.

#### **4. NOTS (Notifications spontanées)**

Le système de recueil des notifications spontanées par les professionnels de santé des cas de pharmacodépendance ou d'abus est l'outil le plus classique ; il permet :

- la surveillance de l'évolution ou de l'émergence de la consommation de substances psychoactives, médicamenteuses ou non ;
- l'évaluation du profil des consommateurs ;
- l'évaluation des modes de consommation ;
- l'alerte des autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, l'apparition de nouvelles voies d'administration, l'apparition d'associations potentiellement dangereuses.

Le relevé des informations se fait en continu et a pour objectif de détecter des signaux émergents. Ils sont réalisés par les CAP/TV, les services d'urgence, l'Assurance Maladie, l'Ordre des pharmaciens, les centres régionaux de pharmacovigilance, les centres de soins spécialisés aux toxicomanes...

Les notifications spontanées sont utilisées localement par les CEIP, pour leurs enquêtes, mais il n'y a pas de centralisation de l'information. Le mode de déclaration des cas reste aléatoire, tous les cas ne sont pas déclarés et certains peuvent être déclarés par deux notificateurs différents. Dans un but évident d'amélioration du recueil, il devrait rapidement être doté d'une application informatique qui aidera à son exploitation.

#### **5. PARTICIPATION DES CEIP A SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) (16).**

Ce système de surveillance, opérationnel depuis 1999, est piloté par l'OFDT. Il produit des informations sur les drogues de synthèse (forme, composition, dosage) circulant en France, les usagers de ces produits et sur les contextes d'usage.

Cette base de données, vise à identifier, par le biais d'analyses toxicologiques, les nouvelles tendances (suivi épidémiologique) et les nouveaux produits mis sur le marché. Elle contient la description physique et la composition chimique des échantillons collectés, la teneur en principe actif et produits excipients. Son originalité consiste également en la diffusion d'informations dites de contexte : type d'évènement où l'on peut côtoyer ces substances, profil des consommateurs, appellation(s) et prix des produits...

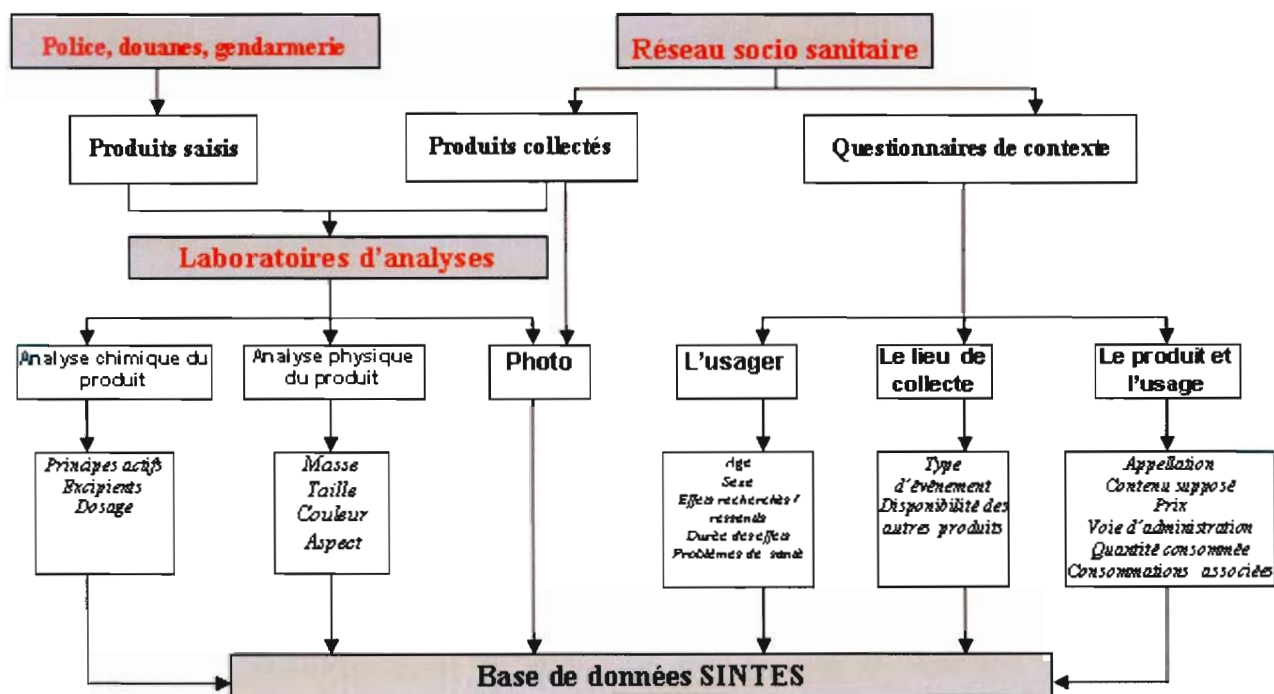


La collecte des échantillons de drogue, est réalisée par les partenaires socio sanitaires des CEIP, le plus souvent, au cours d'évènements festifs (rave party, concerts, soirées privées) et lors de saisies des services de répression (police, douanes, gendarmerie).

Les analyses sont soumises aux laboratoires des CEIP (Caen, Marseille, Paris), ou des services de police et des douanes.

Le système SINTES est l'un des composants du dispositif TREND (dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Ce dernier vise à fournir aux décideurs, professionnels et usagers, des éléments de connaissance sur les usages et usagers de drogues illicites ainsi que sur les phénomènes émergents qui leur sont liés. Ainsi, la mise à disposition de ces éléments de connaissance, doit permettre aux différents acteurs investis dans le champ de la toxicomanie, d'élaborer des réponses, tant au niveau de la décision publique, qu'au niveau des activités professionnelle des uns ou des autres ou qu'au niveau du comportement individuel. Ceci favoriserait une meilleure protection des usagers et de la population en général.

Schéma n°2 : Fonctionnement du dispositif SINTES



A propos des produits :

De 1999 à mi-2004, plus de 9000 échantillons de produits ont ainsi été répertoriés.

Les formes comprimés sont recensées dans plus de  $\frac{3}{4}$  des cas. Viennent ensuite les poudres (15%), les gélules (7%), les buvards (2%), les liquides (2%) et autres formes (2%) avec cailloux, pâtes, graines, champignons, résines...

Près de 87% des comprimés contiennent de la MDMA, molécule de l'ecstasy et 93% au moins un amphétaminique (amphétamine, MDEA, MDA). Il n'est pas rare d'y trouver de la caféine ou des substances médicamenteuses (de type bétaméthasone, chloroquine, benzodiazépine, venlafaxine). Avec les années, le dosage en MDMA des comprimés diminue et fluctue énormément d'un comprimé à l'autre. De plus, de nombreux logos sont répertoriés.

La voie d'administration choisie par les usagers de comprimés ou de gélules est quasi exclusivement la voie orale. En revanche, pour les poudres on déclare 68% de « sniffeurs », 20% « d'avaleurs » et 3% « d'injecteurs ».

A ce même propos, le Centre Antipoison de Nancy, centre correspondant du CEIP Nord-Est, dispose depuis 1970 d'un dispositif d'identification des formes orales solides médicamenteuses qui permet une identification préliminaire rapide de tout médicament retrouvé hors de son emballage d'origine. Dans la majorité des cas, les demandes d'identification qu'il reçoit sont consécutives à des saisies en milieu festif, mais aussi lors de garde à vue de toxicomanes, d'intoxications médicamenteuses volontaire ou suspectes.... Il représente alors un outil original et performant mis à disposition de la mise en évidence de détournements d'usage. Par exemple, il facilite le repérage de comprimés qui sont vendus pour de l'ecstasy tels : CELESTENE®, CELECTOL®, BURINEX®, ANTADYS®, NIVAQUINE®, LEPTICUR®, XANAX®, EFFEXOR®, RISPERDAL® et même SMINT (bonbon avec logo Superman !) (17) (18).

Les CEIP sont ainsi chargés de mettre en évidence de nouveaux produits ou des produits à concentrations particulièrement élevées circulant dans ces milieux et, d'organiser l'alerte sanitaire avec le Ministère de la Santé et des Solidarités.

## **6. L'enquête soumission chimique (19) (20).**

Cette enquête s'avère considérée comme un véritable outil des CEIP.

La soumission chimique est définie comme « l'administration de substances psychoactives, à l'insu de la victime, à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vol) ».

Il existe des variantes : parfois, l'administration de substances psychoactives est réalisée sous la menace ou volontairement, mais à des d'autres fins (thérapeutiques ou récréatives...).

- pour certaines victimes, l'ingestion de la substance est réalisée sous la menace ;
- pour d'autres, cette consommation est volontaire, que la substance soit prescrite médicalement ou non ;
- chez d'autres encore, seules les substances non médicamenteuses sont consommées volontairement et détectées.

Une réflexion sur l'usage criminel des substances psychoactives a été entreprise en 1997 par l'Agence du Médicament et la DGS. Dès 2001, c'est la MILDT, en accord avec l'Afssaps, la DGS, le Ministère de la justice, les services de police et gendarmerie, qui coordonne un plan d'action. L'Afssaps a participé à la rédaction de la circulaire DGS/DHOS n°2002/626 du 24 décembre 2002, relative à la prise en charge dans les services d'urgence, des personnes victimes de l'administration de produits psychoactifs à leur insu. En 2003, une enquête prospective a été mise en place par l'Afssaps, afin d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique en France. Cette enquête a pour objectif d'identifier les substances en cause, de définir les contextes d'agression et le mode opératoire des agresseurs, et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

C'est le réseau des CEIP, en collaboration avec les services hospitaliers (urgences médicales et médico-judiciaires), les laboratoires d'analyses toxicologiques, les CRPV et les CAP qui sont chargés du recueil et de l'évaluation des cas. Le CEIP de Paris a été et reste responsable de cette enquête.

Ainsi, entre juillet 2003 et mars 2005, 258 cas de soumission chimique ont été signalés, dont 119 peuvent être considérés comme des cas avérés de soumission chimique (les autres cas concernent des personnes ayant consommé des substances psychoactives volontairement ou sous la menace).

Les victimes sont le plus souvent des femmes (60% des cas) d'âge moyen 31,5 ans ou des mineurs qui subissent une agression sexuelle, associée ou non à un vol.

A l'inverse, les hommes sont victimes de vol avec ou sans agression physique. Les faits surviennent souvent au domicile de la victime ou de l'agresseur ou dans un lieu festif.

Les agressions sont pour la moitié, de nature sexuelle et pour un quart, il s'agit de vol.

Les substances majoritairement utilisées sont ajoutées à des boissons alcoolisées ou non ; Ce sont des anxiolytiques ou des hypnotiques, notamment des benzodiazépines (clonazépam, bromazépam et oxazépam), les anesthésiques (GHB) sont peu utilisés. On retient l'utilisation d'antihistaminiques H1 (doxylamine et hydroxyzine). Les analyses confirment l'absorption concomitante et volontaire de cannabis (36%) ou d'alcool (49%) fréquente. La consommation volontaire d'alcool et de cannabis, plus fréquente chez les jeunes, accentue les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par l'agresseur.

Les symptômes les plus souvent décrits, en rapport avec les substances consommées ou secondaires à l'agression sont : une perte de mémoire, des troubles de la vigilance, des lésions traumatiques et des troubles visuels.

Dans certains cas, des produits non dénués de risques ont été utilisés : le chloroforme, le glyclazide et le gasoil.

Cette enquête a été reconduite en 2006. L'Afssaps a établi une liste de laboratoires de référence, qui devront disposer d'un minimum de matériel afin de réaliser les analyses toxicologiques les plus fiables possibles, et d'améliorer encore ces recueils et évaluation.

## **7. L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) (9) (21) (22).**

Les modifications des règles de prescription des médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants (suppression du carnet à souches, mise en place des ordonnances sécurisées), intervenue en octobre 1999, avaient pour but de faciliter la prise en charge et le traitement de la douleur en France. Le réseau des CEIP, à la demande de l'unité des stupéfiants et psychotropes de l'Afssaps, réalise une première enquête en mai 2001, reconduite tous les ans, auprès des pharmaciens d'officine.

Cette enquête annuelle, transversale, est coordonnée par le CEIP de Bordeaux.

Ses objectifs sont de recueillir les opinions des pharmaciens sur les antalgiques stupéfiants et la douleur, de décrire la population traitée par ce type de médicaments et leurs modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription et enfin, de comparer les données recueillies d'année en année. Elle permet aussi, apprécier la conformité des ordonnances dites « sécurisées » et indirectement l'efficacité de la prise en charge de la douleur.

L'enquête de 2005, se déroulait sur une semaine, auprès d'un échantillon des 500 pharmacies tiré au sort. Elle comprenait une fiche spécifique et anonyme, à remplir

pour chaque ordonnance comprenant un antalgique stupéfiant et un questionnaire destiné au pharmacien. 26,8% des pharmacies ont participé à l'étude et 242 ordonnances ont été notifiées.

Pour la semaine, chaque pharmacie a délivré à 1,81 sujet, un antalgique stupéfiant en moyenne (contre 1,46 en 2001).

Dans 61,5% des cas, ce sont des femmes dont l'âge moyen est 62,2 ans.

Ces ordonnances sont prescrites dans 81% des cas par le médecin généraliste.

La conformité des prescriptions s'améliore depuis 2000,

- mais 3,3% des ordonnances restent non sécurisées,
- dans 17,6% des cas le carré de sécurité reste vide,
- dans 12,6% des cas les posologies ne sont pas rédigées en toutes lettres,
- et surtout dans 40,6% des cas, l'espace entre la dernière ligne de prescription et la signature est trop important : le risque de falsification est important.

Dans 84,5% des cas, la douleur est calmée par la prescription.

La durée du traitement est supérieure à un an dans plus d'un tiers des cas, elle est supérieure à six mois dans 57% des cas.

Quelques prescriptions sont étonnantes, susceptibles de refléter un abus, comme des durées de traitement supérieures à dix ans, pour les indications rhumatologiques ou neurologiques.

Dans 44,7% des cas, il s'agit d'indications cancérologiques, dans 24,1% des cas rhumatismales, dans 10% neurologiques et dans 21,2% des cas d'indications diverses. Ces résultats sont superposables à ceux des années précédentes.

Entre 2004 et 2005 le pourcentage de nouveaux traitements par antalgique stupéfiant est en hausse. Cependant on note que la part des indications cancérologiques a fortement diminué : 44,7% en 2005 contre 64% en 2004, aux dépens de la part des dénommées « autres indications » 22% en 2005 contre 6% en 2004.

Les antalgiques stupéfiants les plus prescrits sont le sulfate de morphine (SKENAN®), le fentanyl en patch (DUROGESIC®), la morphine (ACTISKENAN®) et la morphine injectable.

Globalement, il est possible de considérer que la prise en charge de la douleur s'est nettement améliorée.

Actuellement, l'Afssaps et la DGS réfléchissent sur la possibilité d'un suivi de l'ensemble des traitements prescrits mensuellement par région et par prescripteur.

## 8. Les autres enquêtes réalisées par les CEIP (7) (9).

Le comité technique des CEIP, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes et l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes ont examiné des dossiers portant sur des spécialités pharmaceutiques comportant des substances psychoactives, mais aussi sur des produits divers consommés à des fins récréatives. Les CEIP participent à de nombreuses enquêtes évaluant le potentiel d'abus et de dépendance des produits et l'ensemble des outils précités y trouve un rôle.

22 enquêtes portant sur des spécialités pharmaceutiques ont été menées en 2004, dont :

- Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance pour les molécules suivantes XYREM (GHB), ACUPAN® (néfopam), TERCIAN® (cyamémazine), STABLON® (tianeptine), zolpidem, zopiclone, spécialités à base de paracétamol associé à la codéine, oripavine.
- Evaluation du rapport bénéfice/risque pour le TRANXENE® 50mg (chlorazépate dipotassique).
- Examen et enquête, respect des conditions de prescription et de délivrance pour le TRANXENE® 20mg et le SUBUTEX® (buprénorphine).
- Enquête sur l'usage détourné du RIVOTRIL® (clonazépam), les antihistaminiques H1 et la méthadone, de l'ARTANE® (trihéxyphénidyle) en région PACA et Ile de France...

En 2005, ce sont 31 enquêtes, dont :

- 13 enquêtes sur l'évaluation simple du potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques, ou dans le cadre de l'évaluation de demandes d'AMM, ou dans le cadre de la révision de leurs conditions de prescription et délivrance, ou d'une plante (l'iboga), ou de précurseurs chimiques...
- 4 enquêtes sur de nouvelles drogues de synthèse ;
- Des enquêtes sur : le rôle des logos des médicaments vendus pour de l'ecstasy, les traitements à base de nicotine dans la dépendance tabagique, la consommation des psychotropes et sur l'impact de la sensibilisation des acteurs de santé sur cette consommation ;
- Réactualisation des données sur la buprénorphine haut dosage suite à la proposition de classement comme stupéfiant ;
- Enquête avec l'Assurance Maladie sur l'évolution de la polyprescription de la buprénorphine haute dose dans les Bouches du Rhône...

Pour information, précisons aussi le **nombre de données assemblées** efficacement par l'ensemble des partenaires des CEIP :

### Données obtenues par les CEIP

		2003	2004	2005
NotS	Nb de notifications	1924	1688	1830
OSIAP	Nb d'ordonnances collectées	738	517	490
OPPIDUM	Nb de fiches patients	3299	3470	3760
Décès	Nb de décès	108	181	97
SINTES	Nb d'échantillons analysés	925	894	577
Soumission Chimique	Nb de cas	61	165	218
ASOS	Nombre d'ordonnances	302	229	242

En voici quelques résultats :

Concernant OPPIDUM, la participation des centres au recueil des cas s'élève d'année en année.

Suite à l'enquête de Soumission Chimique, l'Afssaps a désigné un groupe de travail chargé d'élaborer des recommandations galéniques visant à limiter l'usage criminel pour les médicaments les plus en cause.

### 9. Sur quoi débouchent les travaux des CEIP ?

L'ensemble des travaux effectués débouche sur des arrêtés, des avis, des décrets... donc sur un certain nombre de mesures réglementaires au niveau national, européen ou international. Les instances de référence sont l'Afssaps et la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes.

Les CEIP travaillent en parallèle avec de nombreuses instances : à propos des médicaments ils sont sollicités par les Commissions d'AMM et de Transparence de l'Afssaps, également par l'EMA.

## Citons quelques travaux les plus récents (7) (9)

### -- *des arrêtés :*

- l'arrêté du 24 février 2004, paru au JO du 21 mars 2004, qui autorise la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle de la variété de cannabis Sativa L.
- l'arrêté du 18 août 2004, paru au JO du 15 septembre 2004, qui entre autre, classe l'amineptine sur l'annexe III de la liste des substances classées comme stupéfiants...
- l'arrêté du 25 mars 2005, relatif aux substances dopantes et aux procédés de dopage interdits.

### -- *des avis de la CNSP (Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes)*

Auprès de l'Afssaps ou de la Direction Générale de la Santé:

- # En mai 2004, il est nécessaire de modifier le RCP des spécialités à base de zolpidem et zopiclone en y rajoutant le risque de pharmacodépendance ;
- # Avis défavorable à une AMM d'une forme effervescente de zolpidem ou d'une forme liquide de GHB en raison d'un risque d'utilisation à des fins criminelles ;
- # Avis sur la mise en application de la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie : la commission se prononce sur la liste des spécialités susceptibles d'être détournées, pour lesquelles la prise en charge par l'assurance maladie sera soumise à un protocole thérapeutique bien spécifique entre le médecin et son patient ainsi qu'à l'obligation d'inscrire sur chaque prescription le nom du pharmacien choisi.
- # Avis concernant une demande d'AMM pour une forme à libération prolongée de zolpidem, d'un générique du SUBUTEX, d'une gélule de méthadone,
- # Avis sur le maintien ou non à l'hôpital de trimébutine injectable et du tramadol injectable, et sur l'étiquetage des injectables de morphine et autres stupéfiants...
- # En octobre 2005, avis favorable à l'inscription de la buprénorphine haut dosage, sur la liste des stupéfiants. Suite à un état des lieux, fourni par les CEIP, les services répressifs, l'assurance maladie et l'OFDT, il est signalé que cette molécule est à l'origine d'un trafic important, d'usage détourné et abusif conduisant à une morbidité alarmante, d'autant plus qu'elle est utilisée chez une personne dépendante, non suivie par un



protocole de soins adapté. Ce changement de statut permettra de limiter le trafic et les problèmes de santé publique.

-- des décrets :

~ du 5 mai 1999~ (23) modifie le code de la santé publique et rend obligatoire, pour la première fois, l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur d'un médicament ou d'un produit, dès lors que sa consommation est susceptible d'altérer la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Ce pictogramme a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc, renfermant une voiture noire. Depuis octobre 2005, l'Afssaps (24) et le CEIP de Bordeaux signalent qu'une nouvelle classification repose sur une gradation du risque en trois niveaux, donc trois pictogrammes de couleurs différentes.

Parcours du flunitrazépam (ROHYPNOL®) : le flunitrazépam par ses propriétés toxicologiques a marqué l'histoire des détournements d'usage, nous illustrerons le rôle des CEIP dans le dispositif de lutte contre les pharmacodépendances et découvrirons les mesures prises, découlant des méfaits encourus par les usagers.

Depuis la mise en circulation de la forme 2mg en 1973 (forme 1mg en 1984), l'ensemble de ces mesures à l'encontre de cet hypnotique ont été prises et appliquées par des décrets et arrêtés.

En octobre 1991, la prescription des hypnotiques et anxiolytiques, donc du flunitrazépam est réglementée : faisant partie des hypnotiques, sa durée de prescription ne doit pas excéder à cette date, quatre semaines.

En 1996, la forme flunitrazépam 2 mg se voit privée de son AMM et les indications de la forme 1 mg sont restreintes « aux troubles sévères du sommeil ».

C'est en 1998 qu'intervient une modification dans la formulation du médicament : il se présente sous forme d'un comprimé bleu, par souci de contrer son utilisation à but malveillant, voire même parfois criminel.

Puis en 1999, les autorités procèdent à la radiation des boîtes de 20 comprimés au profit de nouveaux conditionnements de 7 ou 14 comprimés.

Ces mesures ont permis une diminution de 40% de la consommation de flunitrazépam 1mg entre 1997 et 1999. Cependant il reste jusqu'en 2001 le médicament le plus détourné par les toxicomanes et se trouve souvent impliqué dans des surdoses, en particulier associé à des produits de substitution.

La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes propose d'appliquer à cette spécialité, en février 2001, une partie de la législation des stupéfiants et la reconnaît en temps que tel. Depuis lors, sa prescription se fait en toutes lettres, sur

ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 14 jours, avec délivrance fractionnée de 7 jours.

Depuis lors, une surveillance de l'évaluation de la consommation de ce produit est effectuée par les différents outils des CEIP. Rapidement dès l'été 2001, les habitudes de consommations sont modifiées, mais en fin d'année, sa présence interpelle. A partir de 2002 seulement s'amorce une baisse des notifications de pharmacodépendance, des ordonnances falsifiées et de la consommation (de 4% selon OPPIDUM). De plus, les chiffres de vente ont chuté de 75% entre 2000 et 2001, puis de 35% de 2001 à 2002.

La CPAM de Vendée remarque que les modifications de prescription entraînent un glissement des prescriptions-consommations vers d'autres hypnotiques (plus de TRANXENE® 5 et 10mg, de SERESTA® 50mg, d'EFFEXOR® et d'EUPHYTOSE®).

A l'heure actuelle, STILNOX®, SUBUTEX® et RIVOTRIL® ont pris la tête des détournements sur le territoire français. (25) (26) (27)

D'un registre différent, un nouveau décret met en cause quelques acquisitions concernant les stupéfiants, la pharmacodépendance et les CEIP :

~ n° 2007-157 du 5 février 2007, paru au Journal Officiel le 7 février 2007~

C'est un décret relatif aux substances vénéneuses, modifiant le code de la Santé Publique, qui a pour origine la politique de lutte contre la douleur initiée en 1995, avec comme objectif une accessibilité plus grande aux médicaments concernés, soit essentiellement aux stupéfiants.

Ce décret maintient un équilibre entre le souci de simplifier les obligations de suivi de ces médicaments et la nécessité de tenir compte des obligations de traçabilité et de sécurité prévues dans les conventions internationales de l'ONU. Il vise à clarifier, simplifier et moderniser les procédures de suivi et de contrôle des stupéfiants, médicaments soumis à prescription obligatoire.

Parmi les différents points modifiés :

- On peut noter pour le pharmacien d'officine,
  - . l'ordonnancier unique pour les listes I, II et stupéfiants
  - . la suppression du carnet à souche pour la commande des stupéfiants au grossiste ou au fabricant... la simplification de la procédure de destruction des stupéfiants périmés ou retournés lors d'une fermeture définitive d'officine ;
  - . la simplification, l'informatisation et la réduction du nombre des registres (enregistrement des mouvements de stupéfiants)
- En ce qui concerne les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants,

- . la possibilité d'appliquer une durée de prescription très courte(et non plus seulement de 7, 14 ou 28 jours).
  - . la mention obligatoire de la durée du traitement correspondant à chaque fraction par le médecin
  - . l'augmentation du délai de présentation de l'ordonnance pour délivrance qui passe à trois jours et non plus 24 heures
  - . la mention sur l'ordonnance des quantités délivrées en unités de prise
  - . la simplification de la procédure de délivrance des médicaments de liste I ou II, l'inscription du nom d'ordre, du nom et de l'adresse du pharmacien n'étant plus nécessaire. Cette obligation est cependant maintenue pour les stupéfiants.
- Pour ce qui est des établissements de santé :
    - . l'autorisation de détention de stupéfiants n'est plus nécessaire
    - . commandes facilitées auprès des grossistes ou fabricants par suppression du carnet à souche
    - . les industriels se doivent de déclarer mensuellement à l'Afssaps, les quantités de stupéfiants vendues
  - Enfin pour la pharmacodépendance et les CEIP :
    - . la définition de la déclaration de cas de pharmacodépendance grave ou d'abus graves a été harmonisée avec la définition des effets indésirables graves en pharmacovigilance.
    - . il devient possible à un pharmacien, formé à la pharmacologie ou la toxicologie clinique, d'être responsable d'un CEIP.
    - . décision de modalités de fonctionnement d'un système informatique commun à tous les CEIP avec création d'une banque nationale de cas de pharmacodépendance et d'abus. (28) (29)

### Un rôle au niveau Européen,

Les CEIP ont transmis les données dont ils disposaient sur les problèmes engendrés par la consommation des précurseurs de GHB, à la Commission Européenne.

L'Afssaps et les CEIP ont fournis au Comité d'Experts de la Pharmacodépendance de l'OMS des informations et rapports sur de nombreuses substances. Ainsi, des mesures de contrôle pourront être adoptées en concertation avec la Commission des Stupéfiants de Vienne.

Les CEIP pourraient être pris très prochainement comme modèle européen, OSIAP teste d'ailleurs son entrée dans l'Europe. L'apport des connaissances et d'informations sur la pharmacodépendance dont ils sont responsables, tant en

matière de santé publique qu'en matière de recherche, est considérable au moment même où l'Europe prône un renforcement des pratiques et des collaborations dans le plan d'action sur les drogues.



**DEUXIEME PARTIE**

---

**ÉTUDE DES COMPORTEMENTS DE  
CONSOMMATION DE SUBSTANCES  
PSYCHOACTIVES ET DE LEURS  
DÉPENDANCES**



## **I- INTRODUCTION**

## **II- EPISTEMOLOGIE ou EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE**

« termes les plus usités ».

1. Drogue(s).
2. Substances psychoactives.
3. La toxicomanie.
4. La dépendance.
5. La pharmacodépendance.
6. L'addiction.

## **III- LES DIFFERENTS COMPORTEMENTS DE CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES**

1. Rôle des classifications internationales.
2. Les 3 grands types de comportement de consommation.
  - 2.1. Usage simple
  - 2.2. Usage nocif ou abus
  - 2.3. Dépendance
3. **Addiction**
  - 3.1. Etymologie et historique
  - 3.2. Dans les classifications internationales
  - 3.3 Selon Goodman
  - 3.4. Mesure de l'addiction
4. **Polyconsommation**
  - 4.1. Quel est le profil des consommateurs ?
  - 4.2. Quels sont les types d'associations ?
  - 4.3 Quels sont les risques ?
  - 4.4 La mortalité
5. **Intoxication médicamenteuse**
  - 5.1. IMV les plus fréquentes
  - 5.2. Psychotropes dans les IMV
  - 5.3. Morbidité, décès

## **IV- LA DEPENDANCE : approche neurobiologique et facteurs favorisants**

1. Neurobiologie de la dépendance.
  - 1.1. Généralités
  - 1.2. Action des substances psychoactives au niveau cellulaire.
    - a) en situation normale



- b) en cas d'utilisation de substances psychoactives
- 1.3. Structures cibles spécifiques du cerveau, sensibles à l'action des substances psychoactives
  - Systeme limbique
  - Systeme de récompense
- 1.4. Mécanismes de la dépendance
  - Renforcements positifs et négatifs
  - Conditionnement et mémorisation
  - Installation de la dépendance
  - Conclusion
- 2. **Les facteurs favorisant la dépendance.**
  - 2.1. Facteurs liés à l'individu, facteurs génétique
  - 2.2. Facteurs liés au produit
  - 2.3. Facteurs liés à l'environnement
  - 2.4. Intrication des trois facteurs
  - 2.5. En résumé
- 3. **Spécificité de la dépendance aux médicaments.**
  - 3.1. Généralités, toxicomanies médicamenteuses
  - 3.2 La « dépendance » et le « médicament » vus par le consommateur.

## I- INTRODUCTION (30) (31)

Il est *nécessaire*, afin de rendre compte des comportements de consommation des substances psychoactives, pour les instances scientifiques, *d'adopter une terminologie précise*, fondée sur des critères clairement définis et utilisables par tous. De plus, si l'on veut qu'une politique de prévention soit efficace il faut qu'elle soit parfaitement comprise par le grand public.

---En France, sous le terme général de toxicomanies on a longtemps amalgamé, les facteurs tels la nature des produits, les modes de consommation, les types de consommateurs et la sévérité des problèmes encourus.

En premier lieu, le produit psychotrope était considéré comme seul à l'origine des troubles.

Puis se développe l'approche par produits, qui s'attache à définir pour chaque produit les effets cliniques résultant de leur usage. On emploie alors des termes comme alcoolisme, tabagisme, toxicomanie...et leurs consommateurs sont les alcooliques, les tabagiques, les toxicomanes...

Cette approche exclusive par produits les rendait seuls responsables de ces conduites, reposant sur le seul mécanisme de « l'usage » et à degré plus fort « d'intoxication ».

Pour réinscrire une personne « intoxiquée » dans une recherche de « bonne santé », il suffisait de la guider vers une rupture avec le produit.

Rapidement la communauté scientifique s'est aperçu que l'approche était très réductionniste.

Les raisons invoquées sont les suivantes :

- 1) la **polyconsommation** devient la règle : les consommateurs de substances psychoactives associent plusieurs produits. C'est pourquoi les termes d'alcoolisme, tabagisme, toxicomane deviennent obsolètes et doivent faire place à la notion d'addiction et de pratiques addictives.
- 2) le **progrès des neurosciences** a mis en évidence des propriétés pharmacologiques communes à toutes ces substances. Elles modifient toutes, les manières de se percevoir et de percevoir le monde. Par la voie du système de récompense, infrastructure particulière du système nerveux central, elles ont la capacité commune d'induire une conduite de dépendance, en perturbant les sécrétions de dopamine. En parallèle, elles ont chacune des actions propres. Lorsque la

dépendance est installée, s'il y a rupture avec le produit, s'installeront des effets de sevrage.

La personne dépendante, pour calmer ces effets aura alors recours à une autre molécule substituable (de la même classe). Il est légitime par le fait, de parler d'une classe de substances, voire du concept de substances psychoactives.

3) Devant cette évolution de la pensée, **l'homme** se doit d'être au centre de la prévention.

Selon le célèbre adage du professeur OLIVENSTEIN, le ou les produits ne peuvent plus suffire à rendre compte de la toxicomanie : « la toxicomanie correspond à la rencontre d'un produit, avec un individu et sa personnalité, dans le cadre d'un contexte socioculturel bien défini ».

Le rapport du professeur PARQUET (1997) confirme cette notion en proposant une nouvelle approche centrée sur l'homme et non sur les produits.

Recentrer sur la personnalité du consommateur conduit à donner plus de poids aux modalités de consommation et à l'organisation de la personnalité.

On est spontanément amené à aborder le phénomène consommation en termes de comportements.

Ainsi apparaît la notion de comportement de consommation de substances psychoactives, que les pouvoirs publics s'attacheront à étudier en détail, quel que soit leur statut juridique (licite ou illicite), afin d'élaborer des politiques de prévention cohérentes et adaptées.

La référence au comportement humain a le mérite de reposer sur l'observation et d'être descriptive.

---A la lumière des ces considérations, nous allons étudier :

- ⇒ les différents types de consommation selon les classifications internationales,
- ⇒ la pathogenèse des comportements addictifs expliquée par la neurobiologie,
- ⇒ les autres facteurs favorisant la dépendance,
- ⇒ les différentes substances psychotropes et particulièrement les benzodiazépines.

---Afin d'éviter l'apparition de ces comportements « déviants », en particulier en ce qui concerne les médicaments psychotropes et surtout les benzodiazépines :

- ⇒ après recherche de ce qui se pratique en matière de prescriptions, nous en précisons les bonnes pratiques d'utilisation et de prescription.

## II- EPISTEMOLOGIE

Envisageons tout d'abord, la terminologie actuelle en passant par les différentes évolutions jusqu'à nos jours (épistémologie). Quels sont les termes les plus usités dans le langage courant.

### 1. « Drogue-s » (32) (33).

Au XIX siècle, le terme de drogue s'appliquait aux préparations faites par les apothicaires.

Une drogue est définie selon l'OMS, comme « toute substance qui introduite dans l'organisme vivant, peut modifier une ou plusieurs de ses fonctions » (34).

En ce sens tout médicament peut être désigné par le mot drogue, pour preuve l'ambivalence du terme anglo-saxon « drugs ». Un produit utilisé selon les normes thérapeutiques sera un *médicament* ; utilisé hors de ces normes, il devient une *drogue*.

Progressivement ce mot a pris une connotation péjorative, désignant, par opposition aux médicaments, les substances dont la capacité à guérir est douteuse ou qui sont susceptibles d'être utilisées dans la recherche de plaisir.

Dans le langage courant et juridique, la drogue est souvent associée aux seuls produits illicites, classés comme *stupéfiants*.

Les définitions du mot « drogue » des dictionnaires actuels font référence à leur caractère toxique et à la dépendance qu'elles engendrent.

- Selon le Grand Larousse Universel : « substance psychotrope naturelle ou synthétique qui conduit au désir de continuer de consommer pour retrouver la sensation de bien être qu'elle procure ».
- Selon le dictionnaire des Drogues, de la Toxicomanie et de la Dépendance, elle devient une « substance psychoactive prêtant à une consommation abusive et pouvant entraîner des manifestations de dépendance » (35).

Est donc appelée -drogue- toute substance naturelle ou synthétique, médicamenteuse ou non, capable d'engendrer une dépendance.

-Un stupéfiant- au sens légal du terme, est une drogue naturelle ou synthétique, soumise à une réglementation restrictive touchant sa production, son commerce et son utilisation (36).

Le terme -drogue- ainsi défini, ne s'adresse pas seulement aux produits illicites (stupéfiants), mais aussi aux produits licites tels l'alcool, le tabac, les médicaments et autres.

## 2. « Substances psychoactives » (37) (38).

L'apparition du terme -substances psychoactives- a conduit à l'élargissement de la définition initiale de la drogue.

Une substance psychoactive agit sur le cerveau : elle modifie l'activité mentale, les sensations, le comportement et du point de vue pharmacologique elle modifie la production, la libération ou la dégradation de nombreux neuromédiateurs cérébraux, induisant des effets psychiques et somatiques chez l'individu.

Son usage expose à des risques et des dangers pour la santé et peut entraîner des conséquences dans la vie quotidienne ; cet usage peut être potentiellement responsable d'abus ou de dépendance.

Le danger de ces substances dépend de la vulnérabilité du consommateur, du produit utilisé, de la quantité consommée, de la fréquence et du contexte de consommation.

Les substances psychoactives incluent donc : les stupéfiants, les médicaments psychotropes, l'alcool, le tabac, les colles et solvants, les champignons hallucinogènes et les substances de synthèse non encore classées. Elles présentent une grande diversité.

Leur usage peut être légal ou non.

Le cannabis, la cocaïne , l'ecstasy, l'héroïne notamment sont des substances illicites : la loi en interdit et réprime la production, la détention, la vente et l'usage conformément aux conventions internationales signées par la France. Leur usage est interdit et sanctionné.

D'autres substances, comme les médicaments psychoactifs (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs...) sont des produits licites et sont prescrites médicalement pour traiter des états d'anxiété, de troubles du sommeil, de

dépression ; leur production et leur usage doivent être strictement contrôlés. Cependant le détournement et l'automédication sont fréquents.

L'alcool, le tabac, produits licites également, sont consommés librement ; leur vente est autorisée et contrôlée et leur usage réglementé.

Pour l'ensemble des soignants, autorités publiques et préventionnistes, le terme de -substances psychoactives- se substitue à l'ancienne appellation -drogues- et sont utilisées en vue de modifier un état de conscience ou d'améliorer une performance (conduite dopante).

Elles sont consommées pour reprendre confiance en soi, faire le plein d'énergie, soulager la douleur, contrôler l'anxiété, faire preuve d'assurance en société, vaincre l'ennui, s'évader ...

Elles possèdent toutes cinq propriétés principales : elles procurent la sensation de récompense et de plaisir, engendrent des modifications réversibles au niveau du cerveau, sont responsables de syndrome de manque, de tolérance et de renforcement.

L'homme, de toute époque et culture, a toujours utilisé ce type de substances.

L'opium était utilisé par la médecine grecque, pour se soigner ; elle en signalait déjà les méfaits. Les feuilles de coca étaient mastiquées pour travailler longtemps, sans ressentir le besoin de manger et sans se fatiguer. En Asie, les feuilles de cannabis sont utilisées à des fins thérapeutiques depuis des millénaires. Ces produits ont également été utilisés lors de cérémonies religieuses sacrées ou de fêtes afin de modifier l'état de conscience et de renforcer les relations entre individus.

### 3. La toxicomanie

La « **toxicomanie** », à elle seule revêt de multiples aspects, à en croire le nombre de définitions différentes. Il n'existe pas une, mais il existe des toxicomanies.

Le nom a un suffixe qui revêt une connotation psychiatrique et fait entrer l'usager dans le domaine de la psychiatrie.

Le préfixe toxico est plus facile à résoudre dans son concept. Il vient du grec Toxikon, c'est le poison dont on induisait les flèches (toxon).

Le terme de toxicomanie est générique. Il regroupe les mots de morphinomanie, opiomanie et héroïnomanie entre autres, alors que l'on parle de tabagisme, d'alcoolisme et non de « manie » pour ces deux intoxications.

Dans la cadre de la toxicomanie, ce serait une erreur de vouloir isoler la drogue et de focaliser de façon exclusive sur elle, sans mettre sur le même plan l'alcool, ou l'abus de médicament (rapport Peltier).

On peut distinguer trois types de toxicomanies :

La toxicomanie aux stupéfiants ou aux « drogues » sous entendues illicites.

La toxicomanie à l'alcool, au tabac et au cannabis.

La toxicomanie aux médicaments.

L'identité fondamentale commune à toutes les toxicomanies est confirmée par l'analyse des phénomènes socio-culturels, des mécanismes psychologiques, des systèmes biologiques qui s'y rapportent.

*FOUQUET, à propos de l'alcoolisme, avait donné une définition qui paraît applicable à toutes les toxicomanies « la toxicomanie est la perte de la liberté de s'abstenir du toxique ».*

*Toute toxicomanie à un produit, quel qu'il soit, ne peut s'appréhender que dans le cadre d'une consommation habituelle de ce toxique, entraînant une dépendance.*

Pour POROT (1955), il s'agit : « d'une appétence anormale et prolongée manifestée par certains sujets pour des substances toxiques ou des drogues, dont ils ont connu accidentellement ou recherché volontairement l'effet sédatif, analgésique, euphoristique ou dynamique, appétence qui devient rapidement tyrannique et conduit presque inévitablement à l'augmentation des doses » (39).

Selon NAHAS et TROUVE (1998), la **toxicomanie** est « un état de dépendance qui rend obligatoire la recherche, l'acquisition et la consommation d'une substance psychoactive, en fréquence et en quantité nuisible à l'utilisateur et à la société » (37).

Enfin OLIEVENSTEIN, s'appuyant sur les notions de dépendance et d'escalade, considère comme toxicomane « toute personne qui, à partir d'un produit de base, fait l'escalade vers un ou d'autres produits, et/ou l'utilise quasi quotidiennement » (40).

Le terme de toxicomanie conduit à considérer un continuum d'attitudes allant de l'abstinence vis à vis des substances jusqu'à la dépendance (la plus intense) en passant par toutes les gradations d'usage et d'abus.

Les toxicomanies sont considérées comme des troubles graves des conduites, définis par l'assuétude, c'est à dire le désir puissant et compulsif d'utiliser une substance psychoactive, les difficultés à en contrôler les prises, un comportement de recherche de cette substance avec envahissement progressif de toute l'existence de l'individu par ce phénomène (41).

Ces pathologies sont caractérisées par une tendance évolutive vers la chronicité.

La toxicomanie une fois installée, persiste souvent des années. Elle se caractérise par l'alternance d'épisodes de dépendance pendant lesquels le sujet consomme de façon compulsive la substance psychoactive, et d'épisodes de sevrage suivis de périodes d'abstinence plus ou moins longues. La rechute est un des aspects essentiels de la toxicomanie. C'est pour cette raison qu'elle est considérée comme maladie chronique. S'il est plutôt facile de devenir abstinente d'une drogue (licite ou illicite), le rester est sûrement très difficile. Le taux de rechute à 6 mois (80%) est identique quelque soit le toxique considéré (amphétamine, héroïne, cocaïne, alcool ou nicotine). Cela laisse entrevoir la notion de mécanismes en partie communs, à toutes les pharmacodépendances (42).

#### 4. Dépendance

Les termes de toxicomane et toxicomanie couramment utilisés pour qualifier les personnes dépendantes de drogues illégales (trop restrictif) et leurs consommations, ne sont pas inscrits dans le CIM 10, ni dans le DSM IV.

En effet, vers 1965 un comité d'expert a demandé de remplacer dans le CIM 10 le vocable de « toxicomanie » par celui de « dépendance à l'égard des drogues ». Au terme de drogue, a été ensuite substitué celui de substance psychoactive, considéré comme plus neutre.

La catégorie diagnostique finale que l'on trouve à la fois dans le DSM IV et dans le CIM 10 est donc celle de la « dépendance à une substance psychoactive », le statut légal ou non du produit n'étant pas du tout pris en compte. Ces deux nosologies officielles considèrent la dépendance aux substances psychoactives comme un trouble mental sans qu'il existe de consensus quant à une définition précise du concept de maladie (40).

Ces classifications distinguent :

- Une *dépendance psychique* : le produit entraîne un sentiment de satisfaction et une impulsion psychique qui exige une administration périodique et continue pour produire un plaisir ou pour éviter un « état dépressif ».
- Une *dépendance physique* entraînant un syndrome de manque à l'arrêt de la consommation (sevrage), une tolérance à la drogue nécessitant l'augmentation des doses.



Mais cette distinction doit être nuancée.

En effet, depuis les progrès des neurosciences, les propriétés biologiques des drogues sont les références utilisées pour expliquer leurs effets sur les individus.

Toute substance psychoactive décrite pour n'entraîner qu'une dépendance psychique comme le tabac ou le cannabis, par exemple, entraîne aussi des troubles physiques.

Et inversement, tous les toxiques psychoactifs provoquent, chez l'animal, un renforcement de la prise du produit par auto administration.

La toxicomanie doit être définie à partir de la dépendance du sujet à une substance (pharmacodépendance).

## 5. Pharmacodépendance

En 1969, l'Organisation Mondiale de la Santé, a proposé de substituer au terme de « toxicomanie » celui de « pharmacodépendance ».

La **pharmacodépendance** (43) est ainsi définie comme étant « un état psychique et parfois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance (qui peut être un médicament), se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une compulsion à prendre le produit de façon continue ou épisodique, afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de privation ».

Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance ; un même individu peut être dépendant à plusieurs produits.

Face à l'avancée des neurosciences et à la volonté du DSMIV de « négliger » la notion de dépendance physique, en 1993, la définition de la **pharmacodépendance** est remaniée par l'OMS. Elle devient :

« Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire. Les caractéristiques essentielles en sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la substance en cause, et sa recherche permanente. Les facteurs déterminants de la pharmacodépendance et les problèmes qui en découlent peuvent être biologiques, psychologiques ou sociaux, et comportent habituellement une interaction » (43).

Elle se caractérise par le besoin impérieux, répétitif et spécifique d'utiliser une substance.

## 6. Addiction

Actuellement le terme d'addiction est de plus en plus utilisé dans le langage courant chez les Anglo-saxons et dans les publications scientifiques, en France.

Il apparaît fréquemment dans le nom d'organisations professionnelles ou d'associations réseau ville-hôpital-toxicomanies et addictions, association addiction et précarité), dans le nom de revues (Le courrier des Addictions, La Revue des Addictions), dans des titres d'articles scientifiques (« addictions et dépendances », « les modèles psychologiques de l'addiction »...).

Mais tout comme le terme toxicomanie, il n'est pas encore défini dans les classifications internationales.

De nombreuses définitions de l'addiction ont été données mais on se réfère le plus souvent à celle d'Ariel Goodman : « l'addiction est un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur. Ce comportement se caractérise par l'échec répété de son contrôle et par sa persistance, ceci en dépit des conséquences négatives ». Cette définition souligne essentiellement la nature psychique de la dépendance (44).

L'addiction ne désigne pas seulement la dépendance à une substance mais à des conduites passionnelles.

L'addiction à un produit est synonyme de toxicomanie ou de pharmacodépendance, mais elle peut aussi, être considérée comme une toxicomanie « sans drogue », par exemple la boulimie, la kleptomanie, la pyromanie, les conduites pathologiques aux jeux, au travail, et achats compulsifs. Ces comportements appartiennent aux *conduites addictives*.

### III- LES DIFFÉRENTS COMPORTEMENTS DE CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

Que le produit consommé soit licite ou illicite, les instances scientifiques internationales reconnaissent l'existence de trois grands types de comportement de consommation de substances psychoactives (ou conduites de consommation) :

**L'USAGE**, **l'USAGE NOCIF**, et la **DEPENDANCE**, dont les risques et les dangers sont différents.

Chacun d'entre eux est quantifiable, selon des critères exposés dans les classifications internationales, mais parfois selon des échelles spécifiques à chaque produit.

## 1. Rôle des classifications internationales

Le besoin d'une classification des troubles mentaux se fait sentir tout au long de l'histoire de la médecine.

Cette recherche de classification a abouti aux Etats-Unis, au Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux ; la première version date de 1952 et la dernière variante est le DSMIV, réalisé par l'Association Américaine de Psychiatrie.

En même temps, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié plusieurs éditions de la Classification Internationale des Maladies (CIM). La version originale date de 1893, conçue par Bertillon. L'OMS en coordonne la révision périodique depuis 1948. Dès 1994, elle est mise en service dans certains pays d'Europe, et depuis 1995 en usage dans le reste du monde.

L'impulsion initiale aux Etats Unis, pour développer ce type de classification, a été la nécessité de collecter des informations statistiques. Puis les révisions successives du manuel ont tenu de plus en plus compte des données cliniques, et tendent à être compatibles dans l'évolution de leurs critères, avec la CIM 10.

En France, le DSMIV arrive dans les années 80, il est peu apprécié par les psychiatres français, bousculant cette clinique « à la française ». Son utilisation comme outil de classification est incontournable pour la littérature et les publications en particulier internationales, des universitaires ou des chercheurs des grandes industries pharmaceutiques. Dans la plupart des autres situations, le recours est plutôt du côté de la CIM 10, qui laisse largement plus de place aux grandes entités de la clinique psychiatrique.

Ces classifications énumèrent des critères cliniques bien précis concernant les trois types de comportement de consommation que sont l'usage, l'usage nocif et la dépendance aux substances psychoactives (47) (48).

Dans le DSMIV, les objets de la dépendance sont répartis en trois groupes :

- l'alcool et les médicaments (sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques),
- la cocaïne, les amphétamines ou les sympathomimétiques d'action similaire,
- les autres : caféine, cannabis, hallucinogènes, solvants volatils, nicotine, opiacés...

Le manuel scinde en deux groupes les troubles liés à une substance, considérant ainsi :

⇒ les troubles liés à l'utilisation d'une substance :

- la dépendance à une substance
- l'abus d'une substance

⇒ les troubles induits par une substance :

- l'intoxication à une substance
- le sevrage lié à une substance

Dans la CIM 10, sont listés les troubles F10 à F19 ; ils correspondent aux « Troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives », séparés substance par substance (alcool, opiacés, dérivés du cannabis, sédatifs et hypnotiques, cocaïne, autres stimulants, hallucinogènes, tabac, solvants volatils et autres substances psychoactives). Les sédatifs et hypnotiques qui nous intéresseront plus particulièrement sont dans la catégorie F13.

Les troubles liés à l'utilisation d'une substance ne font qu'une catégorie :

- l'intoxication aiguë.
- l'utilisation nocive pour la santé (abus du DSMIV)
- le syndrome de dépendance
- le syndrome de sevrage

Dans le cadre de notre étude, nous privilégierons la CIM10, dont les critères nous semblent plus accessibles et adaptables à l'interrogatoire prévu pour le recueil d'informations (types de consommation dans une population précise).

L'une et l'autre de ces classifications énumère des critères cliniques bien précis concernant les trois types de comportement de consommation.

## **2. Les trois grands types de comportement de consommation (30) (33) (49) (50)**

### 2.1. L'usage simple

Il est défini comme une consommation de substances psychoactives n'entraînant ni complication somatique et/ou psychique, ni dommage en société.

Les seules complications de l'usage simple des substances psychoactives sont d'ordre pénal (si elles sont illicites) ou social.

L'usage simple ne nécessite pas de soins. Dans la grande majorité des cas, il n'entraîne pas d'escalade.

Toutefois, cette consommation peut être à risques dans certaines circonstances.

#### On distingue

- ⇒ des risques déterminés par une propriété du produit lui-même :  
L'alcool, l'héroïne, le cannabis agissent sur la coordination motrice et sur la vigilance ; ce qui peut perturber par exemple, la conduite automobile.  
L'ecstasy peut conduire lors d'une première et unique prise à un accident métabolique ;
- ⇒ des risques liés à la personnalité du consommateur : agressivité, début à un âge précoce ;

#### Mais aussi

- ⇒ des risques liés aux modalités de consommation : cumul des substances psychoactives, utilisation à type d'auto-médication (recherche d'un effet anxiolytique ou antidépresseur), consommation à visée de « défonce » (recherche d'une ivresse massive, d'une anesthésie), répétition de la consommation dans la journée, importance de la consommation matinale. Le comportement de consommation peut être occasionnel, régulier, répété voir réactionnel, il peut s'inscrire dans un contexte de convivialité, à un degré plus fort il peut s'agir d'un usage festif (où le produit devient symbolique).

#### Et enfin,

- ⇒ la quantité de substances psychoactives peut également être un facteur de danger car les risques sont proportionnels à la quantité de substance psychoactive consommée même occasionnellement.

Les dommages induits par ce type de consommation restent potentiels. C'est pourquoi *l'usage simple* doit être considéré comme *une pratique à risques*. Cependant, l'usage ne saurait être considéré comme pathologique.

### 2.2. L'usage nocif ou abus de substances psychoactives (30) (39) (50)

Dans le décret n° 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de la pharmacodépendance, l'**abus** est considéré comme une

utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique.

Les définitions les plus communément acceptées sont celles de l'Association Américaine de Psychiatrie reprises dans le DSM IV pour l'abus de substance, et celle de l'Organisation Mondiale de la Santé, reprise dans la Classification Internationale des Maladies CIM 10 pour l'usage nocif.

L'**abus** ou **usage nocif** est caractérisé par une consommation répétée de substances psychoactives susceptible d'induire des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui même, soit pour son environnement proche ou lointain.

Cette définition, comme pour l'usage, ne fait pas référence au caractère licite ou illicite du produit.

*Selon le DSMIV, voici la définition de l'abus :*

« C'est un mode d'utilisation inadéquat de substance(s) mis en évidence par des conséquences indésirables, récurrentes et significatives, liées à cette utilisation répétée ». Les critères se trouvent cités ici :

## Abus de substances psycho-actives DSM IV (1994) (50)

*A- L'abus est un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois.*

**1-Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison** (par exemple absences répétées ou mauvaise performance au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusion temporaire ou définitive de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).

**2- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux** (par exemple, lors de la conduite de voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).

**3- Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance** (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).

**4- Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance** (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

*B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.*

*Selon la CIM10, voici la définition et les critères d'un usage nocif :*

### Utilisation nocive pour la santé selon la CIM 10 (1992) (50)

*Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.*

*Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.*

*L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, mais, cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.*

Dans ces définitions l'accent est mis sur le fait que les dommages ne doivent pas être réduits à de simples dommages sanitaires, mais aussi sociaux et juridiques.

Ils s'expriment sur la santé physique et mentale, sur le bien être général, sur la qualité des relations conjugales, familiales et sociales, sur la situation professionnelle et financière, sur les relations avec l'ordre, la loi et la société.

Si l'usage nocif ou l'abus de substances psychoactives peut être maîtrisé chez certains individus, il peut évoluer pour d'autres, vers une dépendance. Cette évolution est fonction de la personnalité du sujet, ses antécédents... et de son environnement.

#### 2.3. La dépendance (30) (39) 50) (51)

Il s'agit du plus caractéristique des trois comportements de consommation qui se définit par l'impossibilité de s'abstenir de consommer un produit donné, en dehors du fonctionnement banal et habituel du sujet.



La **dépendance** est un phénomène banal, que chacun connaît inconsciemment et sans caractère déplaisant: nous sommes tous dépendants de l'air, de l'eau et de la nourriture.

En revanche, la dépendance devient pathologique lorsqu'elle génère chez le sujet, une souffrance.

Elle survient dès que le sujet ne peut plus se passer de consommer sous peine de souffrance physique ou psychique.

Elle se présente alors, comme un assujettissement à un objet avec, pour le sujet, une absence de choix, entraînant contrainte et aliénation.

La dépendance à un produit est toujours la conséquence d'un abus, en quantité et/ou en durée, mais à l'inverse on peut abuser d'une substance sans pour autant y être dépendant.

Elle est d'installation brutale ou progressive selon les produits.

a) Définition de la dépendance établie par le DSM IV en 1994,

Le DSMIV définit la dépendance à une substance comme: « un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et psychologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré l'apparition de problèmes significatifs. Si l'utilisation en est répétée, cela conduit le consommateur à la tolérance, au sevrage et à un comportement de prise compulsive ».

Des critères précis sont repris dans le tableau qui suit :

### La Dépendance selon DSM IV (1994) (50)

La dépendance correspond à un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

1- existence d'une **tolérance**, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

a. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;

b. effet nettement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité de la substance.

2- existence d'un **syndrome de sevrage**, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

a- syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;

b- la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.

3- la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.

4- un désir persistant ou des efforts infructueux sont fait pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance

5- un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.

6- d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.

7- l'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

**Avec dépendance physique** : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (item 1 ou 2).

**Sans dépendance physique** : absence de tolérance ou de sevrage (tant item 1 que item2).

Elle distingue la dépendance psychique de la dépendance physique, mais précise que cette dernière n'est pas indispensable pour porter le diagnostic de dépendance aux substances psychoactives.

#### ✧ *La dépendance psychique*

Elle se traduit par une recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable, d'un désir irrésistible d'en répéter les prises afin de retrouver les sensations agréables qu'elle est capable de donner, provoquant ainsi du plaisir et évitant le malaise.

Elle est due à un dysfonctionnement neurobiologique des systèmes dopaminergiques mésolimbiques et opioïdes provoqué par les substances psychoactives ; ainsi s'explique le malaise psychique majeur ressenti par les sujets dépendants lors du sevrage.

La privation du produit utilisé entraîne une sensation de malaise, d'angoisse pouvant aller jusqu'à la dépression.

Le « *craving* » terme anglo-saxon correspond à la dépendance psychique. C'est le désir compulsif et irrésistible du sujet pour la substance dont il est dépendant. Il signifie « désir ardent, besoin irrésistible, appétit insatiable », ce qui témoigne de la notion de fait impérieux et de l'impossibilité pour le sujet d'éviter ce sentiment.

#### ✧ *La dépendance physique*

Elle est liée au dysfonctionnement de certains systèmes neurobiologiques : le système GABAergique pour l'alcool, le système noradrénergique pour les opiacés, le système cholinergique pour le tabac.

Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et d'une tolérance.

Le *sevrage* (52) (53) est un état de manque à l'arrêt de la substance, dont les manifestations physiques désagréables sont très variables selon la substance en cause et ses propriétés pharmacologiques.

Il survient avec les opiacés (ou morphiniques), les hypnotiques, les anxiolytiques (quelle que soit leur classe), l'alcool, la nicotine. Il n'existe pas pour la caféine, le cannabis, les hallucinogènes, les solvants volatils...

Avec les opiacés, il débute par une sudation, un larmoiement et un écoulement nasal. Ensuite apparaissent des crampes intenses, un tremblement, des nausées et vomissements accompagnés de diarrhée, des hallucinations et des crises d'angoisse.

Avec les hypnotiques, anxiolytiques et alcool, il se manifeste par une anxiété, des contractions musculaires involontaires, un tremblement ; parfois on observe aussi des convulsions, des hallucinations et de la température.

L'existence d'un syndrome de sevrage est un des critères de la dépendance mais n'est ni nécessaire ni suffisante pour l'affirmer.

Le DSMIV (47) caractérise le syndrome de sevrage selon les critères cités ci-dessous :

**Critères de sevrage à une substance**

- A. Développement d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt (ou réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance.
- B. Le syndrome spécifique de la substance cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un trouble mental.

**La tolérance (54)(37)**

Il s'agit de la réduction de la sensibilité à une substance après sa consommation répétée, impliquant la nécessité d'augmenter les doses pour produire le même effet que celui obtenu précédemment avec des doses moindres. Cette augmentation de la dose peut être rendue nécessaire par des changements dans le métabolisme de la substance ou par une adaptation cellulaire physiologique ou comportementale à ses effets.

Elle peut également être définie par une disparition de l'effet désiré après un usage prolongé.

C'est un phénomène temporaire, qui disparaît lorsque l'on cesse de l'entretenir par l'utilisation de la drogue.

C'est aussi la propriété que possède l'organisme humain de supporter, sans manifester de réaction, l'administration de doses habituellement actives d'une substance déterminée, pouvant conduire à une augmentation des doses afin de retrouver l'effet recherché.

D'après le DSMIV (47), elle correspond à un besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour en obtenir l'effet désiré.

Pour qu'il y ait dépendance physique, il était nécessaire que le sujet présente des signes de tolérance ou de syndrome de sevrage ; depuis 1994, suite à la décision de l'OMS, la présence de la dépendance physique n'est plus indispensable pour le diagnostic de dépendance.

Les symptômes généraux de la dépendance sont :

- l'impossibilité de résister au besoin de consommer,
- l'accroissement d'une tension interne, d'une anxiété avant la consommation habituelle,
- le soulagement ressenti lors de la consommation,
- le sentiment de perte de contrôle de soi pendant la consommation.

b) Définition de la Dépendance selon la CIM10 (48) (50)

L'OMS en propose la définition suivante : « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle de ce syndrome consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de prendre une substance psychoactive ».

Ses critères sont les suivants :

(1992) La dépendance selon l'OMS, CIM 10 (50)

*Certains symptômes du trouble ont persisté au moins 1 mois, ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.*

*Au moins 3 des manifestations suivantes sont présentées en même temps au cours de la dernière année ;*

**1-Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;**

**2-Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance : perte de contrôle ;**

**3-Syndrome de sevrage physiologique** , quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée ) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;

**4-Mise en évidence d'une tolérance** aux effets de la substance psychoactive :le sujet a besoin d'une plus grande quantité de la substance pour obtenir l'effet désiré ;

**5-Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt** au profit de l'utilisation de la substance psychoactive et augmentation du temps passé à se la procurer, à la consommer ou à récupérer de ses effets ;

**6-Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives.**

Les critères de la CIM10 sont proches de ceux du DSMIV, mais non identiques.

Dans les deux classifications, la définition d'une dépendance est non spécifique à la substance.

Il s'agit d'une définition catégorielle, c'est à dire que « l'on est dépendant ou on ne l'est pas ». Mais elles ne permettent pas de mesure dimensionnelle spécifiant que « l'on est plus ou moins dépendant ».

Il existe des **limites** dans ces descriptions.

c) Mesures de la dépendance en fonction des substances (50) (55) .

La consommation de tabac, alcool, cannabis... est fréquemment évaluée en consultation de médecine générale. Dans une patientèle, 25 % des consultants et 10 % des consultantes sont dépendants ou abusent de l'alcool, 40 % sont fumeurs et 10% des jeunes de moins de 25 ans sont consommateurs réguliers de haschish.

Face à ces chiffres, les services de santé publique ont un rôle considérable à mener : il est nécessaire de développer et diffuser des outils diagnostiques et des stratégies de prise en charge facilement utilisables par le médecin généraliste. Celui-ci est reconnu le plus susceptible de superviser un maximum de population et un maximum de situations.

Le repérage doit être systématique, concernant les sujets dépendants mais aussi et surtout concernant les abuseurs : il implique un questionnaire complet et périodique auprès de chaque patient à propos de ses consommations, qui doit être inclus dans l'interrogatoire médical banal et intégré dans l'évaluation de son mode de vie.

Par ce biais, le médecin généraliste peut et doit même se permettre de donner des informations, des conseils sur les habitudes qu'il juge douteuses.

En ce qui concerne la dépendance tabagique, elle est facilement admise ; il n'en est pas de même pour l'usage nocif et la dépendance à l'alcool et au cannabis (soit il existe un déni de la part du patient, soit il ne perçoit aucunement les conséquences de sa consommation).

Le repérage s'effectue à l'aide de questions simples concernant la fréquence et la quantité de la consommation, soit en utilisant les critères diagnostic du DSMIV et de

la CIM10, soit parfois plus spécifiquement en utilisant des questionnaires correspondant à chaque toxique.

La plupart de ces tests ne sont pas spécifiques de l'abus mais repèrent bien la dépendance.

Il ne faut pas oublier que la biologie peut également contribuer à ce repérage de situations « à risques ».

#### Pour le diagnostic de la dépendance à l'alcool (56) (57) :

- Le médecin évalue la consommation déclarée d'alcool : CDA.  
Elle traduit la perception qu'a le patient de sa propre consommation, précise la fréquence de consommation, évalue la quantité de verres par semaine et l'existence ou non d'une sensation de perte de contrôle.
- Les autres moyens dont nous disposons sont des questionnaires, dont voici les plus utilisés :
  - Le DETA/CAGE qui comprend quatre questions simples, il est très efficace pour un repérage rapide du mésusage.
  - L'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test): divulgué depuis 1993 par l'OMS, il inclut des questions relatives à la consommation d'alcool des douze derniers mois, mais il comporte un grand nombre de questions difficiles à mémoriser.
  - Tests biologiques VGM et ASAT puis l'association  $\gamma$ GT et CDT (transferrine désacylée) sont d'une certaine aide dans la diagnostic d'alcoolisme.

Pour le diagnostic de la dépendance au tabac (58), nous disposons du mini-test de Fagerström, composé de quatre questions, il est déjà très évocateur ; du test de Fagerström qui permet d'adapter le projet de soins en mesurant l'intensité de la dépendance à la nicotine. Il existe des dosages biologiques : le CO expiré et la cotinine, indicateurs de tabagisme.

#### Pour le cannabis :

Il est important d'individualiser les usagers de cannabis des usagers d'autres psychotropes illicites du fait de leur nombre et surtout de leur méconnaissance de la réalité des conséquences de leurs consommations.

Le risque de dépendance concerne 5 à 10% des fumeurs de cannabis.

Un auto-questionnaire en cours de validation en France (validé en Nouvelle Zélande), a pour objectif de faciliter la prise de conscience des risques encourus par le jeune consommateur et d'ouvrir la discussion sur les effets nocifs à venir.

Il existe également le CAGE cannabis pour l'auto-évaluation de la consommation nocive de cannabis.

Les tests biologiques avec le dosage du THC (tétrahydrocannabinol) et de ses métabolites dans le sang et les urines.

Les dosages urinaires orientent, la confirmation se fait par dosage sanguin. Ils ne préjugent pas du temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui du recueil d'urine.

On considère qu'une consommation occasionnelle peut être dépistée pendant plusieurs jours, et qu'une consommation régulière peut être dépistée jusqu'à six semaines.

Ces tests en pratique, n'ont d'intérêt que dans le cadre d'un projet de soins librement consenti, dans lequel l'évaluation d'une rechute est prévue.

Il est important, chez l'ensemble des consommateurs de rechercher les dommages produits, en particulier psychosociaux, les modalités de consommation, les associations à d'autres psychotropes... les signes cliniques...

Pour les drogues de synthèse et autres psychotropes illicites :

Surtout pour la cocaïne et les opiacés, il existe un auto-questionnaire RESTIM « techno plus » concernant la consommation de psychostimulants lors de soirées festives, mais il n'est pas validé au même titre que les précédents.

Nous trouverons en annexes n°3 les différents questionnaires cités ici ; il nous restera à préciser les évaluations spécifiques de la dépendance aux benzodiazépines et de l'addiction, dans les chapitres les concernant.

Le diagnostic et la mesure des comportements de consommation (usage nocif et dépendance) doit se compléter par l'évaluation de leurs conséquences, des facteurs de gravité (modalités de consommation, personnalité, environnement socioculturel), et du degré de motivation au changement.

### **3. L'addiction (59)**

Les addictions posent des problèmes de définition.

Selon que le terme est utilisé comme verbe, substantif ou participe passé, les significations sont très différentes ; *addiction* comme substantif, indique le penchant ou l'attachement d'une personne à quelque chose (Gaffiot,1934) et *addicté*, comme adjectif, se réfère à une personne partisane de conduites bien définies.



### 3.1. Etymologie et historique (49)

Le mot addiction était déjà employé dans l'ancienne République Romaine. Un *addicté* était un esclave pour dette. L'*addiction* désignait en droit Romain ancien, la *contrainte par le corps* de celui-ci qui ne pouvait s'acquitter de sa dette, et était mis à disposition du plaignant par le juge.

C'est aussi un vieux vocable français trouvant son étymologie dans le terme latin *addicere*, signifiant « dire à » au sens de donner, d'attribuer à quelqu'un d'autre en esclavage, si bien que l'esclave était *ad-dictus*, « dit à... tel maître » (Gautheret, 1986). En ce sens l'alcoolique serait celui qui est « dit à... l'alcool », le drogué celui qui est « dit ... à la drogue », le fumeur «...au tabac », le boulimique « ... à la nourriture », le joueur « ... au jeu ».

Dans la langue anglaise, au XIV<sup>ème</sup> siècle, « addiction » a pu désigner la relation contractuelle de soumission d'un apprenti à son maître, puis il s'est rapproché du sens moderne en désignant des passions nourries et moralement répréhensibles.

Après son émergence au cours des années 1970 dans la psychiatrie nord-américaine pour désigner les conduites de dépendance aux substances psychoactives, le terme d'*addiction* est employé en France dans les années 1990. Dans la communauté scientifique, il remplace de plus en plus, le mot dépendance. Le mot *addiction* est totalement intégré dans le langage populaire pour désigner toutes les passions dévorantes et les dépendances.

### 3.2. Dans les classifications internationales

Ce terme d'*addiction* n'est pas utilisé ; il lui est toujours préféré le mot dépendance. Toutefois deux arguments sont couramment avancés pour justifier l'utilisation du mot addiction à la place du terme dépendance.

L'*addiction* suggère plus clairement un trouble comportemental à la différence de la dépendance.

L'*addiction* est moins susceptible d'être confondue avec la dépendance physique.

Si en 1964, il est rapporté que, dans sa définition du mot addiction, l'OMS a inclus « un désir irrésistible aux effets de la drogue » et « une expérience subjective de perte de contrôle », ce n'est que bien plus tard que la CIM 10 en 1994, et le DSM IV en 1996

ont inclus dans leur forme révisée ce critère de « perte de contrôle » dans la définition de la dépendance.

En 1991, Miller et Gold considèrent que l'addiction est un terme renvoyant à une dimension comportementale alors que la dépendance renvoie à une dimension pharmacologique, et qu'elle est moins susceptible d'être confondue avec la dépendance physique. Ils recommandent alors d'oublier le terme de dépendance pour adopter celui d'addiction dans le DSM-IV. L'accent est ainsi mis sur ce trouble comportemental qu'est la *perte de contrôle ...au cours de l'utilisation d'une substance*. Mais ils ne seront pas entendus.

Seul le terme de dépendance, est utilisé dans la CIM-10 ou le DSM-IV par obstination ou par tradition. De nombreux experts recommandent que le terme addiction remplace le vieux terme de dépendance dans les prochaines révisions de la CIM10 et du DSM-IV.

### 3.3. L'addiction selon GOODMAN (49)

Un bon nombre d'auteurs préfèrent la notion d'Ariel Goodman (psychiatre Américain) à celles des classifications internationales.

En 1990, Ariel Goodman souligne le décalage entre la fréquence des troubles addictifs dans la population et la faible implication des thérapeutes. Il propose une définition scientifique et établit les critères du diagnostic : « l'addiction est un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur. Ce processus se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa poursuite inexorable, en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives ».

Il décrit ainsi, les critères d'inclusion dans le champ des addictions.

### **Critères pour le diagnostic de trouble addictif selon GOODMAN 1990**

A- Impossibilité de résister à l'impulsion de s'engager dans le comportement.

B- Tension interne croissante avant d'initier le comportement.

C- Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.

D- Sentiment de perte de contrôle pendant la réalisation du comportement.

E- 5 des critères suivants ou plus :

1-fréquentes préoccupations pour le comportement ou les activités préparatoires à sa réalisation.

2-engagement plus intense ou plus long que prévu dans le comportement.

3-efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement.

4-temps considérable passé à réaliser le comportement ou à se remettre de ses effets.

5-Réduction des activités sociales, professionnelles, de loisir et familiales du fait du comportement.

6-L'engagement dans le comportement entraîne l'abandon de toute activité.

7-Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation de tous les problèmes, sociaux, financiers, physiques...

8-Tolérance marquée : augmentation de la fréquence de prise ou augmentation des doses pour obtenir les mêmes effets.

9-Agitation et irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.

F- Certains symptômes ont persisté au moins 1 mois, ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Pour affirmer la présence d'un trouble addictif (cf. tableau), les critères A, B, C, D et F sont nécessaires et les sous critères du paragraphe E doivent être présents dans une proportion de 5 sur 9.

L'auteur met l'accent sur trois éléments pivots : la dépendance, la compulsion, le plaisir, même si l'addiction ne s'y résume pas.

Sa définition de l'addiction ne fait pas de distinction entre dépendance physique et psychique. Elle inclue les trois types de comportements de consommation déjà présentés dans le DSM-IV et la CIM-10 : l'usage, l'usage nocif ou abus et la dépendance

Il crée une nouvelle catégorie, les *troubles addictifs*.

Depuis Goodman, les troubles qualifiés jusqu'à présent de « toxicomanie sans drogue » peuvent être rangés parmi les addictions, tels les conduites de jeu pathologique, les achats compulsifs, la kleptomanie, les conduites à risques, les addictions sexuelles, la boulimie, l'anorexie mentale, la pyromanie, l'addiction au travail ...

#### 3.4. Mesure de l'addiction (60).

L'index de sévérité de l'addiction (Addiction Severity Index : ASI) crée en 1980 par Mac Lellan et son équipe vient compléter la définition de Goodman dans la validation du concept d'addiction.

L'ASI est un entretien semi-structuré qui permet une évaluation multifactorielle détaillée des comportements de dépendance aux substances psychoactives. Cette évaluation se fait à différents temps de la prise en charge des sujets addictés. Elle comporte des items explorant de nombreux domaines : l'usage de drogues et d'alcool, l'état médical, les relations familiales et sociales, l'emploi et les ressources, la situation légale, les antécédents familiaux en matière d'alcool, de drogues et de troubles psychologiques, les activités illégales...

Cet outil a été traduit et validé dans de nombreux pays, dont la France (Grabot).

Le patient doit ainsi s'exprimer sur les différents thèmes, et cela doit permettre d'orienter le projet thérapeutique.

#### 4. La poly-consommation.

Selon l'OMS (1994) la poly-consommation est définie comme étant la consommation de plus d'une substance psychoactive à potentiel de dépendance par individu, de façon simultanée ou séquentielle et répétée voire permanente.

Le phénomène s'est considérablement développé depuis 1968, favorisé par l'apparition de nouvelles substances.

Dans la plupart des cas, au départ, le sujet est dépendant à un produit principal. Les consommations ajoutées le sont souvent par effet d'entraînement, dans un but de recherche de sensations, ou pour majorer ou atténuer les effets induits ; quelque fois même dans un but de substitution à la consommation initiale.

Les associations font que les effets des produits sont amplifiés entraînant des risques plus ou moins graves pour la santé.

La prise en charge sera plus difficile.

##### 4.1. Quel est le profil de ces consommateurs ?

On peut décrire la polyconsommation après **analyse des populations prises en charge pour leur(s) comportement(s) addictif(s)**, c'est-à-dire dans le cadre de soins.

La plupart sont des usagers récréatifs et des toxicomanes.

Ils sont plutôt jeunes, masculins et prennent fréquemment des risques.

La polyconsommation est d'autant plus importante qu'elle a lieu dans un espace festif.

Ce comportement est plus fréquent chez des consommateurs ayant déjà expérimenté au moins une drogue illicite, en général il s'agit du cannabis.

En 2003, 60% des usagers de drogues rencontrés en structures de soins, déclarent consommer plusieurs produits illicites (61).

La polyconsommation est aussi de plus en plus fréquente chez les personnes âgées (polymédication). Elle touche également les sportifs (dopage).

Selon l'OFDT, dans la revue «Tendances », 8% de la population adulte est qualifiée de polyconsommatrice régulière (62).

Dans « indicateurs et tendances 2002 » le chiffre moyen de 15% est avancé: c'est la proportion de la population française de 18 à 44 ans concernée par la polyconsommation (63).

#### 4.2. Quels sont les types d'associations ?

En France, l'étude de la polyconsommation se limite à l'association tabac-alcool-cannabis du fait de la faible prévalence de consommation de la plupart des autres produits. Les opiacés occupent également une place importante.

En 2000, l'INPES, dans son livret d'information « drogues et dépendances », avance que parmi les 19 % de sujets entre 18-44 ans, déclarant avoir déjà consommé dans un même temps deux substances psychoactives, 90 % d'entre eux associent alcool et cannabis (mais après exclusion du tabac) (64).

##### - L'association alcool-tabac (33) (65) :

Il existe une forte corrélation en population générale entre les consommations d'alcool et de tabac ; elle semble dose dépendante.

Plusieurs études montrent que le tabagisme est plus fréquent chez les alcoolodépendants que chez les buveurs occasionnels (la prévalence du tabagisme oscille entre 80 et 100%).

##### - L'association alcool-tabac-cannabis (62) :

75% des utilisateurs de cannabis déclarent fumer régulièrement et selon l'OFDT, 8% de la population adulte est poly-consommatrice régulière.

L'association la plus fréquente est alcool-tabac avec 6 %, suivie de tabac-cannabis pour 1,3 % et alcool-cannabis pour 0,6%, toutes deux caractéristiques des jeunes générations, et enfin la quasi inexistante alcool-cannabis avec 0,1 %.

##### - L'association de produits illicites :

La moitié des toxicomanes présente un abus ou une dépendance à l'alcool et quasi 100 % une dépendance tabagique (33).

*@ La plupart des toxicomanes aux opiacés associent plusieurs produits.*

Les combinaisons les plus fréquentes sont :

Héroïne + opiacés autres+ benzodiazépines

Héroïne + cocaïne ou cannabis,

Cocaïne + alcool + stimulant

Certaines associations sont cependant bénéfiques : ce sont des cas bien particuliers !

Chez des sujets substitués, suivis en centre de soins ou en médecine générale, des enquêtes montrent que la consommation parallèle (héroïne) au traitement de substitution, va diminuer avec la durée de ce traitement .

Au bout d'un an, les sujets sous protocole méthadone consomment moins d'héroïne (5 %) que les patients substitués depuis moins longtemps (12 %).

Dans une même enquête en médecine générale, au bout de deux ans de substitution par buprénorphine, la consommation parallèle d'héroïne passe de 40 % à 11 %.

Par contre dans ces populations, on constate que le recours à l'alcool et aux benzodiazépines reste fréquent avec utilisation respective d'alcool chez 72 % et de benzodiazépines chez 26 % d'entre eux (61).

Ils utilisent aussi des antitussifs à base de codéine, codéthyline et pholcodine pour quatre raisons : ce sont des succédanés de l'héroïne lorsqu'ils ne peuvent s'en procurer (ils sont en vente libre, sous de multiples formes galéniques), peuvent être utilisés par voie orale (présentant moins de risques infectieux qu'en intra-veineux), à prix très inférieur à celui de l'héroïne. Il en est de même, car leurs propriétés sont voisines de celles de l'héroïne, pour le dextromorphan (analogue de la codéine) et le zipéprol (retiré du marché pharmaceutique).

*@ Chez les usagers de drogues à des fins récréatives :*

La consommation survient généralement lors d'événements sociaux particuliers (fêtes, techno, raves) et concerne les stimulants, le cannabis et l'alcool.

Les combinaisons souvent utilisées sont :

cannabis + alcool + tabac

cannabis + ecstasy

cannabis + cocaïne

amphétamines et héroïne.

Selon l'OEDT, (enquête menée en Autriche) sur la consommation de drogues au cours d'un festival rock annuel en 2001, 35 % des usagers de drogues en consommaient trois à la fois, ou plus.

Dans le cas de l'ecstasy, tout consommateur peut être involontairement amené à une polyconsommation, les échantillons étant très souvent « trafiqués » (63).

@ Parmi les usagers pris en charge dans les différentes structures socio-sanitaires (61).

60 % d'entre eux déclarent une consommation de plusieurs produits illicites :

pour 53 % il s'agit d'une association de 2 produits

pour 27 % il s'agit d'une association de 3 produits

pour 20 % il s'agit de plus de 3 produits.

La quasi totalité a consommé au cours du mois écoulé un produit licite : 92 % du tabac, 80 % de l'alcool et 85 % du cannabis en plus de leur consommation problématique d'un ou plusieurs produit(s) illicite(s). Voici un aperçu de ces associations :

**Tableau n°1 : Associations de SPA consommées au cours des 30 derniers jours chez les usagers de drogues pris en charge, 1999 (en %)**

	Héroïne N = 3273	Cocaïne N = 1875	BZD N = 2404	Cannabis N = 6718	Ecstasy N = 335	Alcool N = 3688
Héroïne	-	44	15	13	21	13
Buprénorphine	10	9	11	5	5	6
Hors prescription						
Cocaïne	25	-	8	7	24	7
BZD	11	11	-	10	4	18
Cannabis	27	27	27	-	51	40
Hallucilogènes	1	2	1	1	11	1
Ecstasy	2	4	1	2	-	2
Amphétamines	1	2	1	1	4	1
Alcool	14	13	28	22	16	-

Source : enquête novembre 1999, DREES, DGS

Pour la lecture du tableau : sur les 3273 consommateurs d'héroïne dans les 30 derniers jours, la buprénorphine hors prescription médicale est aussi consommée dans 10% des cas, la cocaïne dans 25% des cas... Une substance pouvant être associée à deux autres, les chiffres en colonne ne s'additionnent pas.

La fréquence des associations varie selon le produit considéré. Le cannabis apparaît largement lié à toutes les substances.

Il semblerait qu'il y ait une sous estimation en ce qui concerne les observations d'association avec les BZD, l'alcool et le cannabis.



Après comparaison avec les résultats de l'enquête OPPIDUM de la même période, ce phénomène s'expliquerait par une moindre attention à l'égard du recueil de ces consommations considérées comme licites et banales (les objectifs des deux enquêtes étant différents) (63).

- L'association de médicaments :  
anxiolytiques et hypnotiques chez les personnes âgées par exemple.

#### 4.3. Quels sont les risques ?

Ils sont difficiles à préciser tant les combinaisons de produits sont variées et fluctuantes dans le temps.

Il faut approfondir la recherche sur les risques pharmaco-toxicologiques de certaines combinaisons. Les effets de chacune des drogues peuvent être purement additifs mais des interactions pharmacologiques imprévisibles sont toujours possibles.

Il est important d'alerter les participants de la culture rave des effets à long terme des drogues « récréatives » et des dangers des drogues souvent frelatées.

#### 4.4. La mortalité

En 2000, parmi les décès relatifs à une overdose, on a relevé chez 45 % d'entre eux la présence de plusieurs substances, l'héroïne étant la plus fréquente.

### **5. L'intoxication médicamenteuse volontaire : IMV**

Selon le DSMIV, une intoxication médicamenteuse volontaire est définie comme « un ensemble de signes spécifiques dus à la substance ayant des conséquences sur la conscience, les fonctions cognitives, le comportement et les perceptions ».

La définition de la CIM10 est identique.

Une étude de l'INSERM sur les décès par suicide nous révèle l'ensemble des faits suivants (66) : les suicides représentent plus de 15 % des décès dans la tranche d'âge 15-44 ans, et encore 7 % entre 45 et 54 ans.

Ils représentent la deuxième cause de mortalité, après les accidents de la route pour les 15-24 ans et la première cause pour les 25-34 ans.

Tous âges confondus, le suicide par ingestion de substances (14 %) arrive en troisième position après le suicide par pendaison (38 %) et le suicide par armes à feu

(24%). C'est le premier mode de suicide chez la femme (26%) et le troisième chez l'homme (9%).

Ce n'est qu'à partir de 40 ans que les taux de séjours hospitaliers pour IMV se rapprochent dans les deux sexes, à partir de 75 ans ils deviennent supérieurs chez l'homme.

L'IMV est fréquente et responsable de 14% des suicides et de 90% des tentatives de suicide.

L'incidence de l'IMV est estimée à 4 pour mille par habitant et par an. Elle est sous estimée, 20 à 30% des personnes victimes d'une IMV seraient maintenues à domicile, échappant aux données épidémiologiques (67) (68). Une étude au début des années 1990 dans l'agglomération de Nancy estimait cette incidence à 5 pour mille habitants (69).

En France, les médicaments sont la cause de 87 % des intoxications volontaires de l'adulte.

Les conséquences des IMV ont considérablement évolué au cours des deux dernières décennies: leur prise en charge s'est nettement améliorée et les connaissances pharmacologiques se sont accrues. Néanmoins, certaines restent létales et la mortalité globale en 1999, toutes substances confondues, est de 2% pour les hommes et 2,4% pour les femmes, sauf pour les cardiotropes où elle atteint 15 à 20%.

### 5.1. IMV les plus fréquentes

Un ensemble d'études rétrospectives européennes depuis 1971 s'accorde à affirmer que les médicaments les plus utilisés à but "auto-lytique" peuvent être regroupés en quatre catégories:

- les anxiolytiques (benzodiazépines et apparentés, méprobamate)
- les anti-dépresseurs (tricycliques, IMAO, IRS)
- les hypnotiques et sédatifs
- et - les analgésiques (AINS, Paracétamol) ou les substituts de l'héroïne (principalement dérivés opiacés).

Le bilan d'activité du Centre Anti-Poison de Lille pour l'année 2000 a révélé que la majorité des IMV ont été réalisées avec des molécules agissant sur le système nerveux. Ce sont les médicaments à tropisme cardiovasculaire qui tiennent la seconde position en fréquence (71).

L'analyse de 155 IMV accueillies au CHU de Dresde en Allemagne (de janvier 1998 à décembre 1999) a comptabilisé : 44% de substances hypnotiques et sédatives, 32% de benzodiazépines, 18% d'analgésiques et 12% d'anti-dépresseurs, en cause (72).

Cependant la littérature révèle, en parts plus restreintes, les autres médicaments en cause: les cardiotropes (digitaliques), les substances à effet stabilisant de membrane (bêta-bloquants, anti-arythmiques classe I, carbamazépine, phénotiazines, anti-paludéens).

Deux études rétrospectives réalisées dans le service des urgences du CHU Tenon à Paris, sur deux périodes de 12 mois, 1992-1993 et 2001-2002, concernant les IMV ayant bénéficié de soins, permettent de mettre en évidence que le profil des différentes classes pharmacologiques incriminées ne s'est pas foncièrement modifié sur cette période de 10 ans (73).

Pour les deux périodes, les médicaments psychotropes prédominaient (77 et 78%) tout en restant stables. C'est seulement à l'intérieur de la classe des médicaments psychotropes qu'une évolution a été constatée: les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques sont de moins en moins utilisés, alors que la part des nouveaux antidépresseurs et des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines a augmenté.

L'évolution des chiffres de la consommation « à but suicidaire » concorde avec celle de la consommation « banale ». Parmi les benzodiazépines, le bromazépan (LEXOMIL®) était la plus utilisée (30% en 1993 et 35% en 2002).

Parmi l'ensemble des autres classes utilisées, les proportions d'utilisation sont sensiblement moindres lors de la seconde période : le paracétamol tient la première place (68 et 64% des cas, en 1993 et 2002) au sein des antalgiques tandis que les antalgiques morphiniques gagnent du terrain au cours du temps (2,7% en 1993 à 22% en 2002).

## 5.2. Psychotropes dans les IMV :

Tableau n°2: Classes de médicaments listés dans les tentatives de suicide médicamenteux (74).

	CAP *	Bordeaux **	Strasbourg ***
	1990-1991	1987-1988	1997
	(% des cas)	(% des cas)	(% des cas)
Benzodiazépines	66	56	59
Benzodiazépines apparentées	5	-	-
Antidépresseurs	13	9,5	15
Tranquillisants (surtout carbamates)	6,7	4,5	4
Neuroleptiques	5,6	3,9	7
Barbituriques	1	2,5	5
Analgésiques / Antalgiques	11	11	11
Médicaments cardio-vasculaires	7,5	2,2	-
Alcools associés	14	25	30

\*CAP de Lyon et Marseille, 800 cas (75)

\*\* Service de réanimation, 3535 intoxications (76)

\*\*\* Service de réanimation, 776 intoxications (dont 92% d'IMV) (77)

Il s'agit pour l'essentiel de psychotropes (benzodiazépines, 60 %) et d'antalgiques et analgésiques (11 %). La fréquence de benzodiazépines et neuroleptiques est stable, les anti-dépresseurs sont en hausse et le bromazépam (LEXOMIL®) est la première molécule rencontrée.

Dans 45 % des cas d'IMV comptabilisés au CAP, était présente une association de plusieurs toxiques ; l'alcool s'y ajoutait dans 14% des cas.

Le médicament a une place particulière dans le geste suicidaire ; 70 à 80% des suicidants utilisent ceux qui leur ont été prescrits (le plus souvent des psychotropes), par leur médecin traitant dans 51% des cas, ou par leur psychiatre dans 32% des cas, moins de 1 mois avant le geste suicidaire (pour 47%).

## 5.3. Morbidité, décès (74)

4/5 des suicidants étaient déprimés et seulement 3/5 étaient traités.

Les tentatives de suicide peuvent être répétées, 42 à 47 % de suicidants sont des récidivistes.

Le taux de décès est de l'ordre de 0,20 à 0,25 % (75) (76), mais dépasse 1 % chez les plus de 65 ans (78).

#### **IV- LA DÉPENDANCE : APPROCHE NEUROBIOLOGIQUE et FACTEURS FAVORISANTS.**

##### **1. Neurobiologie de la dépendance.**

###### 1.1. Généralités (50) (79)

Mieux comprendre les effets sur le cerveau pour mieux soigner les dépendances est une priorité pour les chercheurs qui les considèrent comme maladies plutôt que comme des vices ou délinquances.

Nos connaissances actuelles sont issues quasi exclusivement de modèles animaux et d'études de leurs comportements. Chez l'homme, c'est la neuro-imagerie fonctionnelle (PET-scan ou IRM fonctionnelle) qui permet de mesurer l'activité cérébrale dans diverses situations telles que la consommation du produit, le sevrage...

Les produits toxicomanogènes ont pour cible principale le cerveau où ils agissent sur la cellule neuronale, au niveau de structures spécialisées.

Au niveau du neurone, ces substances interfèrent avec les neurotransmetteurs.

Au niveau des structures, elles altèrent leurs fonctions.

La dépendance n'est pas le fruit des seuls effets pharmacologiques des produits addictifs mais de leur interaction avec l'équipement neurobiologique des individus, équipement variable, génétiquement déterminé puis soumis aux influences de l'environnement et de l'expérience.

## 1.2. Action des substances psychoactives au niveau cellulaire (79) (80).

Pour passer d'un neurone à l'autre, l'influx nerveux se transforme en message chimique, par l'intermédiaire d'une substance chimique ou *neurotransmetteur*, stocké dans de petites vésicules au niveau du renflement pré-synaptique du neurone émetteur.

Ce neurotransmetteur, libéré dans la fente synaptique, se lie à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane post synaptique du neurone récepteur.

Il existe différents types de neurotransmetteurs: la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine, le GABA, le glutamate et les opioïdes endogènes sont les plus connus et interviennent dans le fonctionnement des drogues. Ils ont des effets centraux et périphériques bien spécifiques.

### a) En situation normale :

Les mouvements de tous les transmetteurs sont liés les uns aux autres et sont soumis à des mécanismes de contrôle qui maintiennent un état d'équilibre ou d'*homéostasie* du cerveau.

Pour éviter que la stimulation du neurone post-synaptique ne se prolonge indéfiniment, il existe deux systèmes régulateurs au niveau de l'espace inter-synaptique : soit la dégradation,

soit la recapture de la molécule libérée.

Dans la dégradation, les enzymes spécifiques métabolisent le neurotransmetteur qui n'aura plus d'effet sur le neurone post-synaptique.

Dans la recapture, le neurotransmetteur est récupéré par le neurone pré-synaptique pour être réutilisé.

En général, les deux sont associés.

### b) En cas d'utilisation de substances psychoactives

Cet équilibre est bouleversé au niveau de la synapse.

Les substances psychoactives ont la propriété de mimer les effets des neurotransmetteurs naturels ou endogènes et de perturber le fonctionnement normal du cerveau.

Elles bloquent une fonction ou altèrent les processus de stockage, de libération ou d'élimination des neurotransmetteurs.

Elles agissent au niveau de la synapse, selon *quatre stratégies essentielles* (81):

\* Par stimulation des récepteurs :

La molécule possède la même structure que le neurotransmetteur. Elle agit à sa place sur le récepteur post-synaptique mais de manière beaucoup plus puissante.

C'est le cas de l'opium et de la morphine qui s'installent dans les récepteurs à endorphine, également de l'héroïne, mais également du cannabis ou de la nicotine qui s'installent sur les récepteurs spécifiques.

\* Par blocage des récepteurs :

La molécule s'emboîte dans le récepteur et le bloque ; le neurone post-synaptique n'est pas stimulé. C'est une molécule antagoniste.

C'est le cas des neuroleptiques : ils bloquent les récepteurs à la dopamine ; il en est de même avec l'alcool qui lui, bloque des récepteurs GABA et NMDA.

\* Par blocage des transporteurs :

Les transporteurs sont des pompes aspirantes qui recaptent les neurotransmetteurs présents dans la synapse lorsqu'ils ont déjà agi sur leurs récepteurs spécifiques au niveau du neurone post synaptique.

Le neurotransmetteur est alors stocké dans la synapse et ses effets sont exacerbés.

Ceci concerne les amphétamines, certains antidépresseurs (ISRS), la cocaïne qui empêchent la recapture de la dopamine et l'ecstasy qui augmente la sérotonine et la dopamine dans la synapse en bloquant sa recapture.

\* Par blocage des enzymes :

S'il n'existe pas de transporteurs recaptant les neurotransmetteurs, ce sont des enzymes qui ont pour mission de les dégrader.

Certaines drogues les paralysent ou les inhibent ; le neurotransmetteur s'accumule alors dans la synapse.

C'est le cas des IMAO et de la fumée de cigarette.

La drogue en modifiant cinétique et amplitude de production de dopamine, induit une sensation de satisfaction.

Cette dérégulation conduit le toxicomane à mémoriser artificiellement les évènements associés à la prise du produit et à devenir dépendant.

D'autres effecteurs que la dopamine jouent un rôle clé dans la modulation du système hédonique tels la sérotonine, la noradrénaline, l'acétylcholine...mais également des neuropeptides tels que les enképhalines et la cholécystokinine...

En résumé (79), les substances psychoactives exercent leurs effets sur le cerveau selon des voies d'action différentes. Elles s'associent à plusieurs types de récepteurs et peuvent augmenter ou diminuer l'activité des neurones par des mécanismes différents. Par conséquent leurs caractéristiques sont différentes, ainsi que leurs effets sur le comportement, la vitesse d'apparition de la tolérance, les symptômes de sevrage et les effets à court et à long terme.

### 1.3. Structures cibles du cerveau, sensibles à l'action des substances psychoactives (37) (52) (81).

Le système limbique contrôle et module les comportements d'éveil, de repos, de sommeil, de vigilance, d'excitation, de rage ou de docilité. Toutes ces fonctions sont régulées par l'hypothalamus qui reçoit les signaux du système limbique. Elles sont profondément altérées par la (les) drogue(s).

Au cours des années 50, les travaux d'Olds et Milner ont permis d'identifier dans la région limbique, un ensemble de structures cérébrales regroupées sous le nom de **CIRCUIT DE RECOMPENSE** à partir desquelles on peut induire un conditionnement d'auto-stimulation. Lors de travaux menés sur des rats, une électrode est implantée dans l'une de ces structures ; si elle est reliée à un stimulateur qui peut être déclenché en appuyant sur un levier, l'animal s'auto-stimule souvent aux dépens de la satisfaction de besoins vitaux tels que la faim et la soif.

Si l'on lèse chimiquement par une injection de toxine (au niveau du noyau accumbens), certaines fibres dopaminergiques, ce comportement d'auto-stimulation cesse.

D'après Olds, la récompense serait l'objectif principal du comportement animal.

Trois structures paraissent déterminantes :

*L'aire tegmentaire ventrale* ATV, située dans le mésencéphale, qui contient les neurones dopaminergiques. Leurs axones se projettent sur le système limbique et le cortex pré-frontal. Ces structures sont impliquées dans les émotions, la pensée, la mémoire, la prévision et la réalisation de comportements.

*Le noyau accumbens*, situé dans la région septale, devenu depuis les années 80 pour les neurochirurgiens, « le saint siège » du plaisir procuré par les drogues. Il est innervé par les neurones dopaminergiques et ses connexions ont une interface entre le système limbique et le système moteur.



Son rôle initial dans l'évolution consistait à associer les sensations de plaisir à des activités indispensables à la survie : boire, manger, se reproduire. Il intervient dans les processus de motivation et d'apprentissage.

*Le cortex préfrontal*, dont le rôle dans les processus attentionnels, motivationnels et directionnels est bien démontré.

**LE CIRCUIT DE RECOMPENSE** regroupe ces différentes structures. Il est relié à l'hypothalamus et l'informe d'une récompense. Il est également relié au circuit qui intervient dans la mémoire (hippocampe et amygdale). C'est la mémoire qui détermine si le stimulus est positif ou négatif.

Il supervise les émotions, du plaisir à l'angoisse, contrôle aussi les mouvements, les réflexes, le sommeil, la faim, la soif, la reproduction. Il participe à la satisfaction de vivre.

#### 1.4. Mécanismes de la dépendance (37) (82) (83) 84) (85).

L'étude des mécanismes de la dépendance s'inscrit dans diverses perspectives : pourquoi seules certaines personnes rencontrant un produit addictifs le consomment-ils ? Pourquoi élit-on un toxique plutôt qu'un autre ? Peut-on reconnaître les sujets exposés à la toxicomanie et exercer une prévention ?

Différents processus s'intriquent dans le phénomène de dépendance : renforcement positif (effets hédoniques), renforcement négatif (déplaisir, souffrance morale ou physique), tolérance (phénomènes adaptatifs s'opposant aux effets du produit). Dans les années 80, deux théories essayent d'expliquer pourquoi le toxicomane recherche la drogue de façon compulsive et pourquoi ce besoin ne fait que croître. L'une est basée sur le plaisir, l'autre sur la souffrance.

##### a) Le renforcement positif

Le système de récompense est activé par une libération de dopamine en grande quantité.

La plupart des produits addictifs sont des agonistes dopaminergiques. Ils agissent par différentes actions sur les neurotransmetteurs.

- Stimulation des récepteurs (Amphétamine),
- Inhibition de la recapture (cocaïne),
- Blocage des récepteurs (cocaïne, les agonistes GABAergiques dont l'alcool, les benzodiazépines, les barbituriques)

- Activation des récepteurs nicotiques situés sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale.

Deux expérimentations précisent les effets des produits addictifs sur le système de récompense.

#### ✧ L'étude d'auto-administration de drogue.

Ce phénomène est très proche des modalités de consommation de drogues chez l'homme.

Un rat à qui on implante une cathode intraveineuse reliée à une pompe capable d'injecter de la cocaïne par exemple, dans une cage, est mis en présence de deux leviers : l'un est actif, délivre le produit (cocaïne), l'autre inactif, ne délivre qu'un placebo (sérum physiologique).

Très vite, le rat appuie sur le levier actif uniquement et de nombreuses fois par jour.

Il devient hyperactif, en oublie de manger et boire jusqu'à périr d'inanition.

Cette auto-stimulation est sensation de plaisir. On dit que la cocaïne produit un effet de renforcement positif.

L'animal peut s'auto-administrer la plupart des drogues qui sont toxicomanogènes chez l'homme, sauf les hallucinogènes de type LSD, mescaline...

Ce phénomène observé chez l'animal constitue un excellent index de prédiction de ses potentialités toxicomanogènes chez l'homme.

#### ✧ Le test de préférence

Proposons à un rat de se mouvoir dans deux cages différentes par leur environnement et par la possibilité de s'auto-administrer une drogue.

L'animal a rapidement tendance à apprécier la cage 1, où il reçoit la drogue qui le satisfait (produit à effet de renforcement positif).

Si l'expérience est répétée à distance (même plusieurs mois) mais avec délivrance uniquement de placebo, l'animal garde une préférence pour la cage 1 (rôle de la mémorisation : il a l'espoir probable d'y retrouver cette sensation de satisfaction).

Si l'animal choisit systématiquement la cage 2, où il a reçu le placebo, on conclut que le produit a eu des effets aversifs.

Si l'animal pénètre au hasard dans l'une ou l'autre des deux cages, on en déduit que le produit est neutre, n'ayant pour lui ni effets plaisants ni effets aversifs.

Les résultats sont les mêmes avec d'autres drogues telles les amphétamines, la morphine, les opiacés et l'alcool.

Ces expériences montrent que chez l'animal comme chez l'homme, les produits addictifs n'ont pas tous des effets plaisants ; ils ont parfois des effets aversifs.

Cela montre que dans la dépendance psychique d'autres mécanismes qu'une activation du système de récompense interviennent : la mémorisation, les facteurs environnementaux, la sensibilité particulière de l'individu (génétique), l'importance des conditionnements du type pavlovien.

Selon l'existence du renforcement positif des drogues, le passage à la dépendance est lié au besoin irréprensible d'éprouver à nouveau la sensation de plaisir conduisant le sujet à la recherche compulsive de drogue.

Cage (1)	Cage (2)
Sol douillet et parois de couleur	Normale
Levier actif (libérant une dose de drogue)	Levier inactif (libérant du sérum physiologique)

b) Le renforcement négatif.

L'usage prolongé d'une drogue modifie peu à peu ses effets subjectifs.

Ainsi au cours du développement de la dépendance, on peut observer une diminution progressive de la sensation de plaisir produite par l'administration de la substance, accompagnée d'une augmentation de la sensation de malaise quand la drogue n'est plus présente dans l'organisme.

La conséquence de ce phénomène est que les consommateurs excessifs vont être finalement incités à utiliser la drogue, plutôt pour palier ces malaises émotionnels et physiques (manque) que pour obtenir les effets positifs de celle-ci. C'est la théorie du *renforcement négatif*.

Il est ainsi démontré que l'arrêt de la consommation d'héroïne, de cocaïne ou d'alcool produit une diminution de la dopamine dans le noyau accumbens et que la sévérité

des syndromes de sevrage (douleurs physiques) est atténuée par l'administration locale de dopamine.

Cette théorie montre donc que la dépendance à un produit peut survenir pour éviter les souffrances du syndrome de manque, dans le cadre du déséquilibre qui apparaît avec le *sevrage*.

Quand à la *tolérance*, c'est l'épuisement progressif des effets d'un toxique qui conduit à en augmenter régulièrement la dose et/ou les prises.

Elle résulte des phénomènes adaptatifs moléculaires, cellulaires et comportementaux qui tous, s'opposent aux effets du produit.

Ils ont été étudiés à propos de la tolérance aux opiacés, prescrits pour leur effet analgésique. La prise prolongée du produit entraîne une désensibilisation des récepteurs activés par le produit puis leur destruction. Elle entraîne également une modification de l'activité des effecteurs cellulaires.

### c) Le conditionnement.

C'est, sans aucun doute un autre déterminant de la dépendance.

Les effets conditionnés des drogues sont de type pavlovien. Ils se développent à l'insu du sujet qui ne peut lutter contre.

Si l'on associe un stimulus donné à la consommation de toxique, ultérieurement la seule présentation du stimulus déclenchera la quête.

Il peut s'agir :

- d'un environnement particulier, de nombreuses rechutes ont lieu lorsque le toxicomane retrouve les lieux et les compagnons de son intoxication
- d'un autre produit addictif ainsi, la consommation d'alcool pousse à allumer une cigarette ;
- des signaux sensoriels délivrés par l'administration du produit ;
- des effets subjectifs d'une faible quantité : le petit verre consommé par l'alcoolique abstinent à l'occasion d'une réunion familiale est trop souvent la cause de rechute.

Si le rôle du conditionnement paraît bien établi, il reste que nous ne savons pratiquement rien sur son substratum neurobiologique. Il pourrait s'agir d'un dysfonctionnement du cortex orbito-frontal, structure en lien avec les aires

sensorielles. Il est impliqué dans la mise en acte chez le sujet sain et dans l'apparition de comportements compulsifs.

d) La mémorisation

Pour certains auteurs, la poursuite des conduites addictives serait le résultat de l'utilisation des circuits de la mémoire. Le souvenir hédonique intense est emmagasiné dans le cerveau. De même, le souvenir de circonstances environnementales et émotionnelles qui ont entouré la première prise et le début de la conduite addictive, engendre la rechute.

C'est ainsi qu'un individu longtemps soumis aux drogues, puis sevré et abstinent, peut ressentir un état de manque si l'environnement lui évoque la prise passée de drogues, surtout si l'expérience lui avait été agréable (le manque serait moins senti si l'expérience lui avait été désagréable). La présence de stimuli associés à l'état de manque est capable de réactiver le système.

On pense qu'il y a à l'intérieur des réseaux neuronaux, des processus biochimiques qui sont très longs à disparaître et entretiennent la dépendance physique.

L'hypothèse avancée est que la stimulation chronique des voies hédoniques modifierait les équilibres entre des protéines, dont l'action est liée à leur phosphorylation ; selon certains auteurs, la quantité et la diversité de ces protéines phosphorylées dépasserait la capacité des enzymes déphosphorylantes (phosphatases) à rétablir l'équilibre pré-existant.

Il est possible que les effets de mémorisation impliquent les systèmes opposants (cholecystokinine) ainsi que les hormones du stress au travers de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien.

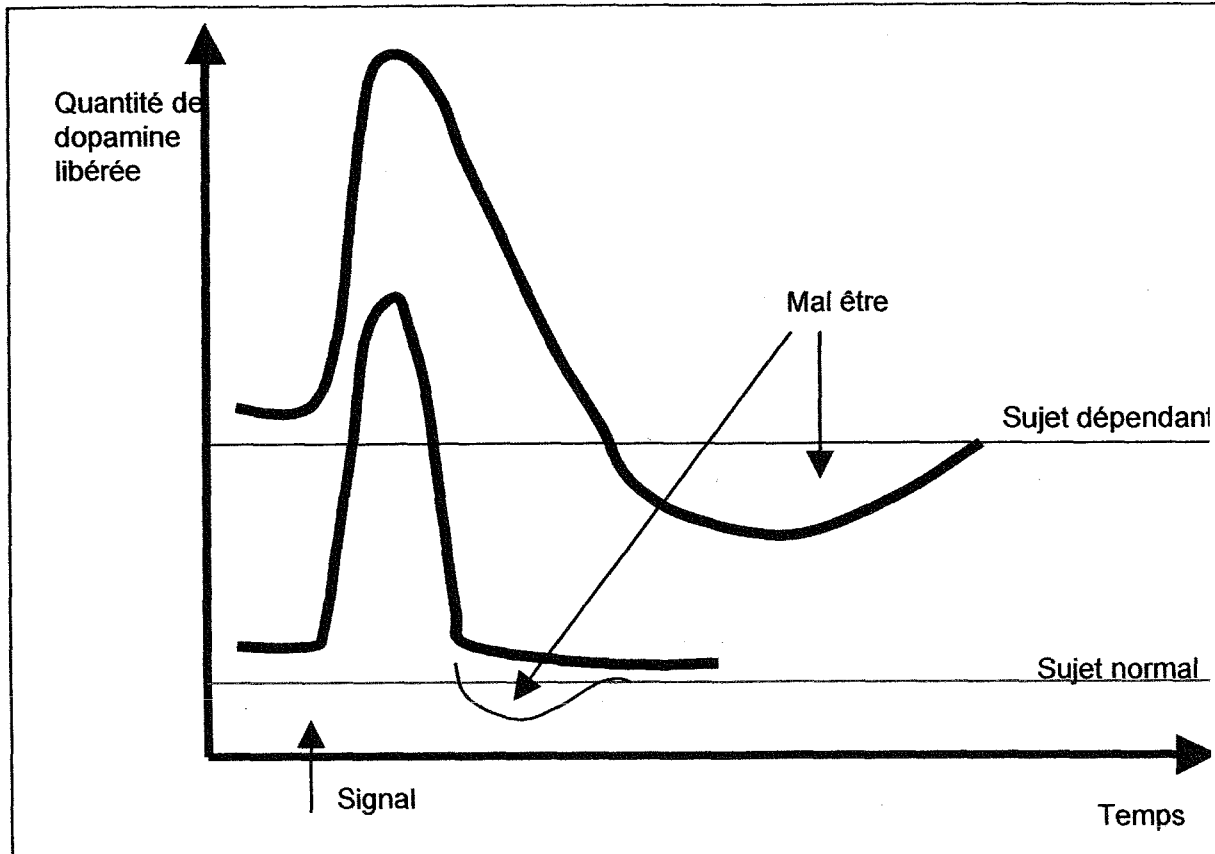
On a pu montrer que l'activation par les opioïdes endogènes du système hédonique au niveau du noyau accumbens déclenche la libération de cholécystokinine dans l'hippocampe, une structure bien connue pour son rôle dans la mémoire.

e) Installation de la dépendance (52) (82)

La dépendance est due aux variations de la cinétique et de l'amplitude de production de dopamine. Elle apparaît avec le temps et la répétition des prises.

Les produits psychoactifs amplifient la sécrétion de dopamine.

Il existe un niveau de base de l'activité dopaminergique. Ce niveau de base est dépassé dès l'apparition du signal précurseur (ou signal de récompense), et se traduit par l'augmentation de libération de dopamine ; il revient à l'état basal dès l'obtention de la récompense.



**Schéma n°3 : Activité des neurones dopaminergiques**

Une fois la récompense obtenue, l'hypothalamus envoie un message stimulant les neurones qui libèrent la dopamine.

Si la récompense attendue n'est pas obtenue, l'activité neuronale descend en dessous du niveau de base d'où la sensation de malaise ; l'hypothalamus ne stimule pas les neurones dopaminergiques.

On assiste à une baisse transitoire de la dopamine. En dessous d'un certain seuil, cette baisse est associée à un mal être.

Ce seuil est relatif et peut se trouver augmenté par l'existence de stress antérieurs (rôle des glucocorticoïdes qui modifient la réactivité des neurones dopaminergiques) et par l'ingestion chronique de produits tels que les psychotropes responsables de hausses répétées de dopamine libérée. Des pathologies mentales comme la

dépression (en relation avec la dopamine), peuvent être aussi à l'origine de cette augmentation ou en être la conséquence.

L'élévation chronique du seuil, augmente la possibilité de se trouver en dessous, donc la possibilité de se trouver en état de malaise.

Le seuil autour duquel fluctue l'activité de ces neurones dopaminergiques est fondamental dans l'attitude face aux drogues.

Ainsi, s'il est au dessus du seuil, le cerveau cherche la récompense et ressent la satisfaction.

Au contraire, s'il est en dessous, il sera victime du manque.

Le système de récompense devra atteindre ou mieux dépasser ce seuil pour que puisse apparaître la sensation de satisfaction ou pour, au moins, faire disparaître la sensation de manque.

En situation normale (stimulus naturels type alimentation, activité sexuelle), l'activité neuronale dopaminergique ne dure que quelques instants, 1 à 2 secondes.

Par contre, lors de l'administration d'une substance dépendogène, cette libération dure environ 10 minutes. La cinétique est alors perturbée, les taux de dopamine sont artificiellement augmentés, tous les éléments de l'environnement et les sensations psychiques sont associés à la récompense. Il y a mémorisation des associations, ainsi la dépendance peut rester silencieuse pendant des mois, malgré l'absence de drogue.

#### f) Conclusion

En temps normal, le circuit de récompense est activé par des stimuli naturels tels des stimuli sensoriels (auditifs, sensation de faim), il en résulte un plaisir procuré par la satisfaction du désir.

Sous l'effet des substances psychoactives, le fonctionnement chimique du cerveau est sollicité et réagit par production de dopamine. Cette réaction se produit au niveau du noyau accumbens et le système de récompense auquel il appartient se charge de la régulation de l'équilibre chimique cérébral : c'est l'homéostasie cérébrale. Le cerveau se doit d'être en perpétuelle « alerte » pour s'adapter aux conditions environnementales.

La première prise de drogue répond le plus souvent à une recherche de sensations. Cependant, inévitablement en modifiant la cinétique et l'amplitude de production de la dopamine, la drogue induit une sensation de satisfaction (obtention d'un effet euphorisant) et détermine l'apparition rapide d'une dépendance pour une partie

seulement des utilisateurs. Les autres s'affranchiront facilement de la drogue qu'ils ont essayée.

Les effets subjectifs ressentis au cours d'une première prise de drogue sont très différents : ils peuvent être aversifs comme ils peuvent être très plaisants.

Selon certains auteurs c'est la recherche de l'effet plaisir qui motive, tout du moins initialement, l'individu à renouveler l'expérience. C'est l'élément essentiel dans la poursuite de la dépendance. Le plaisir induit par la substance varie dans son intensité, du simple apaisement à la sensation d'extase, selon la nature du produit, son mode d'utilisation et la prédisposition génétique de l'individu.

Le toxicomane mémorise les événements associés à la prise de produits et en devient dépendant.

La dopamine n'explique pas, à elle seule, ces processus ; les effets de neuromodulateurs tels que la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine y sont associés. Il existe un lien particulièrement fort entre les neurones dopaminergiques et noradrénergiques (sensibles aux perceptions sensorielles externes) à l'origine des phénomènes de mémorisation.

Ainsi, la dépendance n'est pas le fruit des seuls effets pharmacologiques des produits addictifs, mais de leur interaction avec l'équipement neurobiologique des individus (équipement variable), génétiquement déterminé puis soumis aux influences de l'environnement et de l'expérience.

Les perspectives ouvertes par la biologie des drogues sont immenses. Le développement de la neurobiologie allié à celui du génie génétique, peut contribuer à améliorer les traitements et la prévention offerts aux toxicomanes.

A partir de la définition d'un profil neurobiologique du consommateur, on pourrait déterminer son degré de sensibilité aux drogues, c'est à dire faire un diagnostic prédictif, et prescrire le traitement le plus approprié en cas de toxicomanie avérée.

## 2. Les facteurs favorisant de la dépendance (39) (41) (50) (52) (59).

Chez un individu, la dépendance à une substance résulte de l'action combinée des trois facteurs suivants : l'*individu*, la *substance* et l'*environnement*.

La neurobiologie a permis d'exposer une partie seulement des facteurs liés aux produits, ce sont les facteurs communs.



La dépendance ne s'installe pas d'emblée, elle implique un parcours allant des premiers usages, vers une consommation occasionnelle et régulière, puis à l'usage nocif ou abus du produit, jusqu'à la véritable dépendance.

Les premières consommations sont essentiellement conditionnées par la rencontre du sujet avec un produit. Cette rencontre, qui dépend des risques environnementaux, est aussi favorisée par des facteurs culturels (place de l'alcool dans la société française) et des facteurs sociaux (influence de l'entourage, la famille, les pairs).

L'évolution vers l'abus ou usage nocif puis vers la dépendance implique l'intervention secondaire de deux autres types de facteurs : les facteurs individuels de vulnérabilité et les facteurs liés au produit (ses caractéristiques).

De l'interaction de ces trois types de facteurs, individuels I, environnementaux E et facteurs liés au produit P, dépend le risque de dépendance.

### 2.1. Facteurs liés à l'individu

Ils concernent la personnalité et l'histoire de l'individu.

Il n'existe pas une personnalité de toxicomane ; ils ont tous des traits communs.

#### a) Son histoire, ses antécédents personnels et familiaux, ses expériences

Peuvent avoir un retentissement sur l'apparition d'une dépendance.

On citera parmi *les expériences marquantes*,

- un manque de soins maternels ou au contraire mères au comportement symbiotique, le stress précoce dans l'enfance, certains troubles du comportement ou des conduites (fugues, école buissonnière, petite délinquance), l'existence de troubles de l'attention, d'une hyperactivité, d'une intolérance aux frustrations...
- les événements de vie tels : le deuil, les grossesses non désirées, les viols ou incestes, les maladies graves, l'absence de domicile fixe, le divorce, l'isolement...tous favorisent un stress. Le stress active les neurones libérant la dopamine et les corticoïdes, par ce biais augmente la réactivité de la personne aux produits psychoactifs et ainsi stimule l'auto-administration.
- les antécédents familiaux de type : fréquence élevée de conduites d'IMV (toutes substances confondues) ou de suicide, fréquence d'abus d'alcool, fréquence d'ignorance par les parents de la conduite de leur enfant (complicité voir encouragement à consommer telle ou telle substance).

b) L'âge

L'adolescence est la période la plus propice aux premières consommations et à la mise en place des processus addictifs. C'est une période de remise en question et d'acquisition d'autonomie.

Selon Tarter 1990, le nombre des consommateurs abusifs et dépendant de l'alcool après dix ans de consommation, est d'autant plus élevé que leur consommation a débuté entre onze et quatorze ans.

Actuellement, à dix huit ans, on constate que plus de 50 % de jeunes ont expérimenté une drogue prohibée, 80 % ont touché au tabac, et enfin 92 % à l'alcool.

Les psychotropes représentent une tentation quasi permanente chez les adolescents.

c) Le sexe

Les femmes se révèlent plus consommatrices de médicaments psychotropes et les hommes de drogues illicites.

d) Le comportement, la personnalité

Les perturbations du comportement de l'individu en fonction de sa personnalité (timidité, émotivité, instabilité, agressivité) et de son tempérament (audace, hyperactivité, attirance pour les risques) semblent largement associées à l'émergence de consommation addictive de produits psychotropes.

L'impulsivité : plus elle est intense, plus le sujet risque des rechutes.

Les personnes à la « recherche de sensations » (modèle de Zuckerman) qui ont besoin de sensations et d'expériences variées, complexes et nouvelles avec la volonté et le goût de prendre des risques physiques et sociaux, sont nettement plus fragiles face à des comportements d'addiction.

Cette dimension est fréquemment retrouvée chez les utilisateurs d'héroïne, cannabis, amphétamines et psychodysléptiques, cocaïnomanes et joueurs pathologiques.

La souffrance, difficile à verbaliser, souvent présente, par la simple douleur d'être ou d'exister, par l'existence d'un sentiment de vide intérieur, par la perte du sens de l'identité ou de l'existence, peut aussi entraîner l'addiction.

Les difficultés de communication avec autrui, la discontinuité précoce dans les relations affectives familiales, des identifications aux images parentales imparfaites,

la fragilité des liens affectifs et relationnels, les carences affectives et socio-éducatives ... sont fréquemment corrélées à la survenue de conduites addictives.

e) L'appartenance à un groupe

Elle est fréquente chez les toxicomanes dépendants qui recherchent de nouvelles normes, fuyant les conflits avec la famille normale. Dans un groupe, le sujet retrouve une certaine identité, il n'y est pas jugé. Il y existe une atmosphère de convivialité ainsi qu'une banalisation des conduites.

f) Existence d'une pathologie psychiatrique associée

Les plus fréquentes sont la dépression et l'anxiété ; elles peuvent être soit des facteurs favorisant l'addiction (donc antérieures au comportement), soit en être des conséquences.

La plupart des substances psychoactives ont, dans un premier temps, un effet positif sur l'humeur ; lorsque l'usage devient chronique, par le biais des régulations neurobiologiques adaptatives, un effet négatif de l'humeur s'installe, entraînant des manifestations anxieuses ou dépressives.

Les positions initiales étaient de penser que les addictions répondaient à une dépression sous jacente, à un sentiment permanent d'ennui, de vide existentiel, de vie quotidienne fade.

Les récents travaux orientent très différemment la perception de ces éléments ; la dépression est reconnue comme préexistante à l'addiction pour 20 à 50 % des patients. Elle est le plus souvent secondaire, induite par les effets biologiques du produit et leurs conséquences sociales.

On retiendra qu'un tiers de sujets déprimés et plus de la moitié des bipolaires présentent des conduites addictives.

Ainsi, parmi les alcooliques, 50 % ont des antécédents de troubles dépressifs. (H Ollat 1992 ; Weissmann et al. 1980).

Chez les fumeurs, les ATCD psychopathologiques, états dépressifs et différentes formes d'anxiété sont deux à quatre fois plus nombreux que chez les non fumeurs.

Enfin, pour les toxicomanies : il existe de grandes variabilités selon les études.

En 1986 Lellan montre que plus la dépendance est marquée, plus il existe des troubles psychiatriques.

Chez le toxicomane, il existe 26.4% de risque de survenue de dépression.

Chez les déprimés, 27% consomment et sont dépendants aux opiacés, 67% présentent un trouble bipolaire.

Plus la survenue de troubles psychiatriques est précoce, plus le risque d'abus et de dépendance est important ; il peut être multiplié par deux (Bailly et al.1999).

Sont aussi à risque les personnes ayant des antécédents de dépendance, ou qui souffrent de douleurs chroniques, d'insomnie.

g) Les facteurs génétiques (37) (39) (79).

Nous ne sommes pas tous égaux devant la dépendance.

Aujourd'hui, on retient l'existence d'un polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme des drogues ou des récepteurs qui leur sont réservés.

La réaction d'un individu à une certaine dose de drogue varie suivant les facteurs « pharmacogénétiques et psychologiques individuels ».

Dans les neurones cérébraux, la distribution et le nombre de récepteurs, l'activité des enzymes d'activation et celle des systèmes de conjugaison au niveau du tissu hépatique, sont des processus génétiquement déterminés, variant donc d'un individu à un autre : c'est ainsi que certains individus seront plus sensibles que d'autres aux effets des drogues dépendogènes.

Lorsque, sous l'influence de facteurs culturels, sociaux, environnementaux, l'individu consomme pour la première fois un produit addictif, la qualité subjective de cette première expérience dépend largement de son équipement neurobiologique, celui-ci étant à la fois, constitutif déterminé par le patrimoine génétique et acquis, modelé et structuré par les événements vitaux.

Il n'est pas facile d'identifier les gènes impliqués ni de mettre en évidence leur polymorphisme selon les individus.

Il existe plusieurs études concernant la recherche de marqueurs génétiques témoignant de leur implication dans le déterminisme de la dépendance.

L'essentiel des recherches concernent la *génétique* et l'*alcoolisme*. C'est dans ce domaine que les résultats sont les plus probants.

Des expériences ont été réalisées chez la souris (George 1991). Des lignées développent une appétence particulière pour l'alcool, les opiacés et la cocaïne, alors que d'autres (génétiquement différentes) y sont insensibles.

Par ailleurs, on a signalé un polymorphisme du gène (DRD4) du récepteur de la dopamine, chez des sujets présentant des conduites addictives.

Des études réalisées sur des jumeaux par Pickens (1991), ont montré que dans le cas de vrais jumeaux, lorsque l'un des deux consomme de la cocaïne, l'autre fait de même dans 54 % des cas (ceci, même s'il se trouve dans un environnement différent). Chez les faux jumeaux, le pourcentage est beaucoup plus faible tout comme dans une fratrie normale.

Cadoret (1978) dans une étude, révèle que les parents biologiques d'enfants toxicomanes sont plus fréquemment atteints que leurs parents adoptifs, ce quel que soit le toxique utilisé.

Il y a corrélation importante entre les antécédents familiaux de toxicomanie et le début précoce d'abus de substances durant l'enfance et l'adolescence.

En *conclusion*, nous sommes encore loin de pouvoir proposer un diagnostic génétique de prédisposition à l'addiction, il ne s'agit que du balbutiement des recherches.

Il est utile de poursuivre dans cette démarche associant recherches en pharmacologie, neurobiologie et génétique

Il n'y a pas réellement de « gène » responsable des addictions, la réalité est bien plus complexe. Il se profile l'existence de déterminants génétiques associés à d'autres facteurs de vulnérabilité, interagissant les uns avec les autres, obéissant à des modes de transmission complexes, prédisposant certains individus, plus que d'autres, à la dépendance.

Si le dépistage des « toxicomaniaques » par leurs gènes devenait possible, cela poserait de tels problèmes éthiques qu'il apparaît d'emblée difficilement envisageable.

## 2.2. Facteurs liés au produit : caractéristiques du produit

Les potentialités toxicomanogènes conduisent à considérer deux groupes de substances.

- héroïne-cocaïne-tabac : elles induisent une dépendance fréquente même si la consommation est faible, 50 % des consommateurs en deviennent dépendants
- alcool-cannabis-amphétamines-médicaments sont responsables d'une dépendance moindre, seulement 10 % deviennent dépendants.

La toxicité du produit et son action dépendogène augmentent selon :

- la quantité consommée (il existe une relation dose-effet),
- la voie d'administration (plus rapide par voie IV et par inhalation),
- son affinité pour ses récepteurs,
- la durée et de la fréquence de consommation,
- la précocité de la consommation,
- certaines modalités de consommation doivent alerter le médecin :
  - en particulier la « consommation à la recherche d'excès », recherche de défonce, de sensations, d'ivresse, d'anesthésie... car les fréquences de consommation et les quantités utilisées sont anormalement levées ; l'usager a pour objectif la perte de tout contrôle ;
  - prudence face aux consommations à visée auto thérapeutique (où le sujet recherche un effet anxiolytique ou antidépresseur), la consommation est souvent régulière et surtout solitaire) ;
  - face au cumul des produits et à la répétition des consommations (entraînant une perte de contrôle rapide)
    - \* face à l'existence de consommation matinale.

Les associations sont plus dangereuses en raison des interactions entre les produits sur le plan pharmacobiologique. Certaines favorisent l'ancrage des conduites addictives.

Intervient également le prix : si le produit est facilement accessible, il sera plus utilisé.

Enfin le statut social du produit et la façon dont il est perçu dans la société influe sur sa consommation.

## 2.3. Les facteurs liés à l'environnement

### a) Les facteurs familiaux

Les habitudes et l'attitude des parents (tensions relationnelles, attitudes coercitives ou permissives, troubles psychiatriques, troubles de consommation, violence intra-familiale) jouent un rôle dans la survenue de processus addictifs.

Les liens familiaux ont plus de poids que la structure familiale ; la monoparentalité ne semble pas importante.

A propos des consommations habituelles des familles : un certain degré de tolérance vis à vis de ces consommations (alcool, médicaments psychotropes, tabac...) incite les jeunes, futurs consommateurs à la banalisation de l'usage puis à l'abus de substances.

Les produits utilisés au sein des familles favorisent l'émergence de troubles psychopathologiques, affectifs, du comportement et l'apparition de difficultés de socialisation dont les effets se font ressentir sur le comportement des enfants.

Le décès prématuré des parents, surtout des pères, les conduites d'intoxication alcoolique, les conduites d'intoxication médicamenteuse fréquentes chez les mères sont d'autres entités classiquement citées dans la survenue de troubles de consommation des jeunes.

### b) Les facteurs sociaux et culturels

*Le milieu socioculturel :*

Les facteurs favorisant une perte des repères sociaux comme, la misère due au chômage, le lieu de vie (quartiers défavorisés), l'incarcération (15 % des détenus sont toxicomanes), la perte de valeurs morales... ont un effet initiateur sur la consommation des SPA.

*Le travail :*

Le niveau de performance exigé est toujours plus haut et incite à la consommation d'excitants, d'anxiolytiques, mais aussi de somnifères...

*L'école :*

Une absence d'encadrement pédagogique cohérent, puis l'exclusion scolaire installe chez le jeune, une situation de « désœuvrement » qui favorise le contact avec des pairs déviants et le risque d'engagement vers une toxicomanie.

La marginalisation du sujet est toujours fortement corrélée à l'usage de SPA (le sujet perd ses liens sociaux naturels et seul le système relationnel qu'il retrouve est axé sur la recherche de produits).

*L'environnement lui même :*

Une drogue est d'autant mieux tolérée qu'elle est consommée dans son cadre habituel.

Pour exemple, la morphine très utilisée par les GI lors de la guerre du Vietnam, n'a pas induit de dépendances systématiques à leur retour. Utilisée de façon adéquate pour le traitement de douleurs, il est rare qu'elle induise une dépendance.

Elle fait cependant facilement l'objet d'une dépendance chez de vrais toxicomanes.

#### 2.4. Interaction des trois familles de facteurs

$$\text{Risque de dépendance} = I (\text{f.indiv.}) \times P (\text{f.produit}) \times E (\text{f.envir.})$$

Cette équation permet de mesurer le risque d'apparition de la dépendance et d'en envisager la prévention.

La quantification et l'évaluation de ces facteurs pour chaque individu sont capitales : elles guideront dans un choix thérapeutique et dans le pronostic évolutif.

Plus l'exposition à un produit est élevée (c'est le cas de l'alcool en France), moins il est nécessaire d'avoir de facteurs de vulnérabilité individuelle importants pour présenter des signes de dépendance.

Pour l'héroïne, l'exposition est faible mais la vulnérabilité individuelle doit être forte pour présenter des signes de dépendance.

Le tabac, du fait des caractéristiques du produit (P) induit une dépendance rapide sans que les paramètres sociaux, environnementaux et individuels aient beaucoup d'importance.



## 2.5. En résumé

Les raisons de chaque consommation sont différentes selon chaque personne. Elles sont liées à son histoire, son état de santé, son environnement familial et social.

Les dangers de chaque consommateur dépendent du ou des produits utilisés, de l'usage que chacun en fait et de la vulnérabilité individuelle de celui-ci.

**Schéma n°4 : Facteurs conduisant à la dépendance (50)**

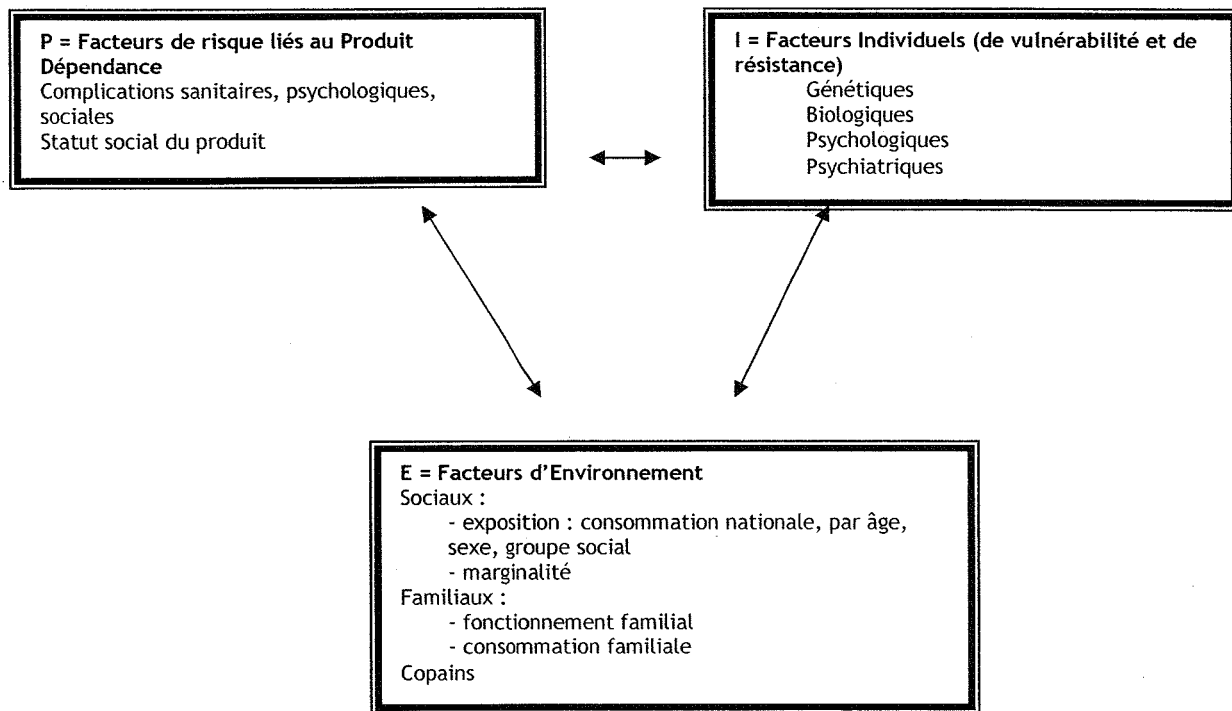
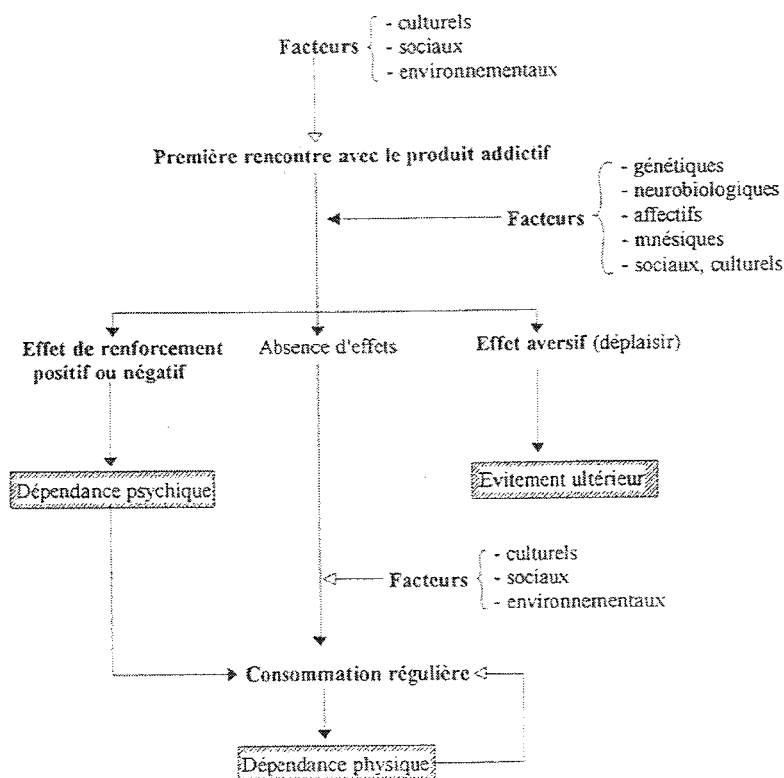


Figure 2.

Schématisation des facteurs impliqués dans le développement d'une toxicomanie.



### 3. Spécificité de la dépendance aux médicaments.

#### 3.1. Généralités (31) (34) (54) (86)

Les médicaments qui induisent une dépendance, rapidement vont être victimes d'usages illicites et occasionner des *toxicomanies médicamenteuses*.

Elles reposent sur les propriétés pharmacologiques des médicaments qui peuvent être modulées par des posologies exagérées, des voies d'utilisation différentes ou des associations à d'autres produits. Elles dépendent également des traits de personnalité du consommateur.

Les toxicomanies médicamenteuses concernent les médicaments psychotropes et non psychotropes et relèvent de deux types de démarches :

- ⇒ la première correspond à la prise initiale du médicament dans un cadre thérapeutique (obtenu sur prescription médicale) ; elle est suivie d'une installation progressive de la dépendance ;
- ⇒ la seconde à la consommation de médicament essentiellement psychotrope détourné d'usage dans un but toxicomane.

Les opiacés et apparentés tiennent ici une place prépondérante, ainsi que les benzodiazépines et certains antidépresseurs stimulants. L'abus d'amphétamines et de barbituriques est en nette régression.

Trois types d'usages illicites sont décrits :

#### La toxicomanie médicamenteuse chez les sujets toxicomanes.

Il peut s'agir :

- d'une polytoxicomanie, où le médicament entre dans la composition de cocktails avec d'autres toxiques illicites. Il apporte dans ce cas de nouvelles sensations ou module les effets des drogues (effets sédatifs ou excitants déjà présents), empêche ou limite la sévérité du syndrome de sevrage.
- d'une substitution à l'occasion de difficultés à s'approvisionner en produit illégal ou pour combler l'attente entre deux prises de toxique ;
- d'une aide médicamenteuse lors d'une cure de désintoxication.

#### La toxicomanie vraie aux médicaments.

Elle se rapproche d'une conduite toxicomane illégale.

Le sujet consomme des doses considérables de médicaments de tous types (barbituriques, antalgiques, opiacés... plus récemment tranquillisants), souvent en association avec d'autres psychotropes ou substances toxiques comme l'alcool. Ainsi, celui-ci peut transformer un produit hypnotique en un produit psychodysléptique ou analeptique.

L'utilisateur n'est pas un « toxicomane » mais sa vie est centrée sur l'usage et la recherche du ou des médicaments en cause. Il alterne des périodes de consommation contrôlées ou excessives.

Il s'agit d'une toxicomanie cachée, où la composante relationnelle est grande, souvent rencontrée chez la femme de 30 à 40 ans.

La dépendance physique et psychique est importante.

Les médicaments psychotropes sont connus comme engendrant une tolérance, effet généralement lié à l'apparition d'une dépendance physique.

Les motivations sont variées : recherche de l'oubli, du sommeil, du soulagement d'une anxiété, de sensations ou de plaisirs, de l'ivresse médicamenteuse (sensation d'état second).

#### La toxicomanie médicamenteuse méconnue ou pharmacodépendance chez l'utilisateur chronique.

Il ne s'agit pas là d'une véritable conduite toxicomaniaque, on parle de toxicomane qui s'ignore...

Le produit, prescrit sur ordonnance, est pris initialement dans un but thérapeutique et non psychodysléptique. Pendant des années, l'observance est de règle. Une escalade des posologies s'installe, l'utilisateur fait ses propres associations en mélangeant les médicaments de plusieurs ordonnances ; il ne supporte pas qu'on lui en supprime, ce dans un but thérapeutique revendiqué.

Il n'y a pas de recherche de jouissance ou de volupté.

Il s'installe une dépendance insidieuse avec ritualisation de la prise.

Il est difficile de faire la part des choses entre la crainte de la maladie et le désir de prise médicamenteuse.

Les personnalités concernées sont : l'asthénique, l'insomniaque chronique, l'anxieux chronique, l'hypochondriaque, l'obsessionnel ou l'hystérique.

L'exemple type : l'utilisation abusive des laxatifs.

Pour certains auteurs, la toxicomanie aux médicaments est définie comme « la petite défoncée remboursée par la sécurité sociale ».

### 3.2. Images sociales et culturelles à l'égard des drogues : images de leurs consommations et dépendances.

Ou, comment le consommateur perçoit-il ses propres consommations et la dépendance ?

Il existe plusieurs types d'enquêtes en population générale dont l'objectif est de cerner les jugements de valeur des individus vis à vis des drogues, de leurs consommations et de leurs dépendances.

Nous pouvons citer :

#### a) Une étude à partir de la cohorte SUVIMAX (87)

A l'initiative de l'OFDT, elle a été débutée en 1994, pour une durée de huit ans et correspond à un essai contrôlé de supplémentation en vitamines et sels minéraux.

Son objectif était multiple, d'ordre socio-démographique et d'ordre médical. Un volet était réservé à l'analyse des consommations médicamenteuses, en particulier de psychotropes au sens de l'OMS incluant : les anxiolytiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les hypnotiques puis sédatifs divers.

Ces relevés permettent de décrire les populations consommatrices et leurs consommations...

Ce qui nous intéresse ici est de connaître **le ressenti des consommateurs** à propos de **leurs consommations** (en particulier **les médicaments**) et les **effets qu'elles produisent avec notamment** l'apparition ou non d'une **dépendance**.

A l'égard de leurs médicaments psychotropes et de leur dépendance, les consommateurs inscrivent des attitudes tantôt négatives, tantôt positives.

*A propos des consommations, deux idées se dégagent :*

La première évoque la soumission des consommateurs aux psychotropes associée au désir de mieux être. Ils perçoivent leur attachement à ces médicaments, aimeraient s'en passer, mais un sur deux ne le fait pas. Il existe un consensus sur l'aide à mieux vivre, mais aussi sur le souhait de vivre sans cette aide. La prise de psychotrope est ressentie comme un besoin mais n'est pas systématiquement associée à une pathologie.

La seconde replace le rôle du médecin et celui du médicament dans une relation qui se veut avant tout thérapeutique. Certains pratiquent l'automédication et une gestion autonome de leurs traitements.

L'étude permet de différencier deux types de consommateurs, les **consommateurs continus** et les **consommateurs occasionnels**.

Les consommateurs continus reconnaissent que ces médicaments ont des effets positifs sur leur vie et leur santé, et ils relativisent leurs effets négatifs car ils ne peuvent pas s'en passer. Ils ont conscience des effets produits, de la dépendance qui participe à leur quotidien et à leur équilibre.

Les consommateurs occasionnels reconnaissent les effets négatifs des médicaments, mais nient la dépendance ou estiment que la maîtrise de leur consommation les protège de ce risque.

*A propos de leur conception de la dépendance :*

Pour les 2/3 d'entre eux la dépendance c'est « ne pas pouvoir s'en passer, être incapable de vivre sans » et la moitié s'avoue dépendant.

Un consommateur sur six fait le lien avec d'autres produits et un sur sept souligne l'état de manque.

La dépendance est aussi représentée par le fait d'avoir déjà ressenti le besoin de diminuer sa consommation (pour 4/5), le fait d'avoir subi une remarque de l'entourage (pour 1/4) et par le fait d'avoir vécu un état de manque (pour 1/7).

Connaissent-ils et ressentent-ils les signes cliniques de la dépendance ?

La majorité des consommateurs s'estime suffisamment familiarisée avec ce phénomène mais deux personnes sur trois déclarent des signes de mal-être liés à la dépendance, une sur trois « ne sait pas ».

Lors d'un arrêt ou d'un oubli de ces médicaments, pour une personne sur deux, ce sont les signes physiques liés à la dépendance qui sont les plus gênants et les plus fréquemment ressentis. Les signes d'ordre psychologique posent problème à deux personnes sur trois.

b) L'enquête EROPP : Enquête sur la Représentation, l'Opinion et la Perception Psychotropes (88).

C'est une enquête pilotée par un groupe d'experts, menée par l'OFDT, et confiée à des laboratoires et centres de recherche sur appels d'offre.

Elle est réalisée sur quinze jours, périodiquement (1999 et 2002).

Elle permet de suivre les évolutions des jugements de valeur des individus vis à vis des drogues, de rendre compte de l'impact des politiques publiques sur les consommations et d'aider à la mise au point d'actions d'information et de prévention.

La drogue est citée en sixième position par 24,2% de la population comme étant l'un des principaux motifs de préoccupation cités pour la société française (parmi : l'insécurité, la pauvreté, le chômage, le sida, la pollution...).

L'enquête de 2002 laisse transparaître les faits suivants :

- ⇒ Dans la globalité, 61 % des français déclarent se sentir informés sur les drogues.
- ⇒ Le français est capable de citer 3,8 produits psychotropes, dans l'ordre : le cannabis, l'héroïne, la cocaïne, le LSD, l'ecstasy le tabac et l'alcool. Ces deux derniers sont encore insuffisamment cités mais prouvent que la conception qu'ont les français du psychotrope dépasse le seul cadre des substituts illicites depuis déjà quelques années (EROPP 1999 et 2002)
- ⇒ En ce qui concerne la dangerosité des produits , l'héroïne reste considérée comme le produit le plus dangereux, suivi de la cocaïne et de l'ecstasy puis de l'alcool et du tabac.  
Les enquêtes deviennent de plus en plus sévères pour les produits licites : on constate une baisse des seuils estimés dangereux pour la consommation journalière. Il en est de même pour l'expérimentation et pour les consommations occasionnelles.

En 2002, les consommations de 3 trois verres d'alcool par jour et de 10 cigarettes par jour sont estimées dangereuses.

La simple consommation de tabac est jugée dangereuse cinq fois plus souvent que l'alcool.

Le cannabis reste considéré comme le moins dangereux, avec un statut bien particulier : il est jugé moins dangereux que toutes les autres substances illicites et moins addictif que les substances licites les plus consommées telles que l'alcool et le tabac.

En terme de dépendance :

Pour la moitié des français, le tabac est crédité d'un pouvoir addictif supérieur à celui de l'alcool, puis vient le cannabis. Il est aussi le plus dangereux dès le premier essai. Il faut donc éviter son utilisation.





**TROISIEME PARTIE**

---

**LES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES  
DEPENDANCES ET PRESCRIPTIONS**



## **I- LES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES**

### **1. Les différentes catégories**

### **2. Leurs consommations**

2.1. L'alcool

2.2. Le tabac

2.3. Les médicaments psychotropes

2.4. Les produits illicites : cannabis, cocaïne-héroïne, ecstasy

2.5 Conclusion

### **3. Classifications**

3.1. Selon Lewin

3.2. Selon Delay Denicker

3.3. Les plus récentes

3.4. Approche juridique de certaines classifications.

### **4. Les médicaments psychotropes**

4.1. Estimation de la consommation de médicaments psychotropes

Conséquences sanitaires, prescription, évolution de la consommation

4.2. Caractéristiques de la population consommatrice

4.3. Prévalence des troubles psychiatriques.

4.4. Evaluation de l'adéquation entre diagnostic psychiatrique et traitement psychotrope

4.5. Difficultés d'une prescription appropriée.

4.6. En conclusion

## **II- LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET LEURS POTENTIELS DE DEPENDANCE**

## **III- PHARMACODEPENDANCE ET ANXIOLYTIQUES-HYPNOTIQUES DE TYPE BENZODIAZEPINES**

### **1. Historique**

### **2. Evaluation de la consommation de benzodiazépines**

2.1. consommation de benzodiazépines en secteur psychiatrique

2.2. consommation de benzodiazépines en population générale

2.3. consommation de benzodiazépines chez les toxicomanes

### **3. Benzodiazépines les plus fréquentes**

3.1 sur prescription

3.2. sur détournement

### **4. Pharmacologie des benzodiazépines**

4.1. structure chimique

- 4.2.pharmacocinétique
- 4.3.mécanisme d'action
- 4.4.propriétés pharmacologiques communes
- 4.5.indications des benzodiazépines
- 4.6.contre-indications et précautions d'emploi
- 4.7.interactions médicamenteuses
- 4.8.effets indésirables et toxicité
  - a) à f) : somnolence,réactions paradoxales, effets sur la mémoire, effet myorelaxant, en cours de grossesse, autres ;
  - g) toxicité aiguë
  - h) toxicité chronique : pharmacodépendance

#### **5.Evaluation de la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines**

- 5.1.Prévalence de la dépendance aux benzodiazépines en population psychiatrique
- 5.2.Prévalence de la dépendance aux benzodiazépines en population générale
- 5.3.Prévalence de la dépendance aux benzodiazépines chez les toxicomanes

#### **6.La dépendance aux benzodiazépines**

- 6.1.Les manifestations cliniques de la dépendance aux benzodiazépines
- 6.2.Mécanismes physiopathologiques de la dépendance aux benzodiazépines
- 6.3.Les facteurs de risque de la dépendance aux benzodiazépines
- 6.4.La mesure de la dépendance aux benzodiazépines

### **IV- PHARMACODEPENDANCES ET AUTRES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES**

#### **1.Pharmacodépendance et tranquillisants ou hypnotiques non benzodiazépiniques**

- 1.1.les barbituriques
- 1.2. les carbamates
- 1.3.les nouvelles molécules anxiolytiques : BUSPAR STILNOX IMOVANE
- 1.4.molécules plus anciennes
- 1.5. les autres

#### **2.Pharmacodépendance et antidépresseurs**

Pharmacologie, indications, consommation, pharmacodépendance

#### **3.Pharmacodépendance et neuroleptiques**

#### **4.Pharmacodépendance et thymorégulateurs**

#### **5.Pharmacodépendance et amphétamines**

#### **6.Pharmacodépendance et opiacés**

7. Usage détourné des antiparkinsoniens-anticholinergiques

## V- MESUSAGE DE MEDICAMENTS NON PSYCHOTROPES

## VI- REGLES DE PRESCRIPTION POUR UNE PREVENTION DES PHARMACODEPENDANCES ET DE LA SURCONSOMMATION

1. Qui sont les prescripteurs ? que prescrivent ils ? dans quel contexte ?
2. Comment prescrivent-ils ? Que constate-t-on ? Quelles sont les anomalies ?
3. Quel mode de prescription adopter ?  
OU comment prescrire dans les règles ?
4. Les acteurs de la prévention des pharmacodépendances aux psychotropes

## I. LES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES.

Le terme « substances psychoactives » employé actuellement par toutes les instances impliquées dans la lutte et la prévention des dépendances, a une signification plus large que ses synonymes : drogues, médicaments psychotropes.

Ce sont des substances qui ont un tropisme psychologique. Elles sont capables de modifier l'activité mentale.

En France, la politique publique s'est orientée depuis 1999 vers une nouvelle approche qui s'applique à prévenir et à traiter l'ensemble des usages des produits psychoactifs, quel qu'en soit le statut juridique. Cette approche reconnaît les spécificités médicales et sociales de chaque produit et surtout accorde une priorité à la notion de comportement d'usage plutôt qu'à celle de produit. Elle est recommandée par les spécialistes Parquet et Roques dans leurs rapports de 1997 et 1998. Pour mieux répondre à sa mission, l'OFDT a étendu son champ d'observation en conséquences. Ainsi depuis cette date, l'alcool, le tabac et les médicaments psychotropes sont pris en compte au même titre que les drogues illicites (63).

L'ONU en juin 2005, fait état du nombre de consommateurs de stupéfiants qui correspondrait à 5% de la population mondiale, 4% représentent les seuls usagers de cannabis (89).

D'une manière générale, pour toutes les substances, les chiffres de consommation augmentent et la polytoxicomanie progresse.

### 1. Les différentes catégories (63)

Outre les médicaments psychotropes, les substances psychoactives comprennent :

- les stupéfiants, « drogues » illicites comme les opiacés, la cocaïne, le cannabis, les substances hallucinogènes, et autres drogues de synthèse telles l'ecstasy...
- les produits détournés de leur usage normal à potentiel enivrant : colles, solvants, éther, substances de synthèse et médicaments
- et - les substances non médicamenteuses que sont l'alcool et le tabac.

## 2. Leurs consommations (61) (62) (63) (64)

	Alcool	Tabac	Médicament Psychotrope*	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne
<i>Expérimentateurs</i>	42,5 M	34,8 M	15,1 M	12,4 M	1,1 M	900000	360000
dont occasionnels	39,4 M	14,9 M	8,7 M	3,9 M	250000	200000	//
dont réguliers	9,7 M	11,8 M	//	1,2 M	//	//	//
dont quotidiens	6,4 M	11,8 M	//	550000	//	//	//

Tableau n°3 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives  
**En France parmi les 12-75 ans**  
 N=46 millions d'individus en 2005  
 Sources : ESCAPAD 2003(OFDT), ESPAD 2003 (INSERM , OFDT, MJENR)  
 Baromètre santé 2005 (INPES, OFDT)

On définit par :

<p><u>Expérimentateurs</u> : les personnes ayant fait au moins un usage au cours de leur vie.</p> <p><u>L'usage occasionnel</u> correspond à au moins un usage dans l'année (pour le tabac, les personnes fumant de temps en temps).</p> <p><u>L'usage régulier</u> : pour l'alcool, correspond à au moins 3 consommations par semaine.  pour le <b>tabac</b>, correspond à un tabagisme quotidien.  pour le <b>cannabis</b>, correspond à 10 consommations dans le mois.  pour les <b>médicaments</b>, il correspond à l'usage de somnifères ou tranquillisants dans la semaine.</p> <p>// : non disponible.</p> <p>* : la question est « au cours de votre vie, avez vous pris des médicaments pour les nerfs, pour dormir comme des tranquillisants, des somnifères ou des antidépresseurs.</p>
--

### 2.1. L'alcool

L'alcool est la première substance psychoactive consommée.

Il est largement expérimenté et 1/4 de la population en consomme régulièrement.

La France est le quatrième pays consommateur d'alcool en Europe et le sixième dans le monde.



En 2005 en population générale adulte, seulement 7% des français déclarent n'avoir jamais bu d'alcool, 37% en consomment occasionnellement et 15% quotidiennement. Sa consommation est à la baisse depuis quelques décennies, elle a chuté de moitié en 40 ans. Elle est en moyenne de 13,1 litres par habitant et par an en 2004 (contre 25 en 1961)

La consommation quotidienne est essentiellement masculine et fortement liée à l'âge. La première consommation apparaît en moyenne à 14 ans ; la première ivresse intervient environ deux ans après.

Pour ce qui est des conséquences sanitaires et sociales, en 2003 près de 100000 personnes ont consulté en Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CHAA) contre 80000 en 1998, souvent adressées par la justice après un délit. En 2002, 9300 personnes ont eu besoin d'une hospitalisation en rapport avec leur consommation, pour troubles mentaux ou troubles du comportement.

Notons que l'alcool est responsable de 45000 décès par an en France.

## 2.2. Le tabac

Le tabac est la seconde substance psychoactive en terme de fréquence de consommation.

Il est nettement moins expérimenté que l'alcool mais encore plus consommé de façon régulière (3 français sur 10 fument tous les jours).

Les quantités consommées ont augmenté jusque dans les années 1980. Depuis lors, elles diminuent en raison d'augmentations de prix de vente du produit et de lois en limitant la fabrication, la publicité et la vente. Cette variation est due à l'effort masculin (59% d'hommes en 1974 contre 38% en 2002) et depuis 2003 à l'effort des jeunes. Chez les femmes, la consommation continue à augmenter insidieusement (28% en 1974 contre 30% en 2002).

L'âge moyen de la première cigarette est 14 ans en 2005.

Chez les adultes en 2005, on compte 33% de fumeurs et 27% de fumeuses. Parmi eux, seulement 13% sont fortement dépendants (contre 18% en 2000).

Un fumeur est presque toujours un fumeur quotidien (au moins 1 cigarette/jour) et dans deux cas sur trois un gros fumeur. Plus d'un adulte sur cinq fume plus de 10 cigarettes /jour.

C'est le produit qui provoque les conséquences sanitaires les plus importantes sur le plan collectif.

Tous les ans 55000 nouveaux patients sont pris en charge pour accompagnement au sevrage ; il y a autant d'hommes que de femmes. La méthode la plus largement employée est l'utilisation de substituts nicotiques, qui sont délivrés sans ordonnance depuis 1999. En 2000, le nombre estimé de patients sous substitution était de 100000.

Le tabac provoque 60000 décès par an. Cette mortalité est essentiellement encore masculine, mais elle sera rapidement en hausse pour les femmes compte tenu de l'évolution de leur consommation. Le tabagisme passif quant à lui, scientifiquement reconnu est responsable d'environ 6000 décès par an.

### 2.3. Les médicaments psychotropes

**Les médicaments psychotropes arrivent à la troisième place en terme de fréquence d'usage de produits psychoactifs.**

Ce sont les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les thymorégulateurs. Ils seront étudiés en détail dans un chapitre ultérieur.

### 2.4. Les produits illicites

Parmi les produits illicites, le cannabis est de loin le plus consommé (dix fois plus que la cocaïne et trente fois plus que l'héroïne) ; environ 12 millions de français en ont déjà consommé mais seule une faible minorité en consomme régulièrement.

Sa consommation est en hausse, notamment chez les jeunes : 35% en 2002 parmi les 18-44 ans (18% en 1992).

L'expérimentation débute souvent vers 15 ans et concerne un jeune sur sept. A la fin de l'adolescence, plus de la moitié des jeunes a consommé du cannabis. La consommation reste majoritairement occasionnelle mais peut devenir de plus en plus régulière et intense. Ainsi, parmi les expérimentateurs, plus d'un sur trois deviennent dépendants au produit.

En 2005 parmi les adultes, il y a 32% d'expérimentateurs, 19% d'usagers occasionnels (au moins une fois dans l'année) et 4% seulement en font un usage régulier ou quotidien (dix consommations ou plus au cours du mois écoulé).

Cette consommation est présente dans tous les milieux sociaux. L'usage de cannabis est fortement associé à la consommation de tabac et d'alcool. Il est très souvent rencontré dans ces phénomènes de mode que sont les contextes festifs, accompagné de produits stimulants et hallucinogènes.

La prise en charge sanitaire des consommateurs de cannabis est de plus en plus active au niveau des Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) avec notamment, la mise en place de consultations spécifiques à cette consommation. Au sein des consultants, 31% sont suivis pour usage de cannabis en 2002 (contre 24% en 1998). Leur moyenne d'âge est de 25 ans, 60% d'entre eux consultent pour la première fois.

On ne recense aucune intoxication aiguë liée au cannabis mais il existe des présomptions sur son implication dans certaines pathologies chroniques et psychiatriques, ainsi que dans les accidents de la voie publique. Une étude de 2005 évalue à 230 le nombre de décès par accident de la voie publique attribuables à la consommation de cannabis, sur les 6000 accidents mortels (11) recensés dans l'étude. Cette consommation double le risque de causer un accident de la route. Si en plus, le sujet consomme de l'alcool, le risque est multiplié par 14.

#### Autres stupéfiants.

Le nombre de consommateurs déclarés ou repérables est considérablement plus faible que pour les produits cités auparavant, il correspond à 5% des jeunes français.

#### ►Cocaïne...et héroïne.

La cocaïne est la deuxième substance illicite expérimentée. Elle est étroitement intriquée à la consommation d'héroïne. Il est difficile d'estimer le nombre d'utilisateurs de ces deux produits séparément. Les directives installées pour les enquêtes par l'OEDT concernant ces deux produits ont permis d'en estimer le nombre d'utilisateurs, qui tendrait à se stabiliser, la fourchette actuelle est comprise entre 150000 et 180000 utilisateurs. La consommation d'héroïne est stabilisée (moins d'1% de la population française), celle de cocaïne progresse encore, surtout chez les hommes et dans une moyenne d'âge de 30 ans.

L'usage de ces deux produits, en particulier celui de l'héroïne, est celui dont les conséquences sanitaires et sociales sont les plus problématiques; les utilisateurs d'héroïne sont très souvent polyconsommateurs, associant notamment cocaïne, benzodiazépines et alcool.

En 2003, les chiffres de prise en charge par les CSST sont les suivants :

- pour environ 40% des sujets, l'héroïne est le motif principal de consultation et certains sont déjà sous protocole de substitution.
- mais seulement 10% consomment encore de l'héroïne

- 8% sont pris en charge pour utilisation de traitement de substitution obtenu de façon détournée.
- la **cocaïne** est à l'origine de 5 à 6 % des demandes de soins ; 11% déclarent en consommer au moment de l'interrogatoire.

Les dangers sanitaires de ces produits sont liés à leur mode d'utilisation telle l'injection intraveineuse, on parle ainsi « d'usagers à problèmes ». L'année 2004 annonçait une tendance à la reprise de ce mode d'administration (90).

Les traitements de substitution, dont le but est de réduire l'utilisation des produits illicites, de diminuer la pratique des injections, les risques d'infection et de décès et de favoriser une insertion sociale, sont utilisés en 2003 par 100000 usagers. Pour 80% d'entre eux, il s'agit de buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®) et pour 20% de la méthadone.

La prévalence déclarée du sida (VIH) pour les usagers injecteurs poursuit la baisse entamée au début des années 1990. L'hépatite C (VHC) pour ces mêmes usagers continue sa propagation, atteignant un niveau élevé.

Le nombre de décès (64) lié à l'usage de ces drogues repérés par le système sanitaire ou les services de police a fortement diminué depuis 1994. Ils sont difficiles à comptabiliser, et englobent la surmortalité due au SIDA et hépatites, les overdoses, les intoxications, suicides et accidents...

Les décès par surdose d'héroïne et autre opiacés sont passés de 564 en 1994 à 37 en 2004. La part liée à l'héroïne dans ces décès diminue, mais reste encore majoritaire, bien que fortement « concurrencée » par les médicaments (dont les produits de substitution).

#### ► Ecstasy et autres stimulants.

Ces produits illicites sont plutôt marginalement expérimentés que consommés, par les jeunes générations et surtout par des hommes. Il existe un développement de leur usage.

L'**ecstasy**, produit emblématique des nouvelles drogues, reste circonscrite aux jeunes adultes dans des contextes festifs. Le produit actif du comprimé est la MDMA.

Dans ces mêmes circonstances, l'ecstasy est souvent associée à d'autres substances psychoactives comme les champignons hallucinogènes, le LSD, certains anesthésiants

tels que la kétamine ou le GHB, les poppers (nitrites de pentyles ou de butyles) et autres solvants (éther, acétone, trichloréthylène) et amphétamines.

Ces usagers sont moins de 1% à nécessiter une prise en charge sanitaire.

En 2004, 4 décès sont imputables à l'ecstasy, dont 1 en association avec d'autres substances ; 1 décès est dû aux amphétamines.

Ces consommations sont souvent associées à des usages massifs d'alcool, de tabac et de cannabis.

## 2.5. Conclusion

L'usage des substances psychoactives varie en fonction de l'âge et du sexe. Les hommes sont globalement plus consommateurs excepté pour les médicaments psychotropes (convoités par les femmes) et les produits illicites sont plutôt l'apanage des jeunes générations (cannabis rare après 40 ans). Le tabagisme diminue en fréquence avec l'âge et reste un comportement peu différencié selon le sexe, contrairement à l'alcool qui concerne, pour l'usage quotidien surtout les individus masculins d'âge mûr.

## **3. Classifications (31) (36) (91) (92) (93) (94).**

L'homme a depuis fort longtemps cherché à découvrir puis à fabriquer des substances capables d'influer sur le fonctionnement cérébral, soit dans un but médical, soit dans un but hédoniste. Certaines de ces substances sont connues depuis des millénaires.

- Les chinois ont extrait du pavot, l'opium aux qualités lénifiantes.
- Les civilisations arabes connaissaient les effets des dérivés du chanvre indien (kif, haschich)
- L'Amérique précolombienne utilisait certains champignons ou des extraits de cactus pour créer des perceptions inconnues.

Depuis le siècle dernier les recherches ont abouti à la découverte des premières substances sédatives (hydrate de chloral utilisé comme hypnotique, le barbital comme antiépileptique et le laudanum comme puissant sédatif).

De nombreuses tentatives de classification se sont succédées depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle témoignant d'approches différentes : les drogues étant analysées tantôt d'un point de vue scientifique, tantôt d'un point de vue juridique.

Dans les classifications scientifiques, les dernières prennent en compte, outre les conséquences médicales, des critères sanitaires et sociaux.

### 3.1. La première classification a été proposée par Louis Lewin en 1928

Il distinguait cinq groupes définis par leurs effets pharmacologiques aux appellations latines évocatrices :

- Europhorica, substances calmantes (cocaïne, LSD, opium...)
- Phantastica, substances hallucinogènes (cannabis, champignons...)
- Inebriantia, substances enivrantes (alcool, éther, solvants...)
- Hypnotica, agents du sommeil (chloral, barbituriques, tranquillisants...)
- Excitantia, stimulants psychiques (café, thé, cola, amphétamines, tabac.)

### 3.2. La classification de DELAY et DENIKER a été établie en 1957

Malgré ses nombreux remaniements, elle reste le modèle de nombreuses classifications ultérieures basées sur les effets pharmacologiques des substances.

Ainsi en 1952, deux médecins psychiatres Delay et Deniker, décrivent les effets de la chlopromazine (LARGACTIL®), premier neuroleptique, sur des malades hospitalisés en psychiatrie.

A la fin des années 50, d'autres classes de psychotropes voient le jour : le méprobamate (EQUANIL®) et l'imipramine (TOFRANIL®) premier *antidépresseur* tricyclique.

Dans les années 60 apparaissent les neuroleptiques retard, puis dans les années 70, les *anxiolytiques* et d'autres antidépresseurs. En même temps on découvre l'action de certaines substances sur la régulation de l'humeur, ce sont les *thymorégulateurs* (sels de lithium).

Progressivement s'est ainsi dessiné le tableau des grands médicaments utiles en psychiatrie. Il devenait nécessaire d'en établir une classification pertinente.

Ce fut le mérite de Delay et Deniker de construire un tel outil.

Cette classification fut adoptée par le troisième Congrès Mondial de Psychiatrie en 1961.

Elle distingue trois classes de médicaments :

- les psycholeptiques : (étymologiquement qui « prend la pensée ») ce sont les médicaments sédatifs.

- les psychoanaleptiques qui stimulent l'activité mentale. Ce sont les psychostimulants dont font partie les antidépresseurs qui redressent l'humeur (thymoanaleptiques) et les stimulants de la vigilance.
- et - les psychodysleptiques qui perturbent l'activité mentale.

	Type d'action	Molécule
Psycholeptiques ou sédatifs	Hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines et apparentés autres
	Anxiolytiques	Carbamates Benzodiazépines et apparentés autres
	Neuroleptiques	Phénothiazines Butyrophénones benzamides et autres
	Régulateurs de l'humeur	Sels de lithium, Carbamazépine, dépamide et autres (LAMICTAL, RIVOTRIL, NEURONTIN)
Psychoanaleptiques ou stimulants	Stimulants de l'humeur	Imipraminiques IMAO, non IMAO, sérotoninergiques
	Stimulants de vigilance	Amphétamines et dérivés Autres (méd. de l'éveil)
Psychodysleptiques ou perturbateurs	Hallucinogènes	Mescaline, chanvre indien LSD, cocaïne, héroïne

Tableau n° 4 : Classification des substances psychotropes.  
Source : P. Denicker, Entretiens de Bichat 1977,  
Expansion scientifique française, éd Paris.

Dès 1985, de nouveaux antidépresseurs apparaissent (ISRS et autres) ainsi que des neuroleptiques « atypiques » ou antipsychotiques.

Cette classification restera à la base de toutes les classifications scientifiques en matière de psychotropes. Les grandes lignes restent actuellement adoptées par l'ensemble des cliniciens.

Le développement rapide de la chimiothérapie en psychiatrie conduit à utiliser une classification plus spécifique à ce domaine, plus pragmatique, à savoir :

- Les neuroleptiques et antipsychotiques.
- Les antidépresseurs
- Les tranquillisants, anxiolytiques et hypnotiques.

## Les régulateurs de l'humeur.

C'est la classification dite « par familles pharmacothérapeutiques » du Dictionnaire Vidal, qui servira de référence pour le classement des différents médicaments utilisés par la population de notre étude.

### 3.3. Classifications plus récentes

Citons la classification de Pellicier et Thuillier en 1991, celle Peters à la même date. Elles actualisent la terminologie utilisée par Delay mais restent basées sur les effets pharmacologiques des produits.

Il existe une classification originale mise au point par le pharmacologue Denis Richard (Impact Médecin, 1994) qui range les produits selon leur mode spécifique d'administration.

*Les classifications témoignant d'une approche sanitaire et sociale s'intéressent moins aux effets pharmacologiques et cliniques des différentes drogues qu'à leur dangerosité. Elles tentent d'en évaluer le pouvoir toxicomanogène (pouvoir d'induire une dépendance et une tolérance) et d'une façon plus globale, d'apprécier l'ensemble des risques liés à l'usage et l'abus.*

Ainsi, la classification de l'OMS (1971), classe les substances selon leur aptitude à engendrer une dépendance psychique, physique et une tolérance. Pour chaque produit les critères sont définis. L'évaluation en reste imprécise et la liste des drogues retenues incomplète, le tabac et les tranquillisants ne sont pas pris en compte.

Celle du rapport Pelletier (1978), perfectionne celle de l'OMS. Elle utilise les mêmes critères de classement mais s'applique à l'ensemble des drogues juridiquement contrôlées.

La classification selon le code de la santé publique classe les substances en quatre catégories en fonction de leur dangerosité et toxicité : les substances stupéfiantes, les substances psychotropes, les médicaments (listes I et II), les substances dangereuses.

La classification selon le rapport Roques (1998), présente une approche globale considérant à la fois les propriétés pharmacologiques des produits psychotropes et les problèmes de risque sanitaires et sociaux (difficultés d'accès aux soins, marginalisation, criminalité) liés à la consommation de ces produits.



## Facteurs de dangerosité des drogues

	<u>Héroïne</u> (opioïdes)	<u>Alcool</u>	<u>Tabac</u>	<u>Cocaïne</u>	<u>MDMA</u>	<u>Psycho-</u> <u>stimulants</u>	<u>Benzo-</u> <u>diazépines</u>	<u>Cannabino-</u> <u>ïdes</u>
<u>Dépendance</u> physique	Très forte	Très forte	Forte	Faible	Très faible	Faible	Moyenne	Faible
<u>Dépendance</u> psychique	Très forte	Très forte	Très forte	Forte mais intermittante	Mal connue	Moyenne	Forte	Faible
<u>Neuro-</u> <u>toxicité</u>	Faible	Forte	0	Forte	très forte (?)	Forte	0	0
<u>Toxicité</u> générale	Forte (nulle pour <u>méthadone</u> et <u>morphine</u> en usage thérapeutique )	Forte	Très forte	Forte	Eventuel- lement forte	Forte	Très faible	Très faible
<u>Dangerosité</u> sociale	Très forte	Forte	(cancer)	Très forte	Faible (?)	Faible (exceptions possible)	Faible (sauf conduite automobile)	Faible

A la lumière de ce rapport, Roques et ses collaborateurs ont établi une nouvelle hiérarchie parmi les substances psychoactives élevant l'alcool au rang des drogues illicites du fait de ses potentiels de dépendance et de toxicité, comparables à l'héroïne et à la cocaïne. Le tabac, l'ecstasy sont dans une classe intermédiaire de dangerosité et le cannabis se situe en de ça de toutes ces substances dans l'état actuel des connaissances.

Toutes les substances sont potentiellement nocives mais à des degrés différents comme en témoigne ce rapport.

A partir du rapport édifié par Roques, le tabac et l'usage détourné de médicaments ont été inclus dans la mission interministérielle de lutte contre les drogues et toxicomanies, la MILDT, en juin 1999.

### 3.4. Approche juridique de certaines classifications (36) (94)

*Il s'agit plus d'un listage servant aux instances administratives de lutte et de prévention de la dépendance aux drogues psychoactives.*

Cette classification est peu utile aux yeux du clinicien mais d'un grand secours à l'ensemble travailleurs sociaux et système judiciaire.

*Elles distinguent : les stupéfiants illicites des autres substances entraînant une dépendance. Elles tentent d'en évaluer le pouvoir toxicomanogène.*

La convention de 1961 détermine ainsi une classification internationale des stupéfiants.

La convention de 1971 définit les médicaments psychotropes.

Selon le droit interne français, depuis 1988, la classification est légèrement différente de la classification internationale.

## **4. Les médicaments psychotropes (53) (96) (97) (98)**

Pour l'ONU, un médicament psychotrope est une substance classée dans les tableaux de la convention de 1971.

Une substance psychotrope est classée selon trois critères : selon son potentiel dépendogène, selon les problèmes sociaux et de santé publique qui peuvent découler de son usage abusif et selon son utilité thérapeutique.

Mais il existe de nombreux médicaments, non classés dans cette liste, qui présentent dans certaines conditions des effets psychotropes. C'est le cas des analgésiques opiacés centraux ou périphériques, des sédatifs, d'antitussifs...

Il existe une confusion fréquente entre les vocables « psychoactif » et « psychotrope ». En effet, le qualificatif « psychoactif » s'applique à toutes les substances qui influent sur le psychisme. On en fait couramment un synonyme de « psychotrope », mais alors que « psychoactif » s'applique à tout le groupe (voir les classifications), « psychotrope » s'applique uniquement aux substances qui influent sur les processus mentaux et qui, de surcroît peuvent engendrer une dépendance et sont énumérées dans la convention de 1971.

Selon Delay « les psychotropes sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, qui ont un tropisme psychologique, c'est à dire susceptibles de modifier l'activité mentale sans préjuger du type de cette modification ».

Pour les Anglo-Saxons « ce sont des substances qui modifient les sensations, l'humeur, la conscience et d'autres fonctions psychologiques et comportementales. »

Un médicament psychotrope est aussi un médicament dont l'effet s'exerce sur le système nerveux central et qui permet d'atténuer ou de faire disparaître une souffrance psychique : anxiété, dépression, troubles délirants...

Ils sont utilisés pour se calmer ou se stimuler, pour dormir ou décupler ses forces, pour faire la fête ou travailler ; ils sont de consommation courante.

De « petites pilules du bonheur », ils deviennent des dopants de la société concurrentielle. C'est parfois la crainte de ne pas réussir qui pousse à les consommer. Ils visent le confort et la résorption de la souffrance (personnes âgées, malades, anxieux), l'amélioration des performances (sport, études, travail) et l'intégration sociale. Ils inventent une logistique de l'individu en activité permanente: le modiodal (MODAFINIL®) permet de ne pas dormir pendant 48 heures, sans subir les effets secondaires des amphétamines.

Comment ne pas mettre en relation ce phénomène avec la hausse continue de suicide chez l'adolescent et le développement de conduites à risques ?

Les médicaments psychotropes sont largement diffusés dans la population française, en proportions plus importantes que les substances illicites.

Ils constituent une catégorie particulière de substances psychoactives : la distinction entre usage thérapeutique et non thérapeutique (usage détourné) est parfois difficile à mettre en évidence.

Pour l'essentiel, il s'agit d'usages suite à une prescription médicamenteuse dans le cadre d'un traitement. Pour une minorité, il s'agit d'un usage en dehors du cadre thérapeutique dont l'objectif est de soulager des symptômes par le biais d'une automédication ou de rechercher une modification de l'état de conscience.

Ils sont dangereux comme tous les autres médicaments, par leur toxicité et leurs effets secondaires, en particulier dépendance, somnolence et baisse de vigilance.

Si certains médicaments psychoactifs n'entraînent pas de dépendance physique, une dépendance psychique est possible selon chacun pour chaque substance.

Outre la dépendance qu'ils sont susceptibles d'induire, ils seraient impliqués dans 60 à 80% des intoxications médicamenteuses volontaires.

Leurs effets pharmacologiques peuvent varier en fonction de la posologie, du mode d'administration, de facteurs liés au sujet, d'association à d'autres psychotropes ou

substances toxiques. L'alcool peut ainsi transformer un produit hypnotique ou psychotique en un produit psychodysléptique ou analeptique.

Si les toxicomanies habituelles permettent de vivre dans l'irréalité, les psychotropes sont là pour nous faire vivre en pleine réalité.

#### 4.1. Estimation de la consommation des médicaments psychotropes (99) (100) (101) (102) (103)

La consommation générale ambulatoire a subi une forte augmentation au cours des dernières décennies et constitue un enjeu majeur de santé publique.

Le professeur Legrain a rédigé un rapport en 1990 pour le ministère de la santé où il notait que les français consommaient en moyenne cinq unités galéniques par habitant et par jour, pour environ deux unités dans les autres pays développés. Une classe médicamenteuse se distingue : les médicaments psychotropes qui représentent 6 % du marché total des médicaments vendus en officine et 2,6 % des médicaments hospitaliers en 1998.

Le rapport du Professeur Zarifian (1996) élabore d'autres chiffres spécifiques de la classe thérapeutique des anxiolytiques et hypnotiques, tout aussi éloquents, confirmés par l'assurance maladie en 2002 : plus de 150 millions de boîtes sont vendues par année en France, soit quasiment 3 boîtes par habitant et par an.

En 2004, les chiffres atteignaient 315 millions de boîtes d'antalgiques, 122 millions de boîtes de psycholéptiques et ... 87 millions de boîtes d'antibiotiques.

Comme les dépenses pharmaceutiques dépassent les 30 milliards de dollars en 2004, la France se place au deuxième rang derrière les USA. Les médicaments psychotropes sont parmi les dix premières classes thérapeutiques qui contribuent à l'accroissement des dépenses pharmaceutiques. Cependant, en terme de coût, les hypocholestérolémiants, les médicaments à visée cardiovasculaire, les antiulcéreux et les antalgiques les devancent largement.

La France est donc probablement le pays occidental où la consommation de médicaments est la plus forte, quelque soit le type de médicament ; elle est le triple de celle de l'Allemagne et de la Grande Bretagne, le double de celle de l'Italie (102) (104).

Selon une étude de l'assurance maladie en 2000 (103) portant sur les consommations et pratiques de prescriptions des médicaments psychotropes, 25% des consommateurs consomment au moins une fois dans l'année et la répartition des substances consommées selon les classes thérapeutiques est la suivante : 17,4% d'anxiolytiques, 9,7% d'antidépresseurs, 8,8% d'hypnotiques, 2,7% de neuroleptiques, 0,5% de médicaments visant la dépendance alcoolique et 0,1% de lithium.

Elle met en évidence trois médicaments psychotropes les plus prescrits parmi 25 autres :

Le Zolpidem (STILNOX ®) hypnotique +6,8%

La Paroxétine (DEROXAT ®) antidépresseur +11,3%

Le Lorazépam (TEMESTA ®) anxiolytique +10,2% (% de progression entre 2001 et 2002)

Elle note le recul de certaines molécules dans le « hit-parade » des prescriptions, qui s'explique essentiellement par l'apparition de leurs génériques sur le marché ; c'est un faux recul.

En 2005, 37% de la population française a consommé au moins une fois vie entière un médicament psychotrope, et 20% se caractérise par une consommation régulière. Dans un ordre de fréquence on trouve : 7% d'anxiolytiques, 7% d'hypnotiques, 6% d'antidépresseurs, 0,3% de thymorégulateurs et seulement 0,7% de neuroleptiques (62).

Il est à signaler que pour les médicaments psychotropes :

- l'usage récent désigne le fait d'avoir consommé 1 médicament au cours des derniers mois ;
- l'usage régulier désigne le fait d'avoir consommé 1 médicament au moins une fois par semaine depuis au moins 6 mois ;
- l'usage problématique désigne l'usage hors prescription ; et que surtout, toute consommation n'est pas problématique mais nécessite une prescription encadrée.

Qu'en est-il de la prescription ? (102) (105)

Les médicaments psychotropes sont majoritairement obtenus par prescription, dans 81 à 92% des cas même s'ils n'ont pas toujours été prescrits au consommateur lui-même. Dans d'autres cas, ils sont acquis « illégalement ». Cette affirmation est

valable pour l'ensemble de la population ainsi que pour les usagers de drogues (à l'exception du flunitrazépam ROHYPNOL® qui n'est acquis sur prescription que dans 60% des cas depuis 2001, et pour 40% au marché noir). Les autres s'approvisionnent sur le marché illicite.

Il existe pour ces classes de médicaments, une part importante d'automédication.

Les coprescriptions sont fréquentes et notamment celles associant anxiolytiques-hypnotiques et anxiolytiques-antidépresseurs.

L'usage de la « polyprescription », soit consulter plusieurs, voire de nombreux médecins pour obtenir des doses de médicaments importantes doit faire l'objet de surveillance de plus en plus active de la part de l'assurance maladie.

Moins de 1% des consommateurs de benzodiazépines les obtiennent marginalement par Ordonnances Falsifiées. Cependant, parmi les médicaments les plus fréquemment obtenus avec des ordonnances falsifiées, on trouve largement en tête des benzodiazépines et apparentés.

De telles consommations ne sont pas sans conséquences sanitaires :

L'impact et le risque sont encore mal évalués en France.

Les principaux risques chez ces consommateurs sont liés aux possibles baisses de la vigilance et, dans le cadre de la polymédication du sujet âgé, il existe des possibilités de chutes ou d'altération du fonctionnement intellectuel.

L'importance du risque dépend de plusieurs facteurs (de la molécule surtout s'il s'agit d'une benzodiazépine, de l'association à un autre psychotrope...).

Dans le cadre des consommations abusives, les risques se situent dans l'apparition d'une dépendance envahissant la vie de la personne et/ou la survenue d'une surdose (intoxication aiguë ou chronique, volontaire ou non).

Ces médicaments psychotropes sont également très convoités par les usagers de drogues.

Ainsi, dans les CSST en 2002, 3,3% de demandes de soins sont en relation avec une telle consommation (64). En 2004, les résultats de l'enquête OPPIDUM précisent que les benzodiazépines sont à l'origine de 3% des dépendances. Au cours de la semaine précédant l'interrogatoire 22% des consultants ont consommé des benzodiazépines, 9% des antidépresseurs, et 8% des antipsychotiques. Ces populations sont naturellement plus consommatrices, mais leur utilisation ne correspond que dans 5% des cas au mode d'entrée dans la toxicomanie (98).

Les benzodiazépines administrées à une victime à son insu, font parfois l'objet d'usage criminel ou délictuel (viol, vol) ; elles sont impliquées dans 60% des 119 cas de soumission chimique recensés entre octobre 2003 et mars 2005(19).

Et pour conclure, les médicaments psychotropes sont présents dans 12% des surdoses mortelles constatées en 2003, pratiquement toujours en association (avec un autre psychotrope ou une autre substance) (106). Les analyses toxicologiques réalisées lors des « décès en relation avec l'abus de médicaments ou de substances » révèlent dans 60% des cas, la présence de médicaments psychotropes (12). Dans le détail nous retrouvons des benzodiazépines (91% des cas), des apparentés aux benzodiazépines (88% des cas), le méprobamate (12% des cas), les neuroleptiques (24% des cas), les antidépresseurs (13% des cas) et les antalgiques (tramadol, dextropropoxyphène et paracétamol) (15% des cas).

#### Evolution de cette consommation (99) (102).

En ce qui concerne les médicaments psychotropes, la consommation a progressé au cours des années 1990 du fait de l'usage accru de nouveaux antidépresseurs. Si les ventes d'antidépresseurs depuis dix ans augmentent de manière linéaire (elles ont doublé entre 1990 et 2003), les ventes d'anxiolytiques et hypnotiques semblent se stabiliser.

La consommation des anxiolytiques reste stable pour l'usage régulier ou chronique, voire même a chuté de 9,9% alors que les autres ont augmenté : celle des hypnotiques de 8%, celle des antidépresseurs de 42,5% et celle des neuroleptiques de 2%. Il en est de même pour la Belgique, l'Espagne et l'Italie. D'autres pays comme les Etats Unis, l'Allemagne ou les pays Scandinaves ont vu cet usage diminuer.

Il existe une sorte de rivalité entre ces deux classes médicamenteuses, les anxiolytiques-hypnotiques ont connu leurs heures de « gloire » jusqu'en 1990 alors que les effets des antidépresseurs étaient sous estimés ; Actuellement la tendance s'inverse en faveur des antidépresseurs, qui pour la plupart, ont l'avantage de ne pas induire de dépendance. Cependant, la demande de soins anxiolytiques reste stable. Ce phénomène peut être lié à la révision des indications de traitement des troubles anxieux dans le DSMIV et autres consensus, et à la progression de l'efficacité des antidépresseurs dans ces pathologies.

Une enquête estime que 5% de la population était traitée par antidépresseurs en 2003 (contre 2,8% en 1994).

Parmi les médicaments psychotropes, les antidépresseurs représentent 50% des ventes (contre 25% dans les années 1980 où les anxiolytiques tenaient la part

prépondérante de 60%). La croissance de vente des antidépresseurs est passée de 8,9% en 1999 à 12,2% en 2001. Cette progression est due à l'arrivée des ISRS.

### Conclusion

Il existe une surconsommation manifeste de ces trois classes au sein des médicaments psychotropes.

Pour les utilisations thérapeutiques avérées, ce sont les chiffres de vente, les données de remboursements et différentes enquêtes... qui permettent de les classer par ordre de fréquence.

Pour les utilisations hors cadre médical, ce sont les observateurs des différents dispositifs (soit l'OFDT avec TREND, soit les CEIP avec OPPIDUM, OSIAP, Not's) qui en recueillent les usages et fréquences.

Pour l'ensemble de ces considérations, les benzodiazépines arrivent en tête des médicaments psychotropes non opiacés, ce qui confirme leur potentiel de dépendance. C'est pourquoi nous en approfondirons l'étude.

#### 4.2. Caractéristiques de la population consommatrice

Une enquête (103) faite par la CNAM, sur la consommation et les pratiques de prescription en 2000 dresse un portrait des personnes qui ont bénéficié d'un remboursement de psychotropes. Dans l'année de l'enquête, près de 25 % de la population assurée au régime général avait bénéficié, au moins une fois, de remboursement d'une prescription de psychotropes ; 11% de cette population était utilisatrice régulière (plus de quatre remboursements par an).

Cette consommation concerne surtout les femmes contrairement aux autres substances psychoactives (45% pour 28% d'hommes consommateurs vie entière). Les hommes, s'ils en consomment, y associent souvent tabac et alcool ; les femmes beaucoup moins.

L'âge est un paramètre notable ; c'est le facteur socio-démographique qui paraît le plus fortement associé à l'usage des anxiolytiques-hypnotiques et à l'usage prolongé en particulier.

La prévalence et la fréquence des remboursements de psychotropes augmentent avec l'âge. Cette progression aussi importante de la consommation avec l'âge est une donnée récente, elle n'apparaissait pas dans les études de 1994.



Cette consommation est en hausse chez les jeunes, surtout les filles : en 2000 seulement 2,6% prenaient des médicaments « pour les nerfs et pour dormir » contre 4,5% qui en font un usage régulier en 2003. A cet âge, l'expérimentation des médicaments psychotropes concerne plus de 35% des filles et plus de 14% des garçons (107).

Avec l'âge : l'usage devient plus régulier, puis stagne vers 55 ans, pouvant même diminuer avec la retraite. Seule la consommation de somnifères continue à progresser avec le grand âge et même pour les deux sexes.

Parmi les *personnes âgées* de plus de 70 ans, les prescriptions de psychotropes sont plus importantes chez les femmes (55%) que chez les hommes (33 %).

Pour les *enfants et adolescents*, 7% présenteraient un trouble psychiatrique, 5% sont des anxieux et 3% sont des dépressifs (102).

Une étude récente de la CNAM-TS d'Aquitaine (108) conduite à propos de l'usage des psychotropes chez les enfants de 0 à 5 ans en 2002 a révélé une prévalence d'usage des psychotropes de 3,2%. Les psychotropes les plus délivrés sont l'hydroxyzine(ATARAX®), le diazépam (VALIUM®) et la niaprazine (NOPRON ®) dont les  $\frac{3}{4}$  sont le fait de médecins généralistes, 20% de pédiatres et moins de 1% de psychiatres. Dans 85% des cas, aucun diagnostic psychiatrique n'a été rapporté et les troubles du sommeil représentaient 38,4% des demandes. Dans 35% des cas, la prescription résultait d'une demande insistante de la part des parents.

Une étude des CPAM d'Alsace (109) a exploré sur un an l'usage des psychotropes des enfants et adolescents. Il ressort qu'en 2002, le remboursement de traitements psychotropes concernait 2% des enfants et 4% des adolescents. 30% des prescriptions concernaient des produits tels l'hydroxyzine (ATARAX ®) et le diazépam(VALIUM®) pouvant être prescrits dans d'autres situations que des affections psychiatriques. 12,6% des prescriptions correspondaient à des médicaments sans indication reconnue par l'AMM pour les moins de 15 ans. Pour  $\frac{3}{4}$  des enfants et 60% des adolescents, une seule prescription de psychotropes est identifiée sur l'année ; seuls 5% des enfants et 10% des adolescents ont bénéficié de plus de 5 délivrances.

On note ainsi que la prescription d'hypnotiques et de tranquillisants débute avant même l'âge de un an ; que les antidépresseurs, thymorégulateurs et psychostimulants sont prescrits à partir de l'âge de 5 ans et les antipsychotiques à partir de l'adolescence.

Dans la population des *adultes jeunes* entre 15 et 35 ans, présentant une dépression majeure, seulement 50% consultent et seule la moitié d'entre eux reçoit un traitement. Une grande partie n'est pas prise en charge.

#### ***Les conditions sociales.***

La majorité des consommateurs (64%) auxquels sont remboursés des psychotropes, paient le ticket modérateur. Les personnes souffrant d'une affection de longue durée, les personnes invalides et dans une moindre mesure les personnes bénéficiant de la CMU représentent environ 36% des consommateurs (103).

Le chômage accroît la consommation d'antidépresseurs, pas celle de tranquillisants/somnifères (102)

Des psychotropes sont prescrits contre la dépendance à l'alcool, dans 66% des cas chez des hommes et dans 20% des cas chez des femmes, tous bénéficiaires de la CMU.

De nombreuses études ont montré une prévalence plus grande de l'alcool parmi les hommes et des liens entre précarité et consommation alcoolique, et entre précarité, consommation de substances illicites et consommation des benzodiazépines à usage détourné (études de populations des CSST).

L'usage de médicaments psychotropes dans le but déclaré de se « droguer », ne concerne que 0,7% des adultes au cours de leur vie.

### 4.3. Prévalence des troubles psychiatriques

Dans sa revue de la littérature en 1990, Rouillon s'appuie sur d'anciennes études effectuées pour la plus part en pays anglo-saxons, il annonçait alors des chiffres de prévalence situés entre 5 et 10% pour l'ensemble des troubles anxieux (110).

Dans les mêmes années, l'enquête de Lépine en population générale française retrouvait des prévalences sensiblement supérieures; tous troubles anxieux confondus, il estimait à 18% la prévalence vie entière chez l'homme et à 36% chez la femme (110).

Une gigantesque étude menée par l'OMS dans les pays du monde entier, coordonnée par le Dr Lecrubier (INSERM U302 Pitié Salpêtrière) a montré que pour 25000 consultations de médecine générale réparties dans ces pays, 24% des patients présentaient un problème « psychologique » type dépression ou anxiété. Ces résultats ont été obtenu à partir du MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Unstün et al. ,1998).

Il est cependant important de préciser que les données sur la prévalence des états anxieux sont difficiles à interpréter et surtout à comparer en raison des différences d'échelles d'évaluation ou de l'absence de renseignements sur la méthode de diagnostic. Il est parfois difficile de savoir si l'on parle de troubles anxieux au sens large, incluant des manifestations anxieuses ou d'angoisse, ou si l'on parle de troubles anxieux généralisés au sens de la définition du DSM IV.

Selon les études les plus récentes, la prévalence des troubles anxieux est de 20% et celle de la dépression entre 15 et 21,4% (1996-1997 CREDES, 1996 DEPRES, 1994 GAZEL) ; l'évaluation étant réalisée à partir de l'entretien structuré MINI (111).

A l'heure actuelle, plus d'un français sur trois répond aux critères diagnostiques DSM IV d'un trouble psychiatrique au cours de sa vie ; chez la personne âgée, cela concernera une personne sur deux.

Les données de deux études récentes (102) :

ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders), menée dans 6 pays européens de 2001 à 2003 et World Mental Health Surveys, menée dans 14 pays dont les USA évaluant la prévalence des troubles psychiatriques en population générale selon les critères du DSM IV, suggèrent que cette prévalence est plus élevée en France que dans les autres pays européens, tout en étant inférieure à celle mise en évidence aux USA. Tous troubles confondus, elle est estimée à 2,23%, pour les troubles de l'humeur à 2,11% et pour les troubles anxieux à 1,94%(soit deux fois supérieures à celles de l'Italie).

Les données de l'étude ESEMeD montrent toutefois que la fréquence des troubles psychiatriques dans la population est un critère peu pertinent pour expliquer le niveau de consommation de psychotropes. En effet, elle souligne que la prévalence des troubles psychiatriques aux Pays-Bas est proche de celle de la France, alors que la consommation de psychotropes dans ce pays est l'une des plus faibles d'Europe.

Entre 1999 et 2003, l'OMS et la DREES conduisent l'Enquête Santé Mentale en population générale. Elle se déroule grâce à l'entretien structuré du MINI qui utilise les critères diagnostic de la CIM 10. Les résultats sont les suivants :

Tableau n°5 : Prévalence des troubles psychiatriques selon la CIM 10, dans la population française

Population, N= 36105	
<u>Troubles de l'humeur</u>	
Dysthymie (2 dernières années)	2,4%
Episode dépressif majeur (2 dernières semaines)	11%
Trouble dépressif récurrent (vie entière)	5,6%
Episode maniaque	1,6%
<u>Troubles anxieux</u>	
Troubles anxieux généralisés (derniers mois)	12,8%
Trouble panique (actuel)	4,2%
Agoraphobie (actuelle)	2,1%
Etat de stress post traumatique	0,7%
Syndrome d'allure psychotique (vie entière)	2,8%

Les troubles les plus fréquents sont les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Plus d'une personne sur dix présente un trouble dépressif majeur au moment de l'enquête et de même plus d'une personne sur dix serait concernée par un trouble anxieux en population générale.

#### 4.4. Evaluation de l'adéquation entre diagnostic psychiatrique et traitement psychotrope

L'ensemble des études récentes sus-citées (102), suggèrent une inadéquation dans les deux sens : soit absence de prescription en présence de troubles avérés (en particulier pour les antidépresseurs), soit prescription abusive en l'absence de troubles avérés (fréquemment retrouvés pour les benzodiazépines).

Cette inadéquation concerne également l'utilisation abusive des hypnotiques chez les personnes âgées même si les études épidémiologiques montrent la présence de troubles psychiatriques avérés dans cette population. Le bénéfice thérapeutique de telles prescriptions s'avère minime par rapport aux risques associés à l'usage de ces médicaments.

Il apparaît que la prescription abusive d'un anxiolytique ou d'un antidépresseur peut avoir moins de répercussions délétères à l'échelon individuel et collectif que l'absence de prescription chez des sujets souffrant de troubles psychiatriques avérés (rupture du cursus scolaire, perte d'emploi, altération du réseau familial et social, développement d'une comorbidité addictive, suicide...).

Toutefois ces données sur l'inadéquation diagnostic-traitement psychotrope doivent être interprétées avec grande prudence, car elles sont souvent issues d'études

épidémiologiques dont l'objectif principal n'était pas d'explorer cette question (les informations recueillies sont trop succinctes pour être totalement valides).

#### 4.5. Difficultés d'une prescription appropriée (102)

En psychiatrie, malgré l'élaboration des critères diagnostiques définis dans les classifications internationales, DSMIV ou CIM10, les incertitudes sur les frontières entre différents critères, ou entre le normal et le pathologique, sont susceptibles d'entraîner des variations de prescription.

L'application des critères diagnostic ne permet pas de garantir le caractère approprié d'une prescription.

Pour illustration, la prescription d'un antidépresseur chez un sujet présentant des symptômes dépressifs, ne répondant pas aux critères diagnostiques DSMIV ou CIM10 d'épisode dépressif majeur ou de dysthymie, peut paraître moins inappropriée que la prescription d'un antipsychotique au long cours chez un patient souffrant d'un trouble bipolaire qui pourrait être stabilisé par des thymorégulateurs.

De plus, les critères diagnostic sont en perpétuel remaniement : l'extension du cadre diagnostic de la phobie sociale par exemple, au cours de la décennie, a entraîné une augmentation spectaculaire de la prévalence des troubles et donc du nombre de sujets requérant un traitement (antidépresseurs de type ISRS).

Un exemple tout aussi caricatural concerne la tendance actuelle à l'extension des indications de traitement par antipsychotiques chez des sujets présentant des « troubles psychotiques prodromiques » ; cela revient à créer une nouvelle catégorie diagnostique « d'états mentaux à risques ou prépsychotiques » nécessitant un traitement. Cette extension concerne également les troubles bipolaires, troubles pour lesquels ces molécules n'avaient pas jusqu'alors d'AMM.

De même pour le médecin généraliste, les troubles anxieux posent un problème de diagnostic difficile car ils s'expriment généralement par une symptomatologie somatique aussi polymorphe qu'aspécifique.

On estime, de façon minimale, qu'une prescription d'antidépresseurs sur trois et qu'une prescription d'anxiolytiques-hypnotiques sur deux correspondraient à des prescriptions inappropriées (ce pour un montant de remboursement annuel de 250 millions d'euros).

#### 4.6. En conclusion

Les résultats de l'enquête faite par la CNAM suscitent des interrogations :

- 9,7% de la population se fait rembourser des antidépresseurs alors que les études actuelles estiment le nombre de personnes dépressives à seulement 4% de la population.
- Le fort pourcentage (40%) de consommateurs réguliers d'anxiolytiques et d'hypnotiques n'est pas en adéquation avec les recommandations de bonne prescription, selon lesquelles ces traitements doivent être occasionnels.
- A contrario on doit s'interroger sur le fort pourcentage de personnes se faisant rembourser de façon ponctuelle des antidépresseurs (30%) alors qu'il s'agit d'un traitement de fond.

La consommation est-elle réelle ?

## II- LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET LEURS POTENTIELS DE DEPENDANCE (31) (112).

La dépendance aux médicaments apparaît dans deux situations.

- au décours d'un traitement initialement prescrit
- ou dans le cadre d'une consommation toxicomaniaque (médicaments détournés).

La dépendance à un psychotrope initialement prescrit conformément aux recommandations est essentiellement fonction de la durée d'imprégnation. Elle a été mise en évidence, tant pour les benzodiazépines que pour les antidépresseurs, par l'apparition fréquente d'un syndrome de sevrage survenant lors de tentatives de réduction des posologies. C'est ainsi que certains sujets deviennent des consommateurs chroniques, faute de pouvoir s'arrêter à temps sans ressentir des inconvénients parfois assez désagréables.

Elle s'installe progressivement à force d'*habitude*, dans le cadre d'une *prise médicamenteuse au décours d'un traitement*. Elle concerne alors des psychotropes mais aussi des non psychotropes.

A cet égard, on signale que certains médicaments, actifs sur d'autres organes que le « neuropsychisme », peuvent contenir une molécule « psychotrope », et donc en posséder certains effets.

### La dépendance aux psychotropes détournés.

Elle peut s'installer suite à *l'utilisation de médicaments détournés de leur usage*. Ce sont essentiellement des psychotropes utilisés à des fins toxicomaniaques, sans rapport avec leurs indications thérapeutiques.

Les médicaments les plus fréquemment en cause dans les phénomènes de dépendance sont des anxiolytiques en particulier les benzodiazépines, et plus précisément, à demi-vie courte.

### Le dispositif en place (113).

*L'évaluation du potentiel dépendogène d'un médicament* repose sur différents types de travaux scientifiques.

Chez l'animal des tests d'auto-administration sont utilisés.

Chez l'homme ces estimations se situent au cours d'essais cliniques de phase I, II et III, sous forme d'appétence, de sevrage ou encore de substitution. Il faut avoir recours à des études épidémiologiques, proches de la pharmacovigilance, se placer en conditions réelles d'utilisation, afin d'évaluer le potentiel addictif des médicaments en population générale.

En France, l'évaluation du potentiel de pharmacodépendance des substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non, est soumise au contrôle de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes, sous la tutelle de l'Afssaps.

L'évaluation du potentiel dépendogène d'un médicament et plus particulièrement d'un médicament détourné est déterminée par les différents outils, notamment ceux dont les CEIP disposent. Ils sont basés sur *l'observation* d'ordonnances falsifiées (OSIAP), de consommation des substances dans différentes populations (Nots, OPPIDUM, TREND, SINTES) et des conséquences sanitaires de leur utilisation.

Les faits suivants permettent de suspecter l'apparition de dépendance à une substance : augmentation du nombre de fiches incluses au sein des outils la concernant, consommation répétée dont la fréquence augmente depuis six mois, augmentation des doses souvent supérieures à celle de l'AMM, présence de signes de souffrance à l'arrêt, constatation d'une recherche du produit par tous les moyens dont « le deal », augmentation de la fréquence de falsification d'ordonnances...

### III. PHARMACODEPENDANCE ET ANXIOLYTIQUES - HYPNOTIQUES DE TYPE BENZODIAZEPINES

La littérature constate que les médicaments les plus utilisés pourvoyeurs de dépendance (et utilisés dans un but de toxicomanie) sont les anxiolytiques et hypnotiques, situés devant les opiacés et antalgiques dérivés.

Les *benzodiazépines* sont les anxiolytiques les plus utilisés. Elles sont fréquemment associées à d'autres psychotropes. Les hypnotiques benzodiazépiniques voient leur consommation diminuer à la faveur d'hypnotiques non benzodiazépiniques.

Toutes les benzodiazépines ont, à des degrés divers, un potentiel de pharmacodépendance important, qui peut aussi bien apparaître à forte dose qu'à dose thérapeutique. Retenons que cette capacité à induire une dépendance est fonction de leurs particularités pharmacologiques.

La dépendance à ces molécules est : physique et psychique.

Elles sont efficaces et d'une grande innocuité en cas de surdosage. Cependant elles nécessitent une attention particulière en ce qui concerne leur prescription et la surveillance du traitement. On constate que leur usage reste très aléatoire, souvent déterminé par le patient en fonction de son état, de son angoisse ou ses insomnies ; il en modifie facilement les doses sans l'avis du médecin.

#### 1. Historique

Depuis leur commercialisation en 1960, les benzodiazépines ont connu un succès important supplantant toutes les autres classes de tranquillisants et hypnotiques utilisées jusque là (barbituriques, neuroleptiques, hydrate de chloral). Le risque de dépendance auquel exposent les benzodiazépines a été décrit très tôt dans la littérature par Hollister et al. dès la commercialisation de la première molécule, le chlordiazépoxyde (LIBRIUM®), ne concernant que des usages à fortes doses. Il a été ignoré pendant des années. A la fin des années 1970, Marks constate l'importance du risque d'apparition d'une dépendance, même à doses usuelles : la description des symptômes de sevrage dès la réduction de posologie des benzodiazépines prescrites à faibles doses permet de prendre conscience de l'importance du problème en pratique courante. En France, il faut attendre les années 80 pour que l'opinion publique et les professions de santé s'inquiètent de ce phénomène (99).



En 1984, une enquête de la SOFRES parle d'une « intoxication collective » avec 8 millions de consommateurs.

En 1990, le rapport LEGRAIN fait le point sur la consommation réelle de ces produits, sur leur impact et sur leur coût, sur l'initiative du SNIP (Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique).

En 1996 le Rapport ZARIFIAN tente de décrire la situation existante et d'identifier les questions de santé qui se posent en matière de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes.

Toutes ces réflexions ont suscité une inquiétude des usagers et surtout des professionnels qui, loin de vouloir diaboliser ces molécules, se sont penchés sur leur maniement et leurs modalités d'interruption.

## 2. Evaluation de la consommation de benzodiazépines

En dépit d'efforts épars des pouvoirs publics, la France reste le leader mondial incontesté de la prescription de benzodiazépines.

Chaque année les français consomment allègrement 80 millions de boîtes de tranquillisants et 67 millions de boîtes de somnifères (Zarifian 1996). Est-il correct de dire que la France prescrit et consomme trop de benzodiazépines ? Qui, en effet peut fixer la juste barre d'une consommation normale ? Qui peut dire que la bonne prescription se situe à tel ou tel niveau ?

D'après Rouillon (114), c'est le rapport prévalence des troubles anxieux/patients traités par benzodiazépines, qui seul permettrait de discuter de la juste consommation des benzodiazépines.

### 2.1. Consommation de benzodiazépines en secteur psychiatrique

La consommation **chronique** de benzodiazépines correspond à 20% de l'ensemble des médicaments utilisés. Les benzodiazépines y sont les anxiolytiques les plus utilisés. Elles sont fréquemment associées à d'autres psychotropes et dans plus d'un tiers des cas on retrouve une association de deux benzodiazépines.

La comorbidité psychiatrique est évidemment élevée dans cette population surtout en ce qui concerne les troubles névrotiques et les abus de substances psychoactives (99) (115) (116).

## 2.2. Consommation de benzodiazépines en population générale

### **Consommations, modalités et impacts des consommations**

De récentes études menées en France ont montré que 25 à 30% des adultes en population générale consommaient des anxiolytiques et des hypnotiques, occasionnellement ou régulièrement, sur une année (voir tableau).

Pelissolo a publié en 1996 (99) les chiffres suivants concernant la prévalence de consommations d'anxiolytiques et hypnotiques.

**Tableau n° 6 : Principales prévalences de consommations d'anxiolytiques et hypnotiques en France.**

Population étudiée	Prévalence de consommation
Population générale - consommation chronique (prise quotidienne) - consommation totale (au moins 1 prise par an) - distribution globale (unités/jour et /hab.)	5-7% 25-30% 0,14%
Médecine générale Patients traités lors d'1 visite	20%
Hôpital général, médecine interne Patients traités	20-40%
Psychiatrie Ambulatoire et Hôp.psychiatrique	77% 30-45%

Le taux des consommateurs chroniques, qui varie entre 5 et 7% de la population générale, est celui qui se démarque le plus nettement de ceux enregistrés dans les autres pays.

Ces données ont conduit la presse médicale et le grand public à ouvrir le débat sur une éventuelle surconsommation des benzodiazépines (117) (118).

L'ensemble des études met en exergue quelques facteurs plus fréquemment associés à cette consommation : le sexe féminin (2/3 des cas), l'âge (supérieur à 50 ans), la sévérité des troubles psychologiques et le nombre de pathologies somatiques associées.

De nombreuses données tendent à confirmer que les français consomment non seulement ces médicaments en grande quantité mais également sur de longues

périodes (99). Si l'on se réfère à l'étude de Bourin (119), les raisons de la consommation chronique seraient :

- la réapparition de l'anxiété à l'arrêt du traitement ,
- le sevrage désagréable,
- la peur d'arrêter le traitement ,
- le phénomène sociologique,
- la mauvaise précision de la durée de traitement par le médecin.

Ce dernier facteur, concernant la durée du traitement, a pu être remis en cause depuis le 7 octobre 1991, du fait des mesures, limitant la prescription, décidées par le ministère de la santé.

Quant aux taux de consommation relativement stables depuis leur progression (20% pour les tranquillisants et 50% pour les hypnotiques de 1981 à 1987), ils diminuent actuellement du fait de ces mesures (114).

En France, 3,4 millions de personnes consomment des benzodiazépines dont une majorité de femmes. Si les consommateurs de ces médicaments ont une moyenne d'âge plutôt élevée, les études menées montrent que leur surconsommation touche toutes les classes d'âge : les hommes jeunes, les femmes d'âge moyen et les personnes âgées de plus de 60 ans sont les plus concernées par une surconsommation au long cours. Parmi ces personnes, 47% ont une antériorité de traitement supérieure à 5 ans. Les conséquences de cette surconsommation sont graves en terme de dépendance aux produits, de risques associés à la consommation et en terme de risque liés à l'association de ces produits à d'autres produits.

Dans le même temps, la CNAM surveille dans dix régions, de ces trois spécialités : le clorazéate (TRANXENE® 50mg), le nordazépam (NORDAZ®15mg) et le flunitrazépam (ROHYPNOL®1 mg) Il est constaté un non respect des posologies (pour 25% à 50% des patients, selon les médicaments) avec des posologies supérieures à la posologie maximale recommandée, ainsi qu'un dépassement des durées de traitement recommandées pour 30 à 50% des patients.

Le résultat de cette étude (120) suggère fortement une dépendance des patients aux produits.

### **Origine des consommations**

Il semblerait que l'introduction des benzodiazépines se fasse parfois pendant l'hospitalisation et certaines études se sont attachées à comparer la consommation avant, pendant et à la sortie de l'hospitalisation pour en connaître l'impact sur la consommation. Leurs résultats montrent que, 21% de la population consomme avant

l'hospitalisation, ce chiffre passant à 34% pendant la durée de l'hospitalisation et diminuant à 17% lors de la sortie. Pourtant 4 à 8 semaines après la sortie, on assiste à un retour au taux de base. Pour d'autres auteurs, le taux d'initiation à l'hôpital est important estimé à 30% (121).

### **Particularités de ces consommations**

Pour ce qui concerne les *benzodiazépines hypnotiques*, leur consommation en France a diminué de 23 à 8% entre 1980 et 1991, mais cette consommation a diminué à la faveur d'hypnotiques non benzodiazépiniques (110), et ce d'autant plus qu'est entré en vigueur le décret du 7 octobre 1991. Ces molécules apparentées aux benzodiazépines ont été mises sur le marché à la fin des années 1980, par des firmes ayant divulgué des études rassurantes quant à leurs risques de dépendance. Mais l'expérience est venue contredire ces aversions : des observations de mésusage de zolpidem et zopiclone, avec évolution vers la dépendance, ont été publiées.

La disparité des résultats des différentes études ne permet pas de dégager avec précision une évolution de la consommation des hypnotiques en France au cours des dernières années. Cependant le travail d'Eric Klein estime une fourchette de valeur de la prévalence de la consommation d'hypnotiques à  $7,45\% \pm 4,7$  (122).

L'essentiel des consommateurs se trouve parmi les femmes de plus de 65 ans.

La fréquence de leur prescription excède largement celle des troubles relevant de cette prescription, notamment chez la personne âgée, où le bénéfice thérapeutique est minime par rapport aux risques encourus.

Certains *myorelaxants* d'action centrale appartiennent à la classe des benzodiazépines : le tétrazépam est le plus connu. Les risques encourus de dépendance et de sevrage sont identiques ; il est recommandé de ne pas les associer à une autre benzodiazépine.

### 2.3. Consommation de benzodiazépines chez les toxicomanes

L'étude des habitudes de consommation des drogues par les toxicomanes est fondamentale pour orienter les actions médico-sociales. Dans cette population, il existe une consommation massive de psychotropes et précisément de benzodiazépines, la plupart du temps en association avec d'autres substances psychoactives, particulièrement avec des opiacés tels l'héroïne.

Les benzodiazépines ont non seulement pour but de combler un état de manque et permettre de mieux supporter l'angoisse, pour minimiser certains effets secondaires

mais également d'assurer la production d'effets plus puissants que la drogue principale, donc de créer un plaisir plus intense.

Elles sont aussi *largement détournées de leur usage*,... utilisées lors de difficultés d'approvisionnement en héroïne...

Une évaluation sur trois ans de l'usage des psychotropes chez 98 toxicomanes a donné les résultats suivants : 22% consommaient une substance psychotrope, 43% deux substances et 22% trois substances (123). Parmi les psychotropes trouvés, 58% étaient des benzodiazépines, qui sont les psychotropes les plus prescrits en France (124).

Jamouille et coll. en 1996 remarquent que 66% des héroïnomanes placent le flunitrazépam au premier rang, comme succédané de l'héroïne, associé ou non à l'alcool ; puis vient le diazépam et enfin les autres benzodiazépines (125).

65% des toxicomanes examinés lors d'une enquête au service d'accueil du CHU de Nancy en 1996, consomment des benzodiazépines ; parmi ceux-ci, 95% sont dépendants aux opiacés(126). A ce moment-là, le chef de file des benzodiazépines était le flunitrazépam.

Une étude épidémiologique réalisée en 1999 par l'OFDT au sujet des substances utilisées par les toxicomanes pris en charge par le système sanitaire retient que, parmi les 62% de consommateurs d'héroïne et autres opiacés, 8% utilisaient des psychotropes dont 40% de benzodiazépines. Ces médicaments étaient consommés comme produit associé à une autre substance dans plus de 90% des cas (127).

Une thèse de médecine en 2000, réalisée par Salvaggio J. étudie la consommation de flunitrazépam de 53 toxicomanes (128). Leur dose moyenne est de 20mg, en association fréquente avec des opiacés, de la cocaïne et/ou de l'alcool.

2005 est témoin d'une augmentation de fréquence des consultations en centre spécialisé (90).

Les constatations retenues sont les suivantes :

- les premiers produits à être consommés sont le cannabis(76% des cas), les benzodiazépines (23% des cas), l'héroïne(16% des cas), la cocaïne(13% des cas).
- 83% des sujets consomment des médicaments psychotropes (tous confondus : opiacés, amphétamines, ecstasy, méthadone et

buprénorphine, benzodiazépines et autres psychotropes) ; ce chiffre tient compte de la place de la consommation du produit (consommation primaire + secondaire + tertiaire).

- 13% des consommateurs obtiennent leur(s) médicament(s) illégalement.
- 74% des sujets suivent un traitement de substitution, 46% sont sous buprénorphine et 53% sous méthadone.

### **3. Benzodiazépines les plus fréquemment rencontrées**

#### 3.1. Par prescription

Les molécules les plus prescrites en consommation normale, ne seront pas forcément les plus prisées.

Le chlorazépate dipotassique (TRANXENE®) 50 mg, le nordazépam (NORDAZ®) 15 mg et le flunitrazépam (ROHYPNOL®) 1 mg figurent parmi les différents médicaments consommés à posologie élevée et à long terme en 1999-2000 (120).

En 1996, les psychotropes les plus utilisés sont les benzodiazépines anxiolytiques présentes dans 54,2% des prescriptions de psychotropes, seules ou en association, suivies par les hypnotiques (34,4%) et les antidépresseurs (29%). Le lorazépam (TEMESTA®) et le bromazépam (LEXOMIL®) représentent à eux seuls 60% des anxiolytiques benzodiazépiniques, le zolpidem (STILNOX®) et la zopiclone (IMOVANE®) 63% des hypnotiques et la fluoxétine (PROZAC®), 33% des antidépresseurs (102bis).

Parmi les 50 médicaments (129) les plus vendus en quantités (soit en nombre de boîtes) en officine en 2004, les trois premiers sont antalgiques de type paracétamol (PARACETAMOL®), le zolpidem (STILNOX®) arrive en 10<sup>ème</sup> position, le lorazépam (TEMESTA®) en 17<sup>ème</sup> position, la paroxétine (DEROXAT®) est 29<sup>ème</sup> et la buprénorphine (SUBUTEX®) 32<sup>ème</sup>. On ne compte pas d'autres psychotropes. Si l'on considère leur coût, le palmarès des médicaments les plus prescrits est différent : donepezil (ARICEPT®) (12<sup>ème</sup>), paracétamol (DOLIPRANE®) (14<sup>ème</sup>), olanzapine (ZYPREXA®) (24<sup>ème</sup>), paroxétine (DEROXAT®) (26<sup>ème</sup>), buprénorphine (SUBUTEX®) (29<sup>ème</sup>) et la gabapentine (NEURONTIN®) (38<sup>ème</sup>).

Le Service Médical du Nord-Est de Nancy (130) nous a aimablement communiqué les chiffres concernant les quantités de boîtes de benzodiazépines notifiées pour les

prescriptions, puis les remboursements sur les années 2005 et 2006. Pour les assurés du régime général et des sections locales mutualistes des quatre départements de la Lorraine, ont été relevés les chiffres suivants :

**Nombre de boîtes portées au remboursement comptabilisées par spécialité dont la consommation augmente.**

	2005	2006	Evolution	Commentaires
NOCTAMIDE	66840	67473	+ 0,94%	Concerne cp. à 1 et 2mg
7 LYSANXIA	124638	127871	+ 2,53%	Cp. 10 et 15mg et sol. buvable
VERATRAN	22418	23197	+3,96%	Cp.5 et 10mg
VALIUM ou DIAZEPAM	49721	52928	+ 6,06%	Disparités : Cp.5 et 10 mg générique : + 28% Cp.10mg : + 8% Cp.5 et 2 mg et sol. Buv. : stable Cp.2mg générique : - 18%
RIVOTRIL	80607	86128	+ 6,41%	Cp. 2mg et sol. Buv., inj.
6 SERESTA	124357	138047	+ 9,92%	Cp.10mg : 14% Cp.50mg : 8%

**Nombre de boîtes portées au remboursement comptabilisées par spécialité dont la consommation diminue.**

	2005	2006	Evolution	Commentaires
URBANYL	50769	50556	- 0,42%	Cp 5, 10, 20mg
5 TEMESTA LORAZEPAM	306428	302490	- 1,30%	Cp. 2,5 et 1mg
MOGADON	12769	12520	- 1,99%	Cp. 5mg
VICTAN	14665	13961	- 5,4%	Cp. 2 mg
NUCTALON	12781	11986	- 6,63%	Cp. 2 mg
4 LEXOMIL BROMAZEPAM	341766	319547	- 6,95%	Cp. 6 et 3 mg
NORDAZ	19025	17628	- 7,92%	Cp. 7,5 et 15 mg
2 IMOVANE ZOPICLONE	380550	337725	- 12,6%	Cp. 3,75 et 7,5mg
ROHYPNOL	20532	17960	- 14,32%	Cp.1 mg
3 XANAX ALPRAZOLAM	371517	315560	- 17,73%	Cp. 0,25 et 0,50mg
NORMISON	7714	6253	- 23,26%	Cp. 10 et 20 mg
1 STILNOX ZOLPIDEM	578111	455779	- 26,84%	Cp10 mg
TRANXENE	128764	96266	- 33,8%	Disparités : Cp.10mg : - 3,6% Cp 5 et 20mg+inj : - 7% 50 mg inj : - 40% Cp 50mg en chute libre
HALCION	1949	70	- 2684%	Cp. 0,125mg

*Sur ces 20 spécialités d'anxiolytiques-hypnotiques benzodiazépiniques, remboursées par la sécurité sociale, STILNOX® et ZOLPIDEM® tiennent la 1<sup>ère</sup> place suivis d'IMOVANE® et ZOPICLONE®, XANAX® et ALPRAZOLAM®, LEXOMIL® et BROMAZEPAM®, TEMESTA® et LORAZEPAM®, SERESTA® et enfin LYSANXIA®. Les cinq premiers ont une consommation qui baisse entre 2005 et 2006 et celle des deux derniers augmente.*

*Il est possible de noter une progression de consommation (+6 à +10%) pour le VALIUM®, le RIVOTRIL® et le SERESTA®, qui pourrait expliquer la progression dans la comptabilité des mésusages de ces mêmes molécules, dans cette période (basculé évidente vers ces spécialités dans le but de combler la raréfaction du ROHYPNOL® depuis les modifications des conditions de prescriptions intervenues en 2001).*

*En contre partie, le ROHYPNOL® continue sa nette régression (- 14,32%), de même que XANAX®, IMOVANE® et STILNOX®. Hormis l'HALCION® actuellement « démodé », le TRANXENE®, est la spécialité qui montre le recul le plus important du fait de la parution de l'arrêté du 23/12/2003 (JO du 28/01/2004) qui spécifie que le conditionnement « comprimé de 50mg » est soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants (prescription sur ordonnance sécurisée).*

*Au sein de la famille d'une même molécule (VALIUM® par exemple), il peut exister des disparités selon les conditionnements proposés et parfois le conditionnement « générique » est celui qui présente la marge de progression la plus importante (témoignant d'un impact positif des mesures prises par la sécurité sociale en vue de restreindre les dépenses de santé).*

### 3.2. Sur détournement

Globalement, les benzodiazépines les plus souvent citées faisant l'objet d'abus et/ou de détournements ont été le diazépam, l'alprazolam, le nitrazépam et le flunitrazépam pour les continents américains et européens. On peut dire qu'il existe un effet « mode » concernant leur consommation, rythmé par les différentes mesures mises en place allant à l'encontre de ces phénomènes (cf. ROHYPNOL en 2001, TRANXENE en 2003...)

Avant 2001, le flunitrazépam occupait clairement la première place du hit-parade des benzodiazépines convoitées par les toxicomanes. Les autres benzodiazépines prisées en raison de leur action rapide étaient le triazolam (HALCION®), le témazépam (NORMISON®) ou le clonazépam (RIVOTRIL®), ainsi que diazépam (VALIUM®) et chlorazépate (TRANXENE®).



De 1993 à 1997, le CEIP Lorraine, à l'aide d'OSIAP (112), spécifie que le flunitrazépam (ROHYPNOL®) 2mg, le zipéprol (RESPILENE®), l'amineptine (SURVECTOR®), le chlorazépate dipotassique (TRANXENE®) 50mg sont des spécialités très convoitées. Depuis des mesures ont été prises à leur rencontre et semblent porter leurs fruits.

Dès 1997, les benzodiazépines deviennent la classe la plus fréquemment détournée : 53% des médicaments détournés. Seulement 5 d'entre elles couvrent les 4/5 des observations : dans l'ordre de fréquence il s'agit du ROHYPNOL®, du LEXOMIL®, du TRANXENE®, du diazépam (VALIUM®) et de l'alprazolam (XANAX®) (OPPIDUM 1997) (102).

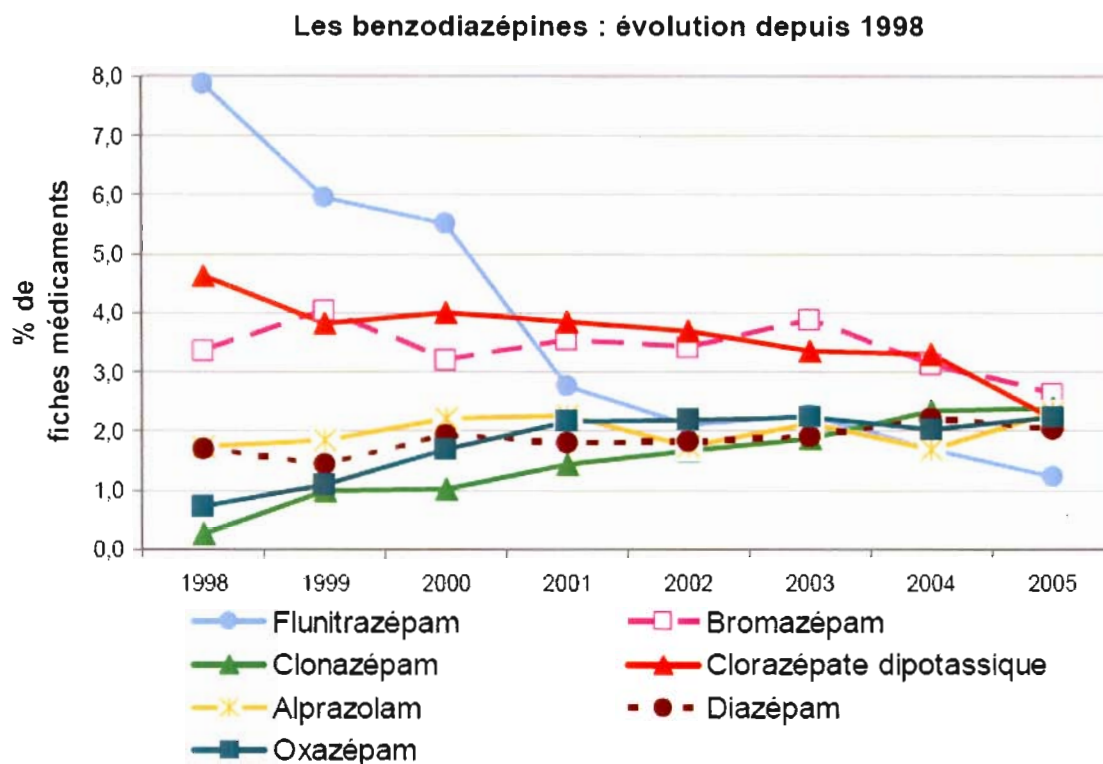
L'enquête OPPIDUM 2004 considère que 85% de sa population est consommatrice de médicaments psychotropes, dont 22% sont des usagers de benzodiazépines. Un quart des personnes interrogées utilisait des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM et 23% l'avait obtenu de façon illégale. Par ordre de fréquence : chlorazépate dipotassique (TRANXENE®, NOCTRAN®), puis flunitrazépam (doses supérieures à l'AMM dans 90% des cas ; obtention illégale dans 60% des cas) et le clonazépam (doses supérieures à l'AMM dans 20% des cas ; obtention illégale dans 31% des cas). Seulement 8% des consultants consommaient des antipsychotiques et 9% des antidépresseurs. Les indicateurs montrent la rareté des détournements dans ces deux classes de psychotropes à l'exception de la tianeptine (STABLON®) (102).

Les données TREND 2004 (98) confirment pour la 3<sup>ème</sup> année consécutive la diminution de la disponibilité du flunitrazépam (ROHYPNOL®) sur le marché. Ceci a pour effet l'augmentation de son prix de vente au marché noir et l'effet de « glissement » de la consommation des usagers vers le clonazépam (RIVOTRIL®), dont l'usage ne cesse de s'accroître. Le clonazépam (RIVOTRIL®) se substitue au flunitrazépam (ROHYPNOL®) à la fois dans les prescriptions de médecine de ville et comme produit de « défonce » chez les usagers de drogues. Le diazépam (VALIUM®) est également en progression et bromazépam, la zopiclone, l'alprazolam, le lorazépam, le chlorazépate, la cyamémazine (LEXOMIL®, IMOVANE®, XANAX®, TEMESTA®, TRANXENE®, TERCIAN®) et le zolpidem (STILNOX®) sont cités.

Le mésusage du trihexyphenidyle (ARTANE®) est signalé.

Pour finir, OPPIDUM 2005 (90), cite dans l'ordre de fréquence : bromazépam, clonazépam, alprazolam, zopiclone, oxazépam, chlorazépate dipotassique (en 6<sup>ème</sup> position, 2<sup>ème</sup> en 2004), diazépam, zolpidem, flunitrazépam (9<sup>ème</sup> position, 4<sup>ème</sup> en 2003 et 1<sup>ère</sup> en 1997) et prazépam. Le flunitrazépam est toujours en perte de vitesse.

Schéma n°5 :



L'évolution montre que le clonazépam tend à remplacer le flunitrazépam, son usage détourné se développe. Ceci montre aussi l'efficacité des mesures réglementaires prises à l'encontre du flunitrazépam.

Les indicateurs de pharmacodépendance et de détournement que sont :

- le nombre de fiches concernant le produit
- l'augmentation des doses depuis 6 mois
- des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM
- une souffrance à l'arrêt
- des cas d'abus/de dépendance
- une obtention illégale
- une prise concomitante d'alcool

associés à la consommation de clonazépam restent élevés alors qu'ils diminuent pour le clorazépate dipotassique, témoignant de l'efficacité des mesures réglementaires prises pour limiter son détournement.

En effet, le dispositif OSIAP, excellent indicateur du potentiel addictif d'un produit, confirme en 2004 la baisse attendue des falsifications concernant le flunitrazépam (4,5% contre 10,4% l'année précédente). La disponibilité légale de cet hypnotique benzodiazépinique s'effondre depuis 2001, année de la modification de ses conditions de prescription et dispensation.

Les médicaments les plus falsifiés donc les plus détournés sont le zolpidem (STILNOX®) : 10,4% des ordonnances falsifiées, suivi de la buprénorphine (SUBUTEX®) et du bromazépam (LEXOMIL®). Arrivent ensuite flunitrazépam, zopiclone, clorazépate, alprazolam, le clonazépam en 10<sup>ème</sup> position et le STABLON® en 15<sup>ème</sup> position (15).

#### 4. Pharmacologie des benzodiazépines

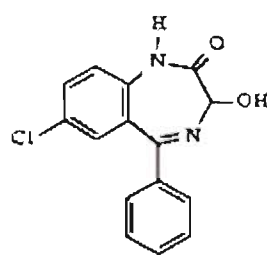
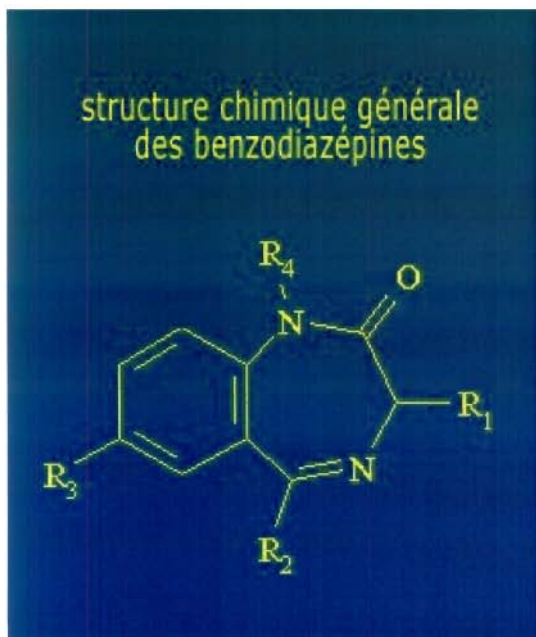
##### 4.1. Structure chimique (119) (131) (132) (133)

La structure chimique commune est faite d'un noyau benzénique (A) uni à un hétérocycle (B) comportant cinq atomes de carbone et deux atomes d'azote.

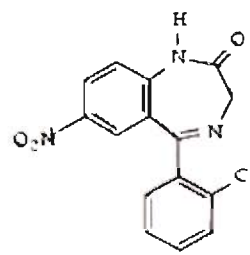
La différence entre ces molécules se situe au niveau de la position des deux atomes d'azote sur l'hétérocycle (B) et de la présence ou non de l'hétérocycle (C).

Squelette commun

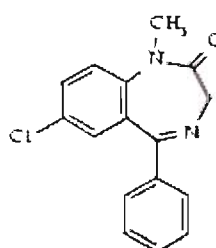
molécules benzodiazépiniques



Oxazépam



Clonazépam



Diazépam



Nordazépam

L'activité pharmacologique des benzodiazépines dépend de la nature et de la position des substituants sur le cycle benzénique (A), sur les hétérocycles (B) et (C). Les dérivés 7-chloro et 7-bromo ont une activité anxiolytique prédominante. Les dérivés 7-nitro ont principalement une activité hypnotique et anti-épileptique.

#### 4.2. Pharmacocinétique (119) (134) (135)

Quatre paramètres jouent un rôle important dans la détermination de la posologie d'une benzodiazépine : la résorption, la demi-vie, le métabolisme et le volume de distribution ; en pratique seuls les trois premiers sont utilisés.

##### Résorption :

A l'exception du clorazébate dipotassique (TRANXENE®), toutes les benzodiazépines sont complètement absorbées sous forme inchangée par le tube digestif. Certains produits comme le diazépam ou le clorazébate sont absorbés plus rapidement, d'où l'intérêt de les prescrire en cas d'urgence lorsque la voie parentérale n'est pas indispensable.

La vitesse d'absorption est variable de 30 minutes à 6 heures après prise per os. Elle est très variable par voie rectale, et lente en intramusculaire. Par voie intraveineuse elle est immédiate mais provoque une irritation des parois veineuses et expose aux effets dépresseurs respiratoires (contre-indiquant les intraveineuses rapides en dehors de l'anesthésiologie).

Lorsque la vitesse d'absorption des molécules est grande, leur pic plasmatique est atteint rapidement. Elles seront alors plutôt utilisées comme hypnotique.

Cependant le pic plasmatique de la molécule dépend à la fois de sa durée d'action et de sa vitesse d'élimination.

Il existe une forte corrélation entre le volume de distribution d'une benzodiazépine et sa durée d'action. Ainsi, la forte liposolubilité de certaines molécules implique un large volume de distribution, paramètre inversement proportionnel à cette durée d'action.

Ce caractère lipophile influence également leur absorption, la liaison aux protéines plasmatiques (60 à 90%) et leur passage à travers la barrière placentaire.

Le volume de distribution est le paramètre le plus important en cas de prises isolées et dose unique.

La demi-vie d'élimination a permis de définir les benzodiazépines à demi-vie courte (hypnotiques), à action intermédiaire (5 à 24 H) ou longue (au delà de 24H). Elle conditionne leur action.

Cette élimination s'effectue en deux phases :

- une phase où la concentration plasmatique décroît rapidement par stockage dans les tissus adipeux ou les muscles.

Ce sont des molécules liposolubles, dont le volume de distribution est grand.

Par exemple le diazépam VALIUM® (demi-vie très longue, 32h) agit moins longtemps que le lorazépam TEMESTA® (demi-vie intermédiaire, 12h), car celui-ci est moins liposoluble. Leur élimination se fait en plusieurs jours, voire semaines.

- une phase de décroissance plasmatique plus lente correspondant à la vitesse à laquelle elles sont éliminées dans les urines.

Le plateau thérapeutique est obtenu au bout de 5 demi-vies et selon l'effet obtenu, il est possible de juger de l'efficacité du produit, puis de modifier éventuellement sa posologie.

La demi-vie devient le paramètre le plus pertinent lors de prises répétées, ainsi que l'intervalle entre les prises.

Une augmentation des doses par inefficacité du produit, sans respect de ce délai, risque d'exposer à un surdosage par accumulation en particulier chez l'enfant, chez la personne âgée, chez l'insuffisant hépatique, chez l'insuffisant rénal, chez les alcooliques et en cas d'hypoprotidémie.

La demi-vie conditionnerait le potentiel dépendogène des benzodiazépines et déterminerait le délai d'apparition des phénomènes de sevrage en cas d'arrêt brutal.

Le métabolisme des benzodiazépines est essentiellement hépatique (hormis le cas du chlórdiazépoxyde dont l'hydrolyse a lieu dans l'estomac) par réactions d'oxydation et de conjugaison ; les métabolites sont nombreux, parfois encore actifs et avec des demi-vies égales ou supérieures à celles de la molécule mère.

Les molécules glucuroconjuguées deviennent hydrosolubles et sont éliminées dans les urines.

Le taux plasmatique varie d'un produit à l'autre, selon les métabolites, en fonction de l'âge, de la place éventuelle d'une pathologie organique ou de l'ethnie.

Pour résumer concrètement :

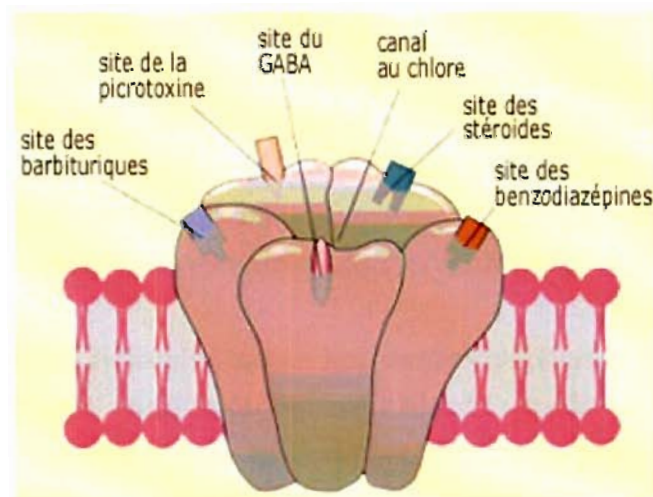
Une *benzodiazépine hypnotique* doit avoir une résorption très rapide pour instaurer un sommeil presque immédiat, une demi-vie courte afin que l'élimination soit complète au réveil (évitant les risques d'accumulation et une somnolence résiduelle). D'une manière générale, les *benzodiazépines* utilisées comme *anxiolytiques* ont une durée d'action et une demi-vie (ainsi que leur métabolite actif) plus longue que les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques.

Les benzodiazépines en anesthésiologie ont une demi-vie très courte (2 à 3 h).

#### 4.3. Mécanisme d'action (119) (128) (134) (136) (137) (138)

C'est en 1977, bien après avoir mis en évidence les effets des benzodiazépines et le risque de dépendance qu'elles engendrent, que deux équipes de chercheurs ont mis en évidence la fixation préférentielle des benzodiazépines sur un site spécifique membranaire des neurones, situés dans le cortex cérébral, le système limbique, le cervelet et les noyaux gris centraux.

Schéma n°6 : Le complexe gabaergique.



Dès lors, la question de l'existence d'un éventuel ligand endogène s'est posée.

Des travaux ultérieurs ont montré que les sites de reconnaissance des benzodiazépines couplés aux récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) forment un complexe macromoléculaire. Ce complexe, GABA A, outre les sites récepteurs au GABA et aux benzodiazépines, comprend une variété d'autres sites topographiquement distincts capables de reconnaître d'autres substances

pharmacologiquement actives comme les barbituriques, la picrotine (convulsivant), l'alcool, les anesthésiants et un canal transmembranaire perméable aux ions chlore.

Le complexe GABA<sub>A</sub> est une glycoprotéine transmembranaire composée de quatre sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , délimitant un canal perméable aux ions chlore. Selon la nature de ces sous unités, il existe différents types de récepteurs GABA<sub>A</sub>.

Le site récepteur du GABA serait situé sur la sous unité  $\beta$  et le récepteur aux BZD serait sur la sous unité  $\alpha$ .

Mais l'agencement ou la combinaison des sous-unités donne lieu à deux sous types de récepteurs aux benzodiazépines différents.

Les BZ1 se situent préférentiellement dans le cortex, le cervelet et l'hippocampe et sont impliqués dans l'induction du sommeil.

Les BZ2 seraient dans la moelle, le tronc cérébral et les structures télencéphaliques et ont un rôle dans la cognition, la mémoire et le contrôle moteur.

Il existe des récepteurs périphériques, pour lesquels certaines benzodiazépines ont une grande affinité, dans le foie, le rein, le muscle....

Le GABA est le principal neurotransmetteur du cerveau. Il joue un rôle important dans le contrôle de l'activité neuronale associée à l'anxiété.

Les benzodiazépines ne sont actives qu'en présence de GABA. En se fixant sur leurs récepteurs, elles augmentent l'affinité des récepteurs GABAergiques pour le GABA, ce qui entraîne la fréquence d'ouverture des canaux à ions chlorure, une hyperpolarisation membranaire suivie d'un blocage de la neurotransmission. Ce mode d'action se traduit par les effets myorelaxants et anti-convulsivants. Les effets anxiolytiques et hypnotiques seraient plutôt liés à leur action dépressive sur le taux de renouvellement des catécholamines et de la sérotonine.

La caractéristique fondamentale du récepteur aux benzodiazépines, qui le distingue de tous les récepteurs connus, est qu'il existe trois grandes catégories de ligands différents : des agonistes, des antagonistes et des agonistes inverses.

#### **Les agonistes et agonistes partiels,**

Ils favorisent la fixation du GABA et renforcent son activité inhibitrice sur le neurone post-synaptique. Ils potentialisent les réponses du GABA, mais sont dépourvus d'effet propre. Ils sont donc utilisés comme anxiolytiques, hypnotiques anticonvulsivants, myorelaxants et amnésiants. N'étant actifs qu'en présence de GABA leur action sédatrice ne sera limitée qu'au dessus

d'une certaine dose (contrairement aux barbituriques qui agissent directement sur les ions chlore).

C'est le cas de la plupart des benzodiazépines et apparentés.

Les agonistes partiels seraient un peu moins anxiolytiques. La zopiclone (IMOVANE®) et le zolpidem (STILNOX®) sont des agonistes partiels.

Les **agonistes inverses**, non utilisées en thérapeutique, favorisent la fermeture de ce même canal Cl. Ils se fixent sur le site récepteur aux BZD et empêchent la fixation du GABA, donc abaissent l'activité inhibitrice et exercent un effet inverse, d'action pro-convulsivante et anxiogène puissante.

Certaines études rapportées par Pélissolo ont pu prouver que l'administration d'un agoniste inverse après traitement par benzodiazépines au long cours entraîne des crises comitiales.

Les **antagonistes**, se fixent par compétition sur les récepteurs aux BZD mais sans les activer (n'ont pas d'effet propre sur la transmission GABAergique).

Haefely a émis l'hypothèse d'un seul récepteur existant sous deux conformations différentes : une accueillerait l'agoniste et par modification allostérique aboutirait à un effet facilitateur, l'autre accueillerait l'agoniste inverse pour aller dans le sens d'une inhibition. L'antagoniste, quant à lui, se fixerait compétitivement sur les deux conformations et n'entraînerait pas de modification allostérique.

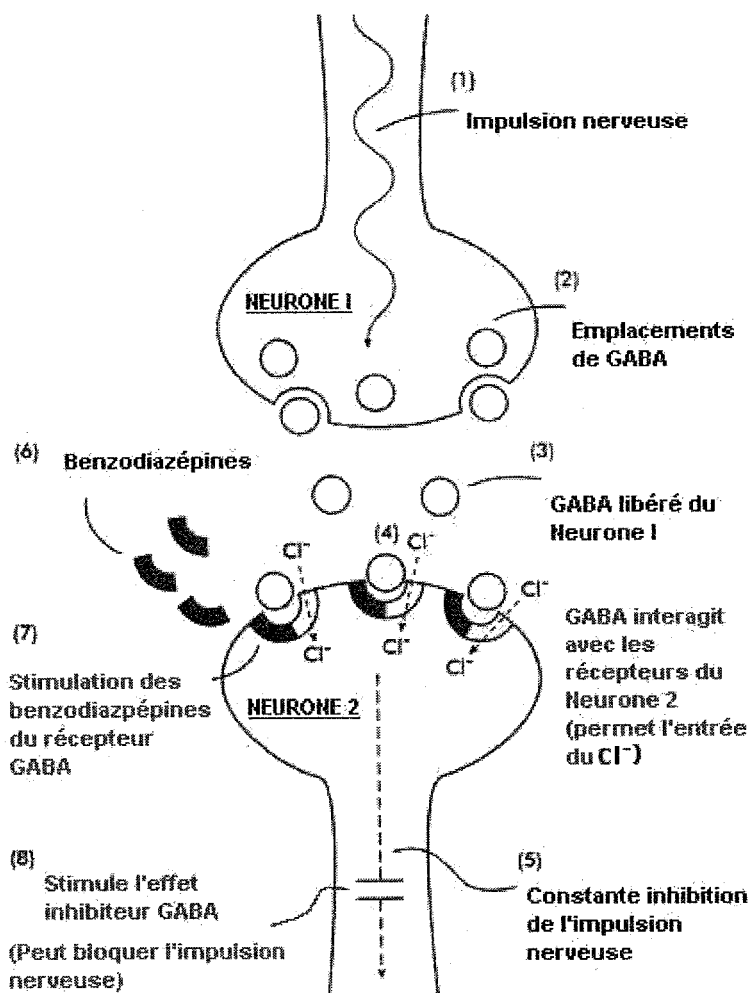
#### Conclusion :

La plupart des benzodiazépines sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl par le GABA et ont ainsi un effet inhibiteur, ralentissant l'activité de certaines parties du cerveau. Elles augmentent la fréquence d'ouverture de ce canal.

Les benzodiazépines favorisant l'ouverture du canal Cl ont des propriétés pharmacologiques communes : elles sont anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes et peuvent avoir un effet amnésiant.

Elles ont donc potentiellement les mêmes indications et les mêmes effets indésirables. Il existe cependant quelques différences. Elles sont d'ordre pharmacodynamique avec un effet dominant pour certaines d'entre elles (par exemple anti-convulsivant dominant) et d'ordre pharmacocinétique (rapidité et durée d'action).





- (1,2) Impulsion nerveuse causant la libération du GABA des sites d'accumulation sur le neurone 1.
- (3) GABA libéré dans les espaces entre les neurones.
- (4) GABA réagit avec les récepteurs sur le neurone 2; la réaction permet les ions chlorures (Cl<sup>-</sup>) de pénétrer le neurone.
- (5) Cet effet déclenche des progrès avancés de l'impulsion nerveuse.
- (6,7) Benzodiazépines réagissent avec le site déclencheur sur les récepteurs GABA.
- (8) Cette action augmente les effets inhibiteurs du GABA ; l'impulsion nerveuse constante peut être complètement bloquée.

Schéma n°7 : Les récepteurs gabaergiques.

#### 4.4. Propriétés pharmacologiques communes (132)

Peu de médicaments peuvent leur faire concurrence en ce qui concerne leur efficacité, leur rapidité d'action et leur faible coefficient de toxicité aiguë.

Elles sont bien tolérées, si utilisées à bon escient.

Toutes les benzodiazépines provoquent les effets suivants utilisés en thérapeutique : **anxiolytique, hypnotique, myorelaxant, anti-convulsivant** (et amnésiant).

Les intensités de ces activités peuvent varier entre elles d'un produit à l'autre en fonction de la dose, des propriétés pharmacocinétiques, de la présence de métabolites actifs et enfin de l'affinité pour les récepteurs spécifiques.

A dose modérée elles peuvent soulager une anxiété d'intensité légère ou moyenne, entraînant une sensation de calme et de détente (effets anxiolytiques).

A dose plus élevée elles peuvent soulager des troubles du sommeil et des détresses émotionnelles importantes, provoquant aussi somnolence et maladresse (effets sédatifs puis antiépileptiques et myorelaxants).

Les chercheurs espèrent découvrir un jour des agonistes partiels ayant en commun avec les benzodiazépines l'effet anxiolytique, mais sans effet hypnotique ni amnésiant, et ne créant pas de dépendances.

#### 4.5. Indications des benzodiazépines (132) (139) (140)

##### Les benzodiazépines anxiolytiques :

Diazépam (VALIUM®), bromazépam (LEXOMIL®), nordazépam (NORDAZ®), oxazépam (SERESTA®), chlorazébate dipotassique (TRANXENE®), clobazam (URBANYL®), clotiazépam (VERATRAN®), alprazolam (XANAX®), loflazébate (VICTAN®), prazépam (LYSANXIA®), lorazépam (TEMESTA®).

Ce sont les anxiolytiques les plus utilisés dans de nombreuses indications en raison de leur sécurité d'emploi. Ce sont essentiellement des médicaments symptomatiques, tout état anxieux ne nécessitant pas forcément de prescription.

Elles sont efficaces dans les troubles anxieux aigus : anxiété réactionnelle, crise d'angoisse ou attaque de panique, ainsi que dans la prévention du delirium tremens, dans le sevrage alcoolique et pour certains troubles anxieux chroniques type anxiété généralisée. Elles sont utilisées dans le traitement de la crise d'angoisse ou d'attaque de panique, et dans le trouble panique en début de traitement par les antidépresseurs.

Elles sont aussi utilisées dans les troubles phobiques, les troubles obsessionnels compulsifs, mais les traitements doivent être limités dans le temps.

Par contre, en aucun cas elles ne doivent être le traitement d'un état dépressif.

##### Les benzodiazépines hypnotiques :

Nitrazépam (MOGADON®), lométazépam (NOCTAMIDE®), témazépam (NORMISON®), flunitrazépam (ROHYPNOL®), loprazolam (HAVLANE®), estazolam (NUCTALON®), triazolam (HALCION®).

Elles sont sédatives, favorisent un raccourcissement du délai d'endormissement, une augmentation de la durée du sommeil ainsi qu'une diminution du nombre des éveils nocturnes. Les benzodiazépines modifient profondément l'architecture du sommeil, elles n'induisent donc pas un sommeil physiologique. De plus, leur effet hypnotique s'atténue rapidement après quelques semaines de traitement mais ne disparaît pas, au contraire des barbituriques.

Elles sont indiquées dans l'insomnie occasionnelle (troubles d'endormissement) ; on utilise de préférence des benzodiazépines à durée d'action courte administrées au coucher.

Si une composante anxieuse accompagne les insomnies transitoires et chroniques (problème d'induction du sommeil associé à des éveils nocturnes), on choisira une benzodiazépine d'action plus prolongée, à l'exception du triazolam et du flunitrazépam dont l'effet anxiolytique se prolonge sur la journée suivante.

Deux médicaments y sont apparentés : la zopiclone (IMOVANE®) et le zolpidem (STILNOX®).

#### Les benzodiazépines anti-convulsivantes :

Le clonazépam (RIVOTRIL®) est indiqué per os dans l'épilepsie, de type grand mal, mais son efficacité diminue au bout de 2 à 3 mois, ce qui limite son utilisation au long cours. Par voie parentérale et à fortes doses il est actif dans le traitement de l'état de mal épileptique.

Et le diazépam (VALIUM®) est utilisé lors d'une crise grand mal par voie IV lente, ou dans le traitement d'urgence des convulsions hyperthermiques de l'enfant, en surveillant l'apparition d'une dépression respiratoire.

#### Autres indications :

Les benzodiazépines sont aussi utilisées dans le sevrage alcoolique, les manifestations d'angoisse des troubles psychotiques et dépressifs (en association avec neuroleptiques et antidépresseurs), dans les confusions mentales, dans les états de contracture ou spasticité musculaire (lombalgies mais aussi tétanos), dans certains types de douleurs et certains types de syndromes extra pyramidaux (akathisies et dyskinésies précoces), et pour finir on utilise, en anesthésie le midazolam (HYPNOVEL®) inducteur d'une narcose avec effet instantané et de courte durée.

#### 4.6. Contre-indications et précautions d'emploi (132) (139) (140)

##### Contre-indications absolues :

- Insuffisance respiratoire sévère, apnées du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère
- Hypersensibilité aux benzodiazépines (rare)
- Myasthénie

##### Contre-indications relatives :

- Elles sont à éviter au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse en raison de risques d'hypotonie, d'hypothermie et de détresse respiratoire chez le nouveau né.
- Elles sont déconseillées pendant la lactation.
- Elles sont à manier avec précaution chez la personne âgée. Il faut adapter les posologies et utiliser des molécules à demi-vie courtes (risque d'accumulation du produit dans l'organisme).
- Enfin, elles sont à utiliser avec précaution chez des sujets aux antécédents de toxicomanie, d'alcoolisme ou de pharmacodépendance.

#### 4.7. Interactions médicamenteuses (139) (140) (141)

Les benzodiazépines ne sont pas des inducteurs enzymatiques mais potentialisent l'action d'autres hypnotiques, neuroleptiques, tranquillisants et analgésiques ainsi que les effets de l'alcool.

Avec l'alcool et autres dépresseurs du système nerveux central, elles entraînent une baisse de la vigilance, par majoration des effets sédatifs (attention à la conduite automobile et à l'utilisation de machines).

Avec les morphiniques et les barbituriques, elles augmentent le risque de dépression respiratoire. Il est dangereux, voire mortel de combiner benzodiazépines et méthadone ou buprénorphine.

Avec la clozapine, elles accentuent le risque de collapsus avec arrêt cardio-respiratoire.

Par contre, l'intensité de leurs effets serait moindre chez les fumeurs et peut être chez les consommateurs de café.

#### 4.8. Effets indésirables et toxicité (128) (138) (139) (141)

Bien qu'efficaces, ces molécules n'en sont pas moins responsables d'effets secondaires, qui sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

##### *a) Risques de somnolence*

La somnolence est possible, surtout lors de prises répétées et de doses élevées, associée parfois à une dégradation des performances psychomotrices (incoordination motrice... pouvant favoriser des chutes), parfois « anesthésie émotionnelle », apathie, sensation d'ébriété ou de vertiges, faiblesse musculaire, sensation de bouche pâteuse, de gueule de bois.

Ces symptômes sont relativement fréquents en début de traitement mais disparaissent progressivement. Une fois apparus, soit on maintient la consommation quelques jours, soit on diminue la posologie en fonction de la tolérance du patient.

Parfois ces troubles de vigilance s'accompagnent de dysarthrie, obnubilation, troubles de la marche, hyporéflexie ou tremblements fins.

Au plus extrême, elles peuvent déterminer un tableau de confusion mentale, imposant alors l'arrêt immédiat du médicament.

##### *b) Réactions paradoxales*

Elles sont de type irritabilité, agressivité, excitation, confusion, hallucinations avec les benzodiazépines ce dans certaines conditions et chez certains sujets. Le sujet âgé y est davantage exposé ; ces réactions aboutissent parfois à des troubles du comportement.

Chez les consommateurs à long terme, les benzodiazépines peuvent à la fois causer ou aggraver la dépression (en réduisant la production cérébrale de sérotonine et norépinéphrine).

Les benzodiazépines sont souvent prescrites pour traiter l'anxiété et la dépression en même temps, et chez de tels patients elles peuvent précipiter leur tendance au suicide (passage à l'acte).

Donc, même si elles atténuent certains symptômes observés au cours d'états dépressifs ou l'anxiété qui leur est associée, elles ne remplacent pas les antidépresseurs et ne doivent pas être prescrites seules pour traiter un état dépressif.

c) Effets sur la mémoire

Ils sont mis en évidence lors d'utilisations pour prémédications anesthésiques et lors de l'induction anesthésique, avec le midazolam (HYPNOVEL®) de courte durée d'action, permettant ainsi la perte de mémoire d'évènements désagréables.

Lors de la prescription réglementaire par voie orale, les benzodiazépines peuvent diminuer la capacité à apprendre et mémoriser de nouvelles informations, par manque de concentration et diminution des performances intellectuelles.

Elles entravent l'acquisition d'informations récentes causant un déficit spécifique de la « mémoire épisodique » (souvenirs d'évènements récents), sans intervenir sur les souvenirs lointains.

Elles sont responsables d'une amnésie antérograde (oubli à mesure des évènements ayant eu lieu depuis la prise du médicament) ; c'est l'effet utilisé dans le syndrome de soumission chimique.

Cet effet amnésiant débute rapidement lors de l'absorption par voie orale ou intraveineuse ; il est corrélé à la dose utilisée.

Par exemple : le triazolam (HALCION®), à posologie élevée peut induire un comportement automatique avec désinhibition et agressivité, conduisant à des actes inattendus avec amnésie antérograde et réactions paradoxales de violence.

Pour le flunitrazépam (ROHYPNOL®), même des doses thérapeutiques usuelles peuvent avoir des effets délétères :

- une dose orale de 0,5 mg provoque une amnésie dans 30% des cas
- une dose orale d'1 mg provoque l'amnésie dans 65% des cas.

d) Effet myorelaxant

Il est parfois recherché pour lutter contre les contractures musculaires, mais peut parfois entraîner une hypotonie et des chutes, en particulier chez la personne âgée.

e) Au cours de la grossesse

Elles sont absorbées par la mère, traversent le placenta ; si elles sont absorbées régulièrement même à doses thérapeutiques, elles peuvent créer des complications néonatales.

Elles sont responsables du syndrome « de l'enfant flottant » avec hypotonie musculaire, somnolence et échec à l'allaitement, hyperexcitabilité (cris).

Il y a peu de risques de malformations congénitales majeures, plutôt des retards de croissance intra-utérins avec parfois retards de développement cérébral. Ce sont souvent des enfants prédisposés à des difficultés d'apprentissage, à une hyperactivité voire à des troubles autistiques.

f) Des difficultés respiratoires, des éruptions cutanées prurigineuses ou non, des troubles gastro-intestinaux ou une modification de la libido sont également signalés.

g) Toxicité aiguë

Ces molécules sont responsables d'intoxications aiguës généralement bénignes.

Le risque de surdosage augmente avec la dose du produit, il est variable selon sa demi-vie. Il augmente aussi s'il y a combinaison à d'autres sédatifs (alcool, barbituriques) ou à des médicaments contenant de la codéine et autres opioïdes.

Les symptômes de surdosage sont les suivants : difficultés d'élocution, confusion, somnolence plus ou moins profonde jusqu'au coma, sensation de faiblesse, ralentissement du rythme cardiaque, dépression respiratoire...

Les décès sont rares, le traitement consiste en l'administration intraveineuse de flumazénil (ANEXATE®), antagoniste benzodiazépinique. Il se fixe préférentiellement aux récepteurs benzodiazépiniques et inhibe leurs effets. Il agit sur de courtes durées, il est donc nécessaire de l'administrer à plusieurs reprises pour en maintenir l'effet (car celui des benzodiazépines est beaucoup plus long).

h) « Toxicité » chronique : pharmacodépendance

A l'origine, les benzodiazépines ont été présentées comme des produits utilisables en toute innocuité, alors que les risques de dépendance aux barbituriques et aux carbamates étaient clairement dénoncés. Il s'avère cependant que l'utilisation au long cours des benzodiazépines est responsable d'une pharmacodépendance. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance.

## 5. Evaluation de la prévalence de la dépendance aux BENZODIAZEPINES

Les études portant sur la dépendance aux benzodiazépines sont nombreuses, mais hétérogènes et difficilement comparables, chaque approche descriptive étant différente.

### 5.1. Prévalence de la dépendance aux benzodiazépines en population psychiatrique :

Allgulander (142) a fait en 1986 une revue de la littérature sur les 45 dernières années et retrouvait une prévalence globale de 2 à 14%, sans distinguer les abuseurs et dépendants, dans une population hospitalisée en psychiatrie ou en médecine, tous sédatifs et hypnotiques confondus.

La même année, Fleischhacker (143) retrouvait 0,5 à 4% de patients abuseurs ou dépendants aux benzodiazépines dans une population hospitalisée ou consultante en service de psychiatrie, tandis que Laux et König, en 1987, avançaient le chiffre de 0,5 à 1% de dépendants stricts dans une population de consultants en psychiatrie.

### 5.2. Prévalence de la dépendance aux benzodiazépines en population générale :

Bien que les critères diagnostiques soient toujours discutés, la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines a fait l'objet de nombreuses études sur différentes populations.

Une fois le traitement instauré, et lorsque l'observance de la prescription est rigoureuse, on considère habituellement qu'au delà de trois ans de traitement, 50% de patients développent une dépendance, 25 à 50% au delà d'un an de traitement et uniquement 10 à 20 % au delà de trois mois.

La prévalence augmente aussi avec l'âge. De nombreux facteurs influent sur cette prévalence. Ils recourent les facteurs de risque.

L'existence d'un trouble de la personnalité, d'un alcoolisme associé ou d'autres conduites addictives, la présence d'une pathologie psychiatrique, l'existence d'une pathologie somatique, des facteurs pharmacologiques (rapidité d'action et demi-vie), une durée de prescription supérieure à six semaines, une posologie élevée...sont autant de facteurs modifiant la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines (144).



Certains auteurs (Koenig et coll. 1987), estimant les chiffres de dépendance à partir des chiffres de consommation des benzodiazépines depuis plus d'un an, retrouvent 0,7% de prévalence en population générale (134).

En 1990, d'une étude SOFRES, s'appuyant sur les critères du DSM III R, émanait le chiffre de 2% de dépendants parmi les individus interrogés en population générale (145).

Parfois, la reconnaissance de la dépendance repose sur la survenue d'un syndrome de sevrage dont les critères d'identification varient selon les auteurs.

Si on assimile dépendance et syndrome de sevrage, on peut déduire les taux de dépendance à partir du taux de consommation et du risque de survenue d'un syndrome de sevrage (Hardy, 1991). La prévalence de la dépendance aux benzodiazépines serait alors comprise entre 0,4 et 0,7% de la population générale aux Etats-Unis et trois fois supérieure en France (134).

En regroupant les études portant sur les consommateurs « chroniques » de benzodiazépines (consommation supérieure ou égale à quatre mois), le syndrome de sevrage apparaît dans une moyenne de 57% des cas, donc chez plus de la moitié d'entre eux. Sachant que Pélioso en 1994 avance, en population française, dans un contexte de consommation de benzodiazépines à but médical et à doses thérapeutiques : 37% d'utilisateurs de tranquillisants, 2 à 7% de consommateurs chroniques de benzodiazépines, ce chiffre de prévalence de la dépendance peut être estimé à environ 2,5% voire 3%. Ce chiffre est probablement sous évalué car le recensement des symptômes de sevrage est difficile à mettre en œuvre (137).

En 1997, Kan, Breteler et Zitman, sur des populations de consommateurs de benzodiazépines et se basant sur les critères du DSM IIIIR et de la CIM10, comptent environ 40% de patients dépendants aux benzodiazépines dans une population de médecine générale et 63% dans une population de psychiatrie ambulatoire (146).

Un article de la Revue du Praticien, en 1999 cite une surconsommation de benzodiazépines estimée à 5% dans une population générale, et une prévalence de la dépendance aux alentours de 1 à 2 % (147).

Malgré la diversité des méthodologies utilisées et la complexité d'une évaluation exacte de la dépendance, on peut cependant estimer sa prévalence en France entre 0,2 et 1% (148).

Pour finir, les chiffres les plus récents recueillis par l'OFDT en 2003 sont les suivants :

- la consommation des psychotropes concerne 14% d'hommes et 25% de femmes ;  
plus précisément pour les antidépresseurs 12% de femmes versus 6% d'hommes,  
et pour les anxiolytiques-hypnotiques, 20% de femmes versus 12% d'hommes.

La consommation reste féminine.

- 3% de la population présente une dépendance aux psychotropes (tous confondus),  
et 0,2 à 1% seulement sont dépendants aux benzodiazépines

### 5.3. Prévalence de la dépendance aux benzodiazépines chez les toxicomanes :

Il suffit d'observer le mode de vie des toxicomanes et usagers à problèmes pour obtenir quelques indices concernant leurs dépendances aux médicaments et autres substances psychoactives. Ainsi, la surveillance de falsification d'ordonnances et l'analyse de la consommation de la population fréquentant les centres de soins ambulatoires sont des indicateurs clé.

Si l'on considère des populations aussi spécifiques que celles étudiées dans les enquêtes OPPIDUM, il en ressort des chiffres de prévalence de la dépendance très différents par rapport à ceux de la population générale.

Les sujets sont recrutés dans des structures de soins pour personnes souffrant de troubles liés à l'usage de substances. Ce sont tous des consommateurs, voire même des polyconsommateurs.

La part des médicaments psychotropes non opiacés ayant nécessité, en première intention, une prise en charge de tels patients, pour dépendance, est entrain de baisser depuis 1998 (5,2% en 1998 contre 3,2% en 2004). Les produits en cause sont en grande majorité (70 à 80%) des benzodiazépines, beaucoup plus fréquemment citées en produit secondaire que primaire.

En 1999, les médicaments psychotropes non opiacés représentaient 4% des substances ayant provoqué la première dépendance (soit environ 3% de benzodiazépines). Cette part consommée en produit primaire est relativement faible mais la consommation récente (7 derniers jours) est estimée s'adresser à 25% de la population, pour les benzodiazépines (61) (63).

De même pour OPPIDUM 2004 (149):

- chez 7% des consultants, le premier produit psychotrope utilisé est un médicament et chez seulement 3% il s'agit de benzodiazépines.
- Chez 9% des consultants, le premier produit à entraîner une dépendance est un médicament psychotrope, se répartissant ainsi : 3% de sujets sont dépendants à une benzodiazépine, 2% au SUBUTEX, 2% à une amphétamine, 2% à la codéine.
- On compte 22% d'usagers de benzodiazépines.
- 85% de cette population a consommé un médicament psychotrope en 2004. 15% d'entre eux l'ont obtenu de façon illégale et 16% consomment des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM.

Selon les rapports d'activité des CSST en 2004(150), un peu moins de deux tiers des patients accueillis est en situation de dépendance à l'égard d'une substance psychoactive.

## 6. La dépendance aux BENZODIAZEPINES

Une dépendance psychologique et physique peut se développer suite à des utilisations régulières ou répétées, en quelques semaines ou mois.

La dépendance psychique (137) (139) est une compulsion à prendre périodiquement ou continuellement le médicament pour reproduire les effets procurés (sensation de bien être, satisfaction, plaisir, éviction des sensations dépressives). Elle est difficile à diagnostiquer. C'est un concept subjectif, elle se confond chez l'utilisateur avec la crainte du retour de la symptomatologie. La dépendance psychique a été fréquemment évoquée au sujet des benzodiazépines et certains auteurs ont mis en évidence un « pseudo syndrome de sevrage » qui serait lié à cet attachement excessif du malade pour son traitement.

### 6.1. Les manifestations cliniques de la dépendance aux benzodiazépines.

- La dépendance physique se traduit par un syndrome de sevrage.

(34) (128) (134) (137) (139) (151)

Il a pour spécificité l'émergence de nouveaux symptômes associés à l'aggravation des symptômes initiaux.

Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines correspond à un tableau clinique variable, associant des signes somatiques et des signes psychiques plus ou moins sévères.

Dans la majorité des cas, les auteurs décrivent :

- des troubles psychiques : recrudescence d'anxiété et/ou d'insomnie, sentiment de dépersonnalisation ou d'irréalité, hallucinations, confusion mentale ;
- des modifications des perceptions : sensation de goût métallique, hyperacousie, hyperesthésie cutanée, paresthésies, photophobie, hypersensibilité à la douleur et aux odeurs, au bruit... (distorsions sensorielles) ;
- des signes neurologiques : incoordination motrice, ataxie, troubles de l'équilibre, des crises convulsives (surtout si arrêt brutal de benzodiazépines à haute dose, puissantes et à demi-vie d'élimination courte)...
- des signes musculaires : contractions musculaires et fasciculations, myalgies, crampes, tremblements ;
- des signes digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ;
- des céphalées, douleurs diffuses, sueurs, difficulté de concentration, peur, fatigue...

Parfois le syndrome de sevrage est plus grave (avec doses fortes et régulières) : agitation, paranoïa, délire et convulsions.

Les signes du syndrome de sevrage se manifestent à l'arrêt brusque d'une consommation chronique et importante ; ils cèdent à la réadministration du produit. Le délai d'apparition (qui est de 1 à 10 jours) et la sévérité clinique des troubles varient selon les modalités de sevrage (brutal ou progressif), la nature de la molécule (inversement proportionnelle à la durée de la demi-vie) et l'individu.

Les symptômes durent une à deux semaines, parfois jusqu'à six semaines, mais peuvent se prolonger sur plus de 6 mois avec des fluctuations dans l'intensité.

Le syndrome de sevrage comporte, lorsqu'il est complet, une triade syndromique associant une symptomatologie psychique, puis une symptomatologie physique et une hypersensibilité perceptuelle.

Les principaux symptômes de sevrage aux benzodiazépines sont cités ci-dessous :

Tableau n°7 : Symptômes de sevrage (52) (110).

Très fréquents	Classiques	Occasionnels
Anxiété	Nausées	Réaction psychotique
Insomnie	Coryza	Acouphènes persistants
Impatience	Sueurs	Crises comitiales
Agitation	Léthargie	Confusion
Irritabilité	Hyperacousie	Idées délirantes
Tension musculaire	Douleurs	
	Vision trouble	
	Dépression	
	Cauchemar	
	Hyperéflexie	
	Ataxie	
	Dysgueusie	

Des signes attribués au sevrage peuvent s'observer spontanément dans la population avec une fréquence que certains estiment à 10%.

La fréquence de survenue d'un syndrome de sevrage chez des consommateurs réguliers de benzodiazépines se situe entre 15 et 26 %, mais augmente avec l'ancienneté (autour de 80% pour des traitements supérieurs à 3 ans) (102).

Le symptôme le plus spectaculaire et le plus sévère, bien que rare (estimé selon les études, présent dans 3 à 4% des cas de sevrage) est représenté par les crises comitiales. Il apparaît dans les trois jours suivant l'arrêt et d'autant plus fréquemment que la demi vie de la benzodiazépine est courte et que le sevrage est brutal.

L'abus d'alcool, l'insomnie, des substances diminuant le seuil épileptogène et des antécédents d'épilepsie (familiaux ou personnels) sont des facteurs favorisant leur apparition.

Deux autres types d'évènements peuvent survenir lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par benzodiazépines, il s'agit de bien les différencier, le rebond et la récurrence. Ces deux phénomènes sont fréquemment associés.

#### Le rebond :

Il est d'apparition précoce dès l'arrêt du produit et varie selon sa demi- vie ; il est transitoire disparaissant en trois à quatre jours.

Il est caractérisé par la réapparition des symptômes initiaux, qualitativement identiques à ceux présentés avant le traitement, mais majorés en intensité.

Il concerne aussi bien l'insomnie, que l'anxiété ou certaines performances psychomotrices.

Ce phénomène s'observe en général avec les benzodiazépines à durée d'action courte ou intermédiaire.

### La rechute ou récurrence

Elle est d'apparition plus tardive et progressive (en deux à trois semaines).

La symptomatologie est le plus souvent identique à celle préexistant avant le traitement ; elle est persistante.

#### ■ La tolérance.

Elle correspond à la nécessité d'augmenter les doses du produit pour en obtenir les effets initiaux. C'est un phénomène d'adaptation de l'organisme visant la correction de la perte d'efficacité de la molécule utilisée.

Elle se développe lors d'une absorption régulière : la dose initiale devient moins efficace et nécessite d'être augmentée pour obtenir les effets obtenus initiaux. Elle est à l'origine des « erreurs » de prescriptions de type augmentation des doses ou association à une deuxième benzodiazépine.

Elle se développe rapidement en ce qui concerne les effets hypnotiques, au bout d'une semaine de traitement.

Elle se développe plus lentement pour les effets anxiolytiques, et il est fort probable que leur efficacité s'estompe au bout de quelques mois (Ashton).

La tolérance aux effets anti-convulsifs rend les benzodiazépines inadéquates pour un traitement régulier de l'épilepsie.

Les mécanismes de tolérance aux benzodiazépines sont d'origine cinétique (augmentation du métabolisme du produit par induction d'un système enzymatique, notamment le cytochrome P450) et métabolique (modification du nombre et/ou de l'affinité de récepteurs membranaires ou de systèmes enzymatiques intracellulaires).

En réalité, l'usage au long cours de benzodiazépines entraîne rarement une tolérance car cette dernière est limitée aux doses thérapeutiques de benzodiazépines hypnotiques. Or l'effet sédatif est rarement l'effet recherché lors d'un traitement chronique (139).

## 6.2. Mécanismes physiopathologiques de la dépendance aux benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des agonistes GABAergiques (comme l'éthanol). Elles dépriment l'activité des neurones inhibiteurs de l'aire tegmentaire ventrale et du nucléus accumbens, donc désinhibent les neurones dopaminergiques méso-limbo-corticaux (152).

Selon Bustany, le système GABAergique, qui est impliqué dans les sensations de plaisir, a une forte densité de récepteurs dans le système de récompense. Il intervient à ce niveau comme un inhibiteur du système dopaminergique, agissant préférentiellement sur les récepteurs D2 qui contrôlent le plaisir. Ceci semble ainsi confirmer l'anhédonisme observé chez certains patients dépendants aux benzodiazépines (139).

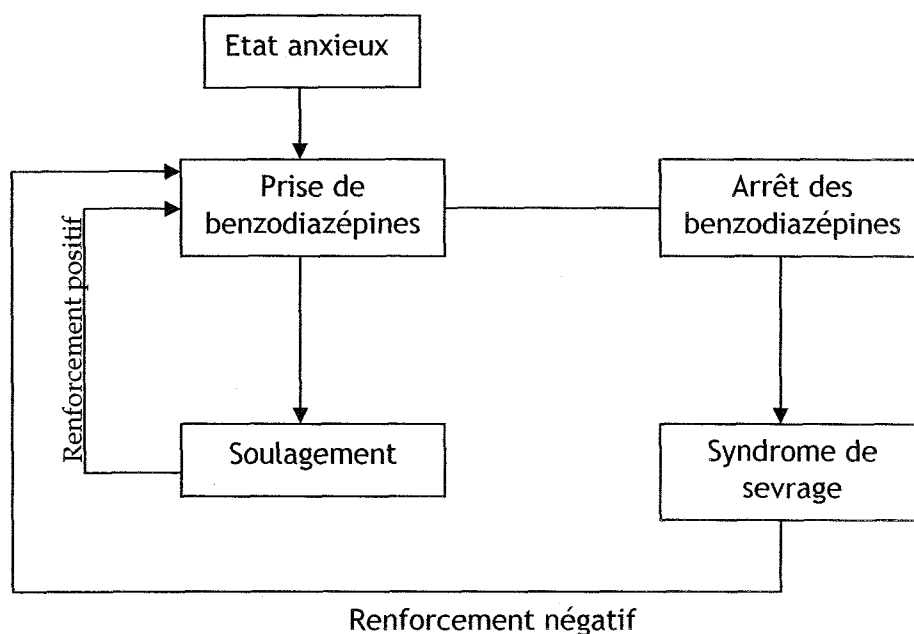
La comparaison des profils pharmacologiques et des effets comportementaux des produits addictifs chez l'homme classe les benzodiazépines dans le groupe des produits qui n'ont pas ou peu d'effets sur le système de récompense, mais exercent des effets de renforcement positif.

Les benzodiazépines ont des effets de renforcement positif, consommées pour faire céder un déplaisir, une douleur morale (grâce à leurs effets psychopharmacologiques sédatifs et anxiolytiques). Des effets de renforcement négatif font céder la souffrance du manque ou du sevrage, lorsque s'est développée une dépendance physique (152).

Sur le plan comportemental, la dépendance aux benzodiazépines peut être analysée comme une conduite d'évitement reposant sur un renforcement négatif. Les tentatives initiales d'arrêt ou de diminution des doses étant vécues comme des stimuli aversifs (apparition de symptômes pénibles), le médicament est utilisé par la suite, plus ou moins consciemment, pour éviter le retour des troubles.

Les aspects cognitifs et comportementaux sont intimement liés dans le processus décrit. La prise ou la non prise du médicament sont associées à des cognitions spécifiques à chaque patient et convergentes dans le sens d'une attribution des sensations de bien-être au seul médicament (153).

**Schéma n°8 : Mécanismes comportementaux de la dépendance aux benzodiazépines.**  
Source : d'après Pélissolo (153)



### 6.3. les facteurs de risque de la dépendance aux benzodiazépines

Divers facteurs ont été identifiés comme prédictifs de la survenue d'une dépendance aux benzodiazépines.

La dépendance est principalement caractérisée par l'existence d'un syndrome de sevrage, qui semblerait-il, puisse apparaître avec n'importe quelle benzodiazépine (143).

Certains pensent que le potentiel d'induction est le même quelle que soit la molécule mais de nombreux auteurs ont recherché des facteurs prédictifs de l'apparition et de la sévérité du sevrage et pensent que les benzodiazépines diffèrent entre elles dans leur capacité d'induire une dépendance (110).

#### Facteurs liés au produit

- Certaines molécules seraient prédisposantes (128) (119) par leur rapidité d'action, leur nature et leurs effets subjectifs.



Effectivement, il semblerait que les dépendances développées à fortes doses concerneraient surtout les benzodiazépines dites « puissantes », à forte affinité pour les récepteurs gabaergiques et à demi-vie d'élimination courte (due à une vitesse de défixation très rapide). A l'opposé, les benzodiazépines impliquées dans l'apparition des dépendances à doses thérapeutiques ne présenteraient aucune différence significative entre elles (en ce qui concerne les facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques).

C'est ainsi que Bourin explique le phénomène de dépendance accru de certaines molécules par l'efficacité et la décroissance rapide des concentrations au niveau des récepteurs.

La dépendance serait alors la rançon de l'efficacité de la molécule !

Des études menées chez l'homme, témoignent d'une supériorité du potentiel de dépendance du flunitrazépam par rapport à celui des autres benzodiazépines (nitrazépam, diazépam, bromazépam, lorazépam...) qui, elles, sont encore plus actives que l'oxazépam. Cette particularité du flunitrazépam serait d'autant plus accentuée en cas d'association avec des analgésiques (en particulier opiacés).

#### ► la durée prolongée du traitement

Si chacun s'accorde à dire que la consommation de benzodiazépines au long cours entraîne un risque important de sevrage (Hardy et Rouillon parlent de 50% de risques de dépendance chez les consommateurs réguliers), aucun auteur ne sait donner une limite précise de temps qui fait passer le risque de négligeable à important (110).

La majorité s'accorde à dire qu'environ 35% des patients qui consomment des benzodiazépines sur une durée supérieure à 4 semaines risquent significativement de développer des signes de dépendance, devenant incapables d'arrêter leur traitement, en raison de l'apparition de signes de sevrage (128).

Dans l'étude de Rickels (1983), l'incidence du syndrome de sevrage est de 43% lorsque le traitement est maintenu plus de 8 mois. Elle passe à 5% chez les patients traités de 6 à 22 semaines (154).

En 1988, Hanin et Marks (151) affirmaient

qu'avant 3 mois, il n'y avait pas de risque de dépendance  
qu'entre 1 et 3 mois ce risque était évalué à 10 à 20 %  
et qu'au-delà de 1 an, le risque passait à 25-50%.

La limite semble se situer autour de 3 mois pour certains, mais parfois, l'administration au-delà de 6 semaines peut déjà provoquer un syndrome de sevrage (110).

Un certain degré de dépendance peut même s'installer après seulement 2 semaines d'utilisation d'une benzodiazépine et ce, dans des indications d'anxiété ou d'insomnie à des posologies normales. Quoiqu'il en soit, une durée d'utilisation supérieure à 3 mois prédispose à un très haut risque de dépendance (128).

D'après l'Afssaps, au delà de 4 mois de prise, les anxiolytiques peuvent induire des états de dépendance exposant à des syndromes de sevrage. Pour des temps de traitement plus courts, les symptômes de manque ne sont pas aussi intenses mais sont néanmoins présents (155).

#### ► la posologie

Une posologie élevée est à l'origine de syndromes de sevrage plus intenses, mais les signes sont identiques que la dose soit forte ou faible.

Le risque de développer une dépendance est supérieur si la consommation est continue, à hautes doses sur une période longue (128).

Tyrer (156) (134) évalue que ce risque est multiplié par 10 à partir de 15mg/j de diazépam ou équivalent. Afin d'éviter de se trouver exposé à un tel risque, le médecin disposant d'un tableau des équivalences posologiques des diverses benzodiazépines (annexe n°4), aura le devoir d'apprécier la dose adéquate à utiliser. Toute dose journalière supérieure à cette limite est un important facteur de risque.

Néanmoins de nombreux cas de dépendance pour des doses inférieures sont à déplorer (110) ; certains patients ont baissé d'eux-mêmes leurs posologies mais semblent ne pas pouvoir se débarrasser de leurs derniers milligrammes.

#### ► la demi-vie de la molécule (128) (110) (139) (137)

Elle n'interviendrait pas dans la fréquence des phénomènes de sevrage mais concernerait leur délai d'apparition et leur intensité.

Une molécule à demi-vie courte entraîne des syndromes de sevrage dont le délai d'apparition est court, 2 jours en moyenne, avec des manifestations intenses.

Par ailleurs, un rebond d'anxiété serait plus fréquent avec les molécules à demi-vie courte.

Les molécules à demi-vie longue sont à l'origine de syndromes de sevrage décalés dans le temps (après 4 à 7 jours), moins sévères mais plus durables, parfois jusqu'à 20 jours (surtout en présence de métabolites actifs).

► le développement d'une tolérance aux benzodiazépines (128)

En général, elle concerne surtout l'effet sédatif.

En effet de nombreux patients continuent à percevoir l'effet bénéfique anxiolytique, sans augmentation des doses, même tardivement après le début du traitement. Une petite proportion cependant, note une baisse de l'effet anxiolytique assez rapidement, ils seront plus enclins à développer une dépendance.

Facteurs liés à l'individu (110)

Les patients dépendants aux benzodiazépines présentent quelques différences par rapport aux consommateurs simples.

Facteurs *socio-démographiques* :

▪ Age et sexe :

Le sex-ratio est variable selon les études. Pour certains, la population dépendante est plus féminine, mais faut-il rapprocher cette plus fréquente dépendance à une plus grande consommation ? On observe souvent un sex-ratio de 1, mais qui augmenterait avec l'âge (151).

La moyenne d'âge des patients dépendants se situe entre 44 et 50 ans mais Pélissolo pense que le jeune âge est un facteur prédictif de dépendance (137).

- Le niveau d'éducation ne semble pas influencer sur l'apparition d'une dépendance mais plutôt sur la sévérité du syndrome de sevrage. Un faible niveau d'éducation et une qualité de vie médiocre seraient responsables d'échecs de sevrage.
- Le statut familial peu exploré note cependant plus de concubins ou de patients mariés parmi les patients présentant un syndrome de sevrage aux benzodiazépines.

Facteurs *psychopathologiques* : antécédents et co-morbidité psychiatriques.

- La consommation et/ou la dépendance à un autre toxique ou à l'alcool (associée à l'utilisation des benzodiazépines), sont des facteurs prédictifs de dépendance et de sévérité du syndrome de sevrage aux benzodiazépines.
- Les antécédents d'épilepsie, le seuil épiléptogène bas favorisent la survenue de crises convulsives à l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines.

- Un haut niveau d'anxiété et de dépression , un trouble panique(avec ou sans agoraphobie) ou une symptomatologie somatique chronique entraînant une douleur au long cours, sont autant de facteurs pronostics négatifs. Ils alourdissent le tableau clinique au moment du sevrage.
- De nombreux auteurs s'accordent à donner aux troubles de personnalité une importance non négligeable dans l'introduction, la surveillance et le sevrage d'un traitement par benzodiazépines. Ce type de pathologie contribue à la sévérité des syndromes de sevrage et souvent à la grande réticence des patients à le tenter.

Tyrer en 1993, dans une population de 41 sujets dépendants aux benzodiazépines, signale que 8 d'entre eux présentent un trouble de la personnalité (incertitude, besoin d'approbation, gêne ou désarroi en situation d'isolement).

Une étude américaine de 1996, dans une population de 30 patients hospitalisés pour dépendance sévère aux benzodiazépines, retrouve une incidence vie entière de 20% pour les troubles anxieux généralisés et de 13% pour les troubles panique.

Pour Busto en 1996, sur 30 patients dépendants aux benzodiazépines : 88% d'entre eux ont des troubles de la personnalité (42% de personnalités anti-sociales, 17% de Border Line et 25% déviantes). Ce sont ici des troubles sévères.

En 1998, Schweizer et Rickels établissent une relation entre le trouble de « la personnalité dépendante » et la sévérité du syndrome de sevrage, ainsi que l'échec de la désintoxication.

Pour eux le haut degré de dépression et d'anxiété, la moindre tolérance des symptômes désagréables... même transitoires, sont à l'origine des difficultés rencontrées lors de sevrage de patients présentant un trouble de personnalité (type passives dépendantes).

La composante psychologique de la dépendance est donc plus manifeste chez les patients dont le trouble de la personnalité est préalable à la consommation de benzodiazépines ; le sevrage sera plus difficile, le risque d'échec aux tentatives d'interruption plus grand et celui d'abus plus important.

#### 6.4. La mesure de la dépendance aux benzodiazépines

En ce qui concerne l'évaluation spécifique de la dépendance aux benzodiazépines, il existe différentes méthodes car les critères utilisés dans le DSMIV et la CIM10 ne sont pas spécifiques.

Par exemple, les critères 5 et 6 du DSMIV conviennent surtout aux consommateurs de substances illicites, subissant des dommages psychologiques, physiques et

sociaux majeurs. De même, la dépendance psychique est un critère suffisant pour la CIM10, mais absent pour le DSMIV.

Certains auteurs évaluent la dépendance aux benzodiazépines (BZD) en fonction de la **fréquence des symptômes de sevrage** à l'arrêt du traitement, ou chez des patients qui en consomment depuis plusieurs mois. Ils ne tiennent pas compte du profil du patient et sont victimes d'une disparité manifeste des critères utilisés pour définir les symptômes de sevrage (52).

La méthode de P.Hardy (52) (128) tient compte du risque de dépendance en fonction de la **dose** et de la **durée** du traitement. En donnant un score à chacun de ces 5 items, il devient possible d'évaluer les facteurs prédictifs d'une dépendance. Les risques sont d'autant plus importants que le score obtenu est élevé. Ce risque n'est pas négligeable et il n'atteint pas n'importe qui. Cependant, il reste **évitable** et **maîtrisable**. La littérature n'a jamais validé cette grille.

Tableau n° 8 : Facteurs prédictifs de dépendance aux BZD  
(D'après Tyrer et al.1993)

Facteur		Score		
Posologie moyenne élevée (15mg/j de diazépam ou équivalent)		2		
Durée du traitement : plus de 3 mois		2		
Personnalité indépendante		2		
½ vie < 8 h		1		
Tolérance (à l'action anxiolytique) ou escalade des doses		2		
Score	0	1 à 3	4 à 6	7 à 9
Risque de dépendance	non	oui	fort	certain

Busto (110) propose des critères plus spécifiques pour le diagnostic d'abus et/ou de dépendance aux BZD.

- A- Usage prolongé : consommation de BZD durant au moins 90 jours et dose cumulée au cours de la vie supérieure à l'équivalent de 2700mg de diazépam.
- B- Au moins un des critères suivants :
  - effet secondaire attribuable à l'usage du médicament.

- incapacité à interrompre la consommation en raison de symptômes de sevrage.
- augmentation des doses au delà des posologies quotidiennes recommandées.

#### IV. PHARMACODEPENDANCES ET AUTRES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

##### 1. Pharmacodépendance et tranquillisants ou hypnotiques non benzodiazépiniques

###### 1.1. Les barbituriques (54) (132) (139) (144) (157)

Les barbituriques agissent sur le système nerveux central (SNC), ils sont dépresseurs du SNC.

Ils ont un effet sédatif, hypnotique ou anesthésique selon le médicament utilisé ou sa posologie. Ils possèdent également un effet anticonvulsivant ainsi qu'un effet psychotrope.

Ils sont indiqués dans les épilepsies (sauf petit mal) et certains cas d'ictères néonataux.

En raison de nombreux effets secondaires (intoxications aiguës sévères, dépendance, perturbations hépatiques et neurologiques, détérioration intellectuelle et des troubles mnésiques), la stricte réglementation à laquelle est soumise leur prescription en France (liste I, limitation de la durée de prescription à 4 semaines...) a conduit à une réduction considérable de leur utilisation.

Toutes les spécialités contenant du sécobarbital ont été inscrites à la fin de 1988 sur la liste des stupéfiants en raison de leur utilisation abusive, et leur commercialisation a été interrompue à la fin de l'année 1990. Un seul persiste, c'est le phénobarbital (GARDENAL®).

###### 1.2. Les carbamates (135) (144) (147) (157)

Ils sont représentés par le méprobamate dans les spécialités EQUANIL®, NOVALM®.

MEPROBAMATE RICHARD® et en association dans la spécialité MEPRONIZINE® (méprobamate, acéprométazine) et ATRIUM®.

D'autres spécialités en contiennent : il s'agit du méthocarbamol (LUMIRELAX®) en rhumatologie (myorelaxant), du KAOLOGEASIS® en gastro-entérologie (troubles fonctionnels), du PRECYCLAN® en gynécologie (syndrome prémenstruel).

Leur toxicité en cas de surdosage est importante, en particulier cardio-vasculaire.

Leur demi-vie est courte, de 6 à 16 heures, ils sont métabolisés dans le foie et éliminés par le rein.

Ils ont des effets anxiolytiques, sédatifs, myorelaxants et hypnotiques à forte dose, ainsi qu'un faible effet inducteur enzymatique.

Leurs indications sont les suivantes : anxiété excessive, insomnies d'endormissement ou contractures musculaires douloureuses. L'ATRIUM® (fébarbamate, difébarbamate, phénobarbital) est indiqué dans le traitement du tremblement essentiel, dans les troubles liés à l'abus et/ou à la dépendance alcoolique, mais il est responsable de troubles hépatiques lors de traitements prolongés.

Effets secondaires : somnolence diurne (surtout en début de traitement), possible tolérance au long cours et dépendance avec risque de syndrome de sevrage lors de traitement à forte dose. Les signes se manifestent au bout d'une semaine d'arrêt brutal, par une confusion mentale, une obnubilation, des myoclonies ou des convulsions.

Le potentiel de pharmacodépendance physique ou psychique des carbamates est proche de celui des barbituriques. Ces produits étant surtout utilisés pour l'aide au sevrage alcoolique, leur prescription doit être prudente et strictement limitée dans le temps du fait de la particulière vulnérabilité de ce type de patients.

### 1.3. Les autres molécules anxiolytiques et hypnotiques (147) (157) (139) (158) (159).

Elles peuvent être considérés comme des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, y recourir peut permettre d'éviter la prescription de molécules engendrant des pharmacodépendances. Ces molécules peuvent être utilisées dans les stratégies de sevrage.

#### ► Famille de l'azapirone

Absorbée par voie orale, la buspironne (BUSPAR®) se fixe à 95% aux protéines plasmatiques ; elle est entièrement métabolisée puis éliminée par voie rénale. Sa

demi-vie est de 2 à 3 heures. Le délai d'action de la buspirone est beaucoup plus long que celui des benzodiazépines puisqu'il est de 3 à 6 semaines selon les auteurs.

L'effet anxiolytique de la buspirone résulte d'un effet agoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT1A. Il est analogue à celui des benzodiazépines ; cependant, elle ne possède pas d'effets hypnotiques, anticonvulsivant et myorelaxant. Elle n'altère pas les performances psychomotrices, cognitives et mnésiques.

Ses effets secondaires sont des troubles digestifs, des céphalées, des sensations vertigineuses et de la nervosité.

La buspirone est indiquée dans l'anxiété généralisée avec somatisations modérées, l'anxiété des personnes âgées atteints d'affections dégénératives cérébrales (du fait de sa bonne tolérance), des patients atteints de cancer, maladies coronaires ou hépatiques (du fait de l'absence d'interactions).

Elle a une efficacité supérieure au placebo sur l'anxiété avec dysthymie dépressive, les troubles obsessionnels, l'attaque de panique, les états dépressifs majeurs. Les molécules de cette famille sont essayées dans d'autres indications, comme l'alcoolisme, la potentialisation des antidépresseurs dans les dépressions résistantes. L'efficacité de la buspirone est moindre si le patient a été antérieurement traité par une benzodiazépine.

Pharmacodépendance : d'après Escande, lors de traitements prolongés supérieurs à 6 mois, les réactions de sevrage à l'arrêt de la buspirone sont nettement moins fréquentes qu'avec les benzodiazépines. Ce produit n'apparaît pour d'autres auteurs comme ne donnant lieu à aucun phénomène de sevrage et n'induisant aucune dépendance et tolérance (139).

- Familles des imidazopyrines : zolpidem STILNOX® et génériques et des cyclopyrrolones : zopiclone IMOVANE® et génériques.

(132) (159)

Ces deux molécules apparentées aux benzodiazépines, ayant obtenu leur AMM respectivement en 1987 et 1984, ont depuis lors été perçues comme de nouvelles



solutions au traitement de l'insomnie car elles en possèdent les bénéfices sans en présenter les effets indésirables. Seuls le temps et le recul ont permis d'en découvrir les véritables méfaits.

Le **zolpidem** a été présenté comme dénué d'action anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante, n'entraînant pas de troubles de la mémoire et présentant un faible potentiel de dépendance. Cette molécule se fixe sur les récepteurs aux benzodiazépines. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 0,7 à 3,5 heures, il s'élimine par voie urinaire pour 56% et dans les fèces pour 37%. Il doit être essentiellement utilisé dans les dysomnies occasionnelles et les dysomnies de cause psychiatrique.

La **zopiclone** semble partager les propriétés anticonvulsivante, myorelaxante et anxiolytique des benzodiazépines. Elle se fixe sur les récepteurs aux benzodiazépines. Elle possède une demi-vie d'élimination plasmatique de 5 à 6 heures, et une élimination urinaire à 80%.

Toutes deux, au même titre que les autres benzodiazépines, permettent une réduction du délai d'endormissement, une augmentation qualitative et quantitative du temps de sommeil (en diminuant le nombre de réveils nocturnes et de réveils précoces). Les études d'enregistrements du sommeil de nuit ont montré un prolongement des stades II, III et IV du sommeil profond. A posologie recommandée, elles respectent le sommeil paradoxal.

Chacune de ces molécules a fait l'objet d'enquêtes à propos de leur potentiel de pharmacodépendance entre 1993 et 2002. Les résultats nationaux ont été notifiés dans un rapport réalisé par le CEIP de Nantes (160) : ils comprennent une revue de la littérature et l'analyse de données collectées par les CEIP, les CRPV, les Caisses d'Assurance Maladie (consommation, posologies, nomadisme éventuel et données de ventes).

La revue de la bibliographie les différencie : pour le zolpidem, elle met en évidence un certain potentiel d'abus (78% de syndrome de sevrage, 50% de tolérance, 63% de dépendance) alors que la zopiclone en paraît dépourvue.

Par contre, les cas rapportés augmentent et les outils des CEIP placent ces substances parmi les substances responsables d'abus. Toutes deux sont classées dans le top 10 des médicaments figurant sur les OSIAP (2<sup>ème</sup> position pour le zolpidem, qui passe

de 1,8% de signalements en 1999 à 9% en 2005), leur taux de détournement est en augmentation, le nombre de notifications spontanées progresse (de façon plus importante que les chiffres de vente) ; pour OPPIDUM ces produits s'installent avec notion de recherche d'effets positifs, de deal... Quant aux données provenant de la CPAM (Vendée), elles confirment que les posologies ne sont pas respectées, qu'il existe un nomadisme pharmaceutique et médical grandissant et pour finir que le nombre de gros consommateurs est en augmentation.

Par ailleurs, il est également précisé que la pharmacocinétique de ces produits (délais et durées d'action) et les caractéristiques physicochimiques (utilisation IV possible) s'avèrent en faveur d'un éventuel mésusage.

Les effets recherchés par les utilisateurs sont souvent tout autres que les effets hypnotiques. En effet, hormis l'effet anxiolytique, il s'agit d'euphorie, de stimulation, de désinhibition. Des cas de psychose, d'agitation et d'hallucinations sont aussi rapportés.

En 10 ans d'observation, on dénombre :

- 673 notifications concernant environ 2 milliards de comprimés de zolpidem vendus, soit une incidence de 673 pour 72 millions de mois de traitement ;
- 455 notifications concernant 1 milliard 600 millions de comprimés de zopliclone vendus, soit une incidence de 455 pour 53 millions de mois de traitement.

Cette incidence d'abus possibles est faible ; elle est sans doute liée au fait que seule une faible proportion de sujets serait susceptible de développer un abus. Cependant, il ne faut pas ignorer la sous notification importante de l'ensemble des partenaires de la prévention. La banalisation de l'usage chronique (quasiment jamais justifié) et un certain nombre de surdosages admis dans le milieu médical et pharmaceutique en sont la preuve.

C'est pourquoi il est admis de l'utilité de respecter ces quelques règles :

- éviter de prescrire ces molécules dès qu'il existe une susceptibilité d'abus ;
- prévenir l'apparition d'une pharmacodépendance dès la détection d'une augmentation des doses ;
- reconnaître les signes de dépendance ;
- suivre et corriger la pharmacodépendance (utiliser des benzodiazépines à demi-vies longues ou courtes)...

Un autre type d'enquête (161) en Allemagne cette fois (1996-2002), signale des cas d'abus récents, concernant les deux sexes et tous les âges, les plus extrêmes relatent des doses de 30 à 120 fois supérieures aux doses recommandées. La plupart des patients concernés consomment en parallèle alcool ou drogues, et/ou ont un passé psychiatrique. Le zolpidem est deux fois plus prescrit que la zopiclone, mais l'incidence relative de leur dépendance est similaire et, de plus, remarquablement inférieure à celle des autres benzodiazépines utilisées pour l'insomnie. Ces deux molécules sont des psychotropes dont la prescription est à surveiller, notamment chez les personnes ayant des antécédents psychiatriques et/ou de dépendance.

D'autres données issues d'un mémoire de pharmacie (162), apportent quelques tendances actuelles qui témoignent d'un phénomène d'abus du zolpidem (CEIP Nancy 2004).

- 1,5% des consommations sont considérées comme déviantes (chez des sujets très jeunes) ;
- 3% des patients ont une posologie supérieure à 1 cp/jour ;
- 30% des patients ont suivi le traitement plus de 12 semaines (dépendance) ;
- 25% consomment un autre anxiolytique en association
- 0,2% des patients ont plus de 3 prescripteurs et 0,3% plus de 3 pharmaciens (nomadisme).

Le zolpidem est le premier hypnotique, mais le 7<sup>ème</sup> des 50 médicaments les plus vendus en 2004(étude Pharmastat).

► captodiamine (COVATINE®) et étifoxine (STRESAM®)

Ce sont deux anxiolytiques conseillés dans les manifestations somatiques de l'anxiété ; ils ont peu d'effets indésirables et le dictionnaire Vidal ne signale pas de potentiel de dépendance. Leur demi-vie est courte (3 heures).

► Les molécules plus anciennes (147) (157) (158) (139)

- Les antihistaminiques (155).

Les propriétés sédatives de l'hydroxyzine (ATARAX®) sont utilisées dans le traitement de certaines formes d'anxiété plutôt à court terme. C'est un antagoniste des récepteurs H1, possédant aussi des propriétés anticholinergiques (effets atropiniques à fortes doses).

En association, il existe les molécules suivantes : chlorazépate dipotassique (TRANXENE®), acéprométazine (NOCTRAN®), alimémazine (THERALENE®),

prométhazine (PHENERGAN®) et méprobamate, acéprométazine (MEPRONIZINE®).

L'utilisation comme hypnotiques des antihistaminiques phénothiaziniques est discutée en raison de la mauvaise connaissance des doses minimales efficaces et d'une pharmacocinétique entraînant des effets résiduels fréquents.

- Les  $\beta$  bloquants.

Ils sont indiqués dans les manifestations fonctionnelles cardiaques au cours de situations émotionnelles transitoires. Ils sont très efficaces dans l'anxiété des phobies. Le propranolol (AVLOCARDYL®), par son action sur les manifestations neurovégétatives, s'avère très efficace dans l'anxiété de performance ou « trac », et pour atténuer les symptômes physiques du sevrage tels que l'érythème cardiaque, les céphalées et l'agitation (137).

- Les antidépresseurs (139) (147).

Les tricycliques et les sérotoninergiques ont démontré leur efficacité dans le traitement au long cours des troubles paniques et des troubles obsessionnels compulsifs.

L'amitriptyline (LAROXYL®), la maprotiline (LUDIOMIL®) et la miansérine (ATHYMIL®) ont plus que d'autres une activité anxiolytique et sédatrice. D'autres constituent le traitement de choix dans certains troubles anxieux : clomipramine (ANAFRANIL®) et paroxétine (DEROXAT®) dans le trouble panique et le trouble obsessionnel ; la fluoxétine (PROZAC®) dans le trouble obsessionnel compulsif.

- Les neuroleptiques (139) (147).

L'effet sédatif des phénothiazines aliphatiques : lévomépromazine (NOZINAN®), cyamémazine (TERCIAN®), thioridazine (MELLERIL®) apparaît pour des posologies faibles. Il est utilisé dans certains cas d'anxiété. Mais en raison de leurs effets secondaires, ils doivent être réservés à leurs indications spécifiques (troubles psychotiques).

- Les extraits de plantes sédatives.

Leur action pharmacologique est limitée mais ils ont peu d'effets secondaires.

Ils représentent une première approche de traitement dans les troubles anxieux légers.

Ils sont soit associés au phénobarbital (SEDATONYL®, SYMPATHIL®...), soit à un autre barbiturique (CENTRALGOL®), soit d'origine végétale simple

(AUBEPINE Boiron®, EUPHYTOSE®, PASSIFLORE Boiron®, PHYTOCALM®, SPASMINE®, SYMPAVAGOL®, TRANQUITAL®, VAGOSTABYL®...).

► Les autres (139) (147).

Il s'agit de l'homéopathie, des sédatifs contenant du brome et des éléments minéraux.

## 2. Pharmacodépendance et antidépresseurs (102)(157)(163)(164).

### 2.1. Pharmacologie

*Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques : dès 1957.*

Ce sont des psychotropes thymoanaleptiques ; certains possèdent une activité sédatrice (amitriptyline, doxépine, dosulépine) alors que d'autres sont plutôt stimulants (désipramine, nortriptyline).

Ils ont des propriétés anticholinergiques qui impliquent de vérifier l'absence de contre-indications à leur prescription et qui expliquent leurs effets indésirables.

En cas de surdosage, un coma, des convulsions et surtout des troubles cardiaques graves peuvent survenir.

*Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : dès 1962*

Ils ont un effet psychotonique et/ou désinhibiteur. Ils modifient le métabolisme de nombreuses substances et sont responsables de nombreuses interactions médicamenteuses. Ils sont responsables d'hypotension orthostatique et peuvent être hépatotoxiques.

*Les antidépresseurs non imipraminiques-non IMAO, par exemple la miansérine (ATHYMIL®).*

- Parmi ceux-ci on peut compter dès 1987 les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine ou ISRS : la plupart ont des structures très différentes mais un mécanisme d'action commun : l'inhibition sélective du recaptage présynaptique de la sérotonine (IRS). Il s'agit de la paroxétine (DEROXAT®), de la fluvoxamine (FLOXYFRAL®), de la fluoxétine (PROZAC®) et du citalopram (SEROPRAM®).

Ils ont peu d'effet anticholinergique et pas de toxicité cardiaque, donc mieux tolérés, mais peuvent être responsables d'intolérance digestive, d'agitation et

de tremblements. Leurs indications s'étendent à des pathologies autres que la dépression.

- En 1997, une autre classe apparaît, dérivée des ISRS : les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les ISRSNA comme venlafaxine (EFFEXOR®) et milnacipran (IXEL®).

## 2.2. Indications

Les indications principales des antidépresseurs sont les syndromes dépressifs et accessoirement d'autres affections psychiatriques comme les névroses, certaines psychoses chroniques, les troubles du sommeil, les affections psychosomatiques.

L'instauration d'un traitement antidépresseur permet de réduire de moitié le nombre de suicide dans toutes les tranches d'âge considérées si les sujets prennent ce traitement pendant une durée adéquate, et ce même si on se base sur des hypothèses peu favorables aux traitements antidépresseurs.

En neurologie, ils sont utilisés dans les migraines, certaines névralgies faciales, la maladie de Parkinson et la narcolepsie.

Les indications des antidépresseurs se sont étendues au traitement de l'énurésie nocturne, des douleurs chroniques. De plus, les antidépresseurs sérotoninergiques sont efficaces dans les troubles paniques et les troubles obsessionnels compulsifs.

## 2.3. La consommation d'antidépresseurs (102) (102bis) (164)

La famille des antidépresseurs est, parmi l'ensemble des psychotropes, le groupe de produits ayant la plus forte évolution.

Selon les données du GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques), de 1980 à 2001, le chiffre de vente des antidépresseurs a été multiplié par sept. Il participe pour une grande part à la croissance de l'ensemble des psychotropes puisqu'en vingt ans la situation s'est inversée, les antidépresseurs représentant en 2001 près de 50% des ventes de psychotropes (en 1980, ils constituaient à peine 25% du marché, largement dominés par les anxiolytiques-hypnotiques).

Selon l'Afssaps (1988-1999) en 10 ans, la plus forte progression du volume des ventes concerne les antidépresseurs (+ 67 %).

La répartition selon les classes est la suivante :

- en 1980 il y avait 60% d'imipraminiques ;
- en 1990 les ISRS représentaient 15 % en unités de ventes d'antidépresseurs ;

- en 1996 (CANAM dans 102bis), parmi les 29% de prescriptions comportant un antidépresseur, 4 spécialités représentaient 66,5 % d'entre elles avec Prozac® : 33 % ; Athymil® : 12,9 % ; Anafranil® : 11,5% ; Deroxat® : 9,0 % et les ISRS représentaient 46 % du marché des antidépresseurs ;
- en 1999, les ISRS représentaient 57 % en unités de ventes d'antidépresseurs ;
- en 2001, les antidépresseurs se répartissent en 76% d'ISRS et ISRSNA et 7% d'imipraminiques.

L'interprétation de ces données doit prendre en compte le fait que de nombreux facteurs peuvent influencer le volume de vente, tels que des modifications de conditionnements, des changements de prix, la mise sur le marché de nouvelles molécules, le retrait d'un produit, etc.

L'étude la plus récente portant sur l'année 2003 indiquait un taux de croissance de 6% par rapport à l'année précédente. Contrairement aux autres années, les antidépresseurs ne figuraient plus parmi les médicaments contribuant le plus à la croissance, du fait de la part croissante des génériques, mais cette classe demeurait néanmoins la cinquième en terme de part du marché global.

### Pourquoi cette progression ?

Il existe des raisons médicales :

- Les nouveaux antidépresseurs sont mieux tolérés, notamment chez le sujet âgé. Les IRS dont le célèbre PROZAC, se sont révélés extrêmement actifs et d'utilisation facile grâce à la monoprise. Ils ont des effets secondaires moindres par rapport à ceux des tricycliques. Ce sont aujourd'hui les antidépresseurs les plus vendus dans le pays :
  - par extension de leur AMM : la dépression n'est plus la seule pathologie bénéficiant de la prescription d'antidépresseurs.
  - par prescription hors AMM et inadéquates :  
On compte des prescriptions inadaptées d'antidépresseurs, avec un nombre très élevé de prescriptions ponctuelles, qui seront souvent interrompues sur la propre initiative des patients.  
Une étude réalisée en Basse-Normandie avait pour objectif d'évaluer l'adéquation des instaurations de traitement ambulatoire par ISRS aux indications de l'AMM.  
La population source correspondait aux bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie, âgés de 18 à 70 ans, pour lesquels un ISRS (fluoxétine,

paroxétine, citalopram, sertraline, fluvoxamine) avait été remboursé sur la période du 1er décembre 2003 au 31 mars 2004 et sans antécédent de traitement antidépresseur, toutes classes confondues, dans les deux ans précédents.

Dans un délai de quatre à six semaines après la délivrance initiale d'ISRS, les patients ont été convoqués au service médical pour permettre le recueil d'information par un médecin-conseil, incluant la passation MINI pour établir les diagnostics. L'adéquation à l'AMM retenue, examinée en fonction du diagnostic défini par le médecin enquêteur était la dépression caractérisée (tous les ISRS), les troubles obsessionnels compulsifs (fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine et sertraline), l'anxiété généralisée (paroxétine), les troubles paniques avec ou sans agoraphobie (paroxétine, citalopram), les phobies sociales (paroxétine) et le traitement d'appoint de la boulimie (fluoxétine).

Le diagnostic le plus fréquemment retenu par le médecin conseil était celui de dépression caractérisée, identifié dans plus de la moitié des cas. Dans 22,1% des cas, aucune pathologie psychiatrique n'était mise en évidence par le MINI ; ces patients ayant consulté pour une contrariété, une tristesse aiguë passagère, un deuil, un surmenage ou état de stress aigu.

Selon les indications de l'AMM citées ci-dessus, le pourcentage des prescriptions hors AMM était de 33,7%.

L'adéquation à l'AMM était significativement associée à un suivi psychothérapeutique spécialisé quel que soit le prescripteur initial.

De même, il existait une association significative entre inadéquation à l'AMM et arrêt prématuré du traitement.

Cette étude confirme que les antidépresseurs ISRS sont fréquemment prescrits hors AMM, et que les extensions d'indication concernent essentiellement une réponse médicamenteuse à la survenue d'événements de vie aigus :

- par augmentation de la prévalence de la dépression en population générale. Selon le CREDES, la prévalence déclarée de la dépression serait passée de 3,1% en 1980 à 5,2% en 1996 voire à 5% sur 12mois pour ESEMeD en 2001-2003 (102).
- grâce à une meilleure prise en charge de ces pathologies ;
- par augmentation de la durée des traitements...

D'autres raisons sont d'ordre économique, les nouveaux médicaments, les ISRS étant plus onéreux que les antidépresseurs tricycliques. En témoigne le coût moyen d'une ordonnance avec psychotrope: il est plus que triplé en cas de prescription d'antidépresseur (25,1 €) par rapport à une prescription sans antidépresseur (6,9 €).



Cette différence s'explique par le coût des ISRS et la polythérapie psychotrope dans les prescriptions incluant un antidépresseur.

#### 2.4. Pharmacodépendance (144) (102)

La question : « existe-il une pharmacodépendance aux antidépresseurs ? » est légitime devant la progression régulière de leur consommation.

L'utilisation prolongée à dose thérapeutique des antidépresseurs expose également au risque d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal. Toutefois, ils ne génèrent pas de dépendance au sens strict du terme, définie comme un mésusage avec perte de contrôle de la consommation, avec des conséquences délétères sur l'état de santé et/ou le fonctionnement psychosocial.

L'argument principal suspectant une éventuelle dépendance est l'existence, chez 87,5% (112) de leurs consommateurs de symptômes à l'arrêt ou syndrome de sevrage, le plus souvent bénins.

Des *symptômes de sevrage* sont décrits dès l'arrêt d'antidépresseurs de différentes classes, les tricycliques les sérotoninergiques ou les IMAO.

Le diagnostic « syndrome de sevrage aux antidépresseurs » n'apparaît pas dans les classifications internationales, car ce syndrome est d'identification relativement récente, ou tout au moins, la fréquence et l'importance clinique de ce syndrome ont été largement sous-estimées jusqu'à une date récente.

Les signes apparaissent dans un délai de 2 à 14 jours après l'arrêt et sont de durée variable, de quelques heures à quelques mois. En l'absence d'intervention, ils persistent le plus souvent moins de 3 semaines, bien que des cas avec des durées nettement plus prolongées aient été rapportés.

La survenue d'un syndrome de sevrage est rare si le traitement est pris depuis moins d'un mois. Dans les autres situations correspondant aux recommandations thérapeutiques (traitement de 6 mois ou plus), les estimations indiquent que ce syndrome survient chez 20 à 30% (102) voire à 55% (165) des usagers en cas d'interruption brutale. Ces estimations varient en fonction du type d'antidépresseur : ceux ayant une demi-vie courte, de fortes posologies, une durée de traitement importante et les produits fortement anticholinergiques exposeraient à un risque plus élevé de survenue de manifestations de sevrage (161).

Cliniquement, ce sont des troubles gastro-intestinaux et somatiques généraux (céphalées, des troubles digestifs, des malaises, des vertiges, frissons, myalgies, anorexie, fatigue), des troubles du sommeil, de l'anxiété, des troubles moteurs plus rares (syndromes parkinsonniens, akathisies, dyskinésies), des états d'excitation.

D'autres troubles sont plus anecdotiques : confusion mentale (avec la doxépine), attaques de panique (avec l'amitriptyline) et arythmie cardiaque (avec l'imipramine). L'intensité des symptômes peut être très invalidante, les sensations vertigineuses et l'instabilité pouvant contraindre la personne à interrompre toute activité.

Le plus souvent ils sont tolérés et aucune mesure thérapeutique n'est nécessaire. S'ils sont plus sévères, la réintroduction du médicament incriminé, suivie d'une diminution progressive de la posologie entraînent la résolution rapide des symptômes. Lorsqu'il est impossible de reprendre le traitement, il est conseillé d'utiliser des anticholinergiques comme l'atropine, surtout efficace sur les signes digestifs.

Il est important d'identifier ces symptômes et de les attribuer à un syndrome de sevrage et non à une rechute dépressive. La prédominance de symptômes neurosensoriels et végétatifs permet (en théorie) de différencier assez aisément un syndrome de sevrage de la réapparition de symptômes dépressifs ou anxieux à l'arrêt du traitement.

Avec les IMAO les syndromes de sevrages sont plus rares qu'avec les tricycliques.

Des *phénomènes de dépendance* aux antidépresseurs ne sont mentionnés pour aucune molécule dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (144).

Parmi les antidépresseurs, les molécules les plus fréquemment responsables de phénomènes de dépendance sont celles qui possèdent des propriétés psychostimulantes. L'attachement de certains patients aux effets psychostimulants des IMAO classiques a fait évoquer une dépendance psychique à leur égard, mais ils restent peu prescrits.

De façon isolée, des phénomènes de dépendance psychique ou d'abus ont été rapportés pour fluoxétine (PROZAC®) et miansérine (ATHYMIL®).

Font également exception l'amineptine (SURVECTOR®), retiré du marché du fait de son potentiel addictogène, et la tianeptine (STABLON®).

De nombreuses enquêtes ont montré que l'amineptine était responsable de véritables toxicomanies, directement liées à son effet psychostimulant à fortes doses (112).

Entre 1980 et 1993 en France, 565 cas de surconsommation ont été notifiés, essentiellement chez des sujets à risques (toxicomanes, alcooliques...). Pour certains, il a fallu avoir recours à de véritables cures de désintoxication en service spécialisés. L'arrêt d'un tel traitement était difficile à obtenir, avec dans un délai de 4 à 8 jours,

l'apparition de manifestations de type asthénie, inhibition, récurrence de dépression voire confusion, amaigrissement.

Anne Castot et coll. dans une enquête de pharmacovigilance sur la surconsommation d'amineptine (166), ont recensé 83 cas de dépendance psychique à cette molécule, essentiellement chez des femmes. Elle s'accompagne de tolérance, d'une recherche d'effet psychostimulant, d'un maintien de la surconsommation (en moyenne 25 comprimés par jour) et d'une difficulté au sevrage. De plus, au vu des risques de survenue d'acné sévère, de troubles neuropsychiques, prescripteurs et pharmaciens ont dû être très vigilants quant aux posologies.

L'amineptine (SURVECTOR®) et la tianeptine (STABLON®) ayant une parenté de structure, le CEIP de Nancy a eu pour mission de s'interroger sur l'existence d'un potentiel de dépendance de la tianeptine et les résultats de l'enquête officielle sont parus en mai 2005 (167).

Le mode d'action de la tianeptine reste mal élucidé : elle augmente la recapture de la sérotonine (contrairement aux antidépresseurs sérotoninergiques) d'où son action antidépressive, mais exerce aussi une activité sur le système dopaminergique en augmentant les concentrations de dopamine.

Son AMM a été obtenue en 1987 pour les « états dépressifs majeurs », révisée en 1996 ; sa commercialisation date de 1988 en France. Sa posologie recommandée est de 1cp de 12,5mg trois fois par jour. Il est inscrit sur la liste I.

La littérature fait état de cas de surconsommations, à des doses variables mais parfois excessives (jusqu'à 300 cp par jour), pour lesquelles l'escalade a lieu sur une courte période (2 à 3 mois) ; pour s'approvisionner, le consommateur pratique le nomadisme (médical et pharmaceutique) et/ou falsifie les ordonnances. Il recherche son effet psychostimulant et la sensation de bien-être physique et mental que lui procure le médicament pendant environ une heure, ainsi que l'effet antidépresseur et désinhibiteur. Sa demi-vie étant très courte (0,7 heure), la consommation s'accroît rapidement. De plus sa toxicité est très faible donc le sevrage difficile (car pas d'effets secondaires). Le phénomène de tolérance n'a été décrit que par un seul auteur.

Des symptômes de sevrages sont présents dans un cas sur trois environ : anxiété, irritabilité, douleurs musculaires et digestives, fièvre, frissons, sueurs, tristesse... ils découragent le patient d'arrêter. L'ensemble de ces constatations, réunies dans la thèse d' Isabelle Biedermann (168) répond à la définition de la pharmacodépendance donnée par le Code de la Santé Publique.

Des données confortent cette notion de surconsommation (167) :

- augmentation régulière des chiffres de vente depuis 1994, plus nette entre 1998 et 1999, qui peut correspondre à un report des prescriptions de l'amineptine, alors retirée du marché.
- Selon la CRAM du Nord-Est, sur l'année 2004, 15 patients sur 16200 s'adressent à plus de 6 prescripteurs et plus de 6 pharmacies.
- 125 observations d'abus de 1989 à 2004 en région Nord-Est.  
Il s'agit des 20-39ans, 65% de femmes et 35% d'hommes : les abuseurs (1 personne sur 1000 consommateurs) sont plus jeunes et plus souvent des femmes.
- La CPAM de Quimper estime la fréquence de surconsommation à 3 pour 1000.
- 6 OSIAP de 1991 à 1998, puis 18 OSIAP jusqu'en 2004 comptabilisées sur le territoire national.
- Les consommateurs utilisent 30, 60,90 ou 120 comprimés par jour.
- Les motifs d'abus invoqués sont variables mais une majorité recherche les effets anxiolytiques, antidépresseurs et psychostimulants.
- 60% des abuseurs présentent déjà une conduite addictive antérieure ou simultanée à l'abus de tianeptine (plus fréquemment : benzodiazépines anxiolytiques, alcool, hypnotiques, tabac, héroïne, amineptine, antalgiques et antidépresseurs...)
- 35,2% des sujets rapportent des signes de sevrage à l'arrêt de l'abus : la plus part du temps ils sont représentés par une anxiété, une irritabilité, des douleurs musculaires et digestives, de la fièvre, des frissons et des sueurs.

En conclusion, une proposition de modification de l'information donnée dans le RCP et la notice a été envisagée suite à ces constatations.

Concrètement, la date d'approbation et de révision des modifications du RCP et de la notice du STABLON a été arrêtée le 18 janvier 2007 (disponible sur site Afssaps).

Les Laboratoires SERVIER, en accord avec l'Afssaps et les CEIP ont émis des lettres d'information sur cette molécule à destination des pharmaciens et des médecins, préconisant d'apporter une attention particulière aux paragraphes « mise en garde et précautions particulières d'emploi », « posologie » et « effets indésirables » du RCP et sur le paragraphe « mise en garde de la notice ».

### 3. Pharmacodépendance et neuroleptiques (144) (54)

La tendance actuelle est de substituer au terme de « neuroleptiques » celui d'« antipsychotiques ». Ils s'adressent aux troubles psychotiques sous toutes les formes.

Ils sont donc, soit sédatifs, soit stimulants et désinhibiteurs.

Ce sont tous des antagonistes dopaminergiques actifs au niveau du système nerveux central. Ils agissent par blocage des récepteurs D2 post-synaptiques. Leur puissance est toujours parallèle à cet effet pharmacologique. Ils sont sédatifs comme l'halopéridol(HALDOL®), le pimozide (ORAP®), la rispéridone (RISPERDAL®), d'autres bloquent les récepteurs D3 et D4 à la dopamine et ont un effet stimulant et désinhibiteur comme l'amisulpiride (SOLIAN®) ou le sulpiride(DOGMATIL®).

Des manifestations de sevrage ont été exceptionnellement signalées, dans les 2 à 7 jours suivant l'interruption brutale des neuroleptiques. Ce sont des troubles d'intensité modérée, peu invalidants, à type de nausées, vomissements, céphalées, hypersudation, vertiges, irritabilité... Leur incidence est variable en fonction des études ainsi que leur durée.

En revanche, il n'a pas pu être démontré que des complications neurologiques plus gênantes, survenant à l'arrêt du traitement, type syndromes parkinsoniens et dyskinésies, constituaient un syndrome de sevrage vrai.

Enfin, il ne semble exister ni dépendance psychologique, ni phénomène de tolérance avec les neuroleptiques.

Les effets secondaires sont cependant nombreux (syndrome parkinsonien, effet neuroendocrinien : augmentation de la prolactine..., effet anticholinergique central et périphérique, sédatif, hypotension orthostatique...), et parfois dangereux : le syndrome malin des neuroleptiques peut engager le pronostic vital.

De nombreux médicaments (PRIMPERAN®, AGREAL®, FLUISEDAL®, THERALENE®...) comportent une molécule neuroleptique et agissent sur tout organe et autre fonction du corps que le système nerveux, c'est pourquoi le médecin doit bien les connaître.

### 4. Pharmacodépendance et thymorégulateurs (144)

#### Lithium

De rares études ont rapporté des symptômes à type d'anxiété, d'irritabilité, de labilité émotionnelle ou de troubles du sommeil à l'arrêt de lithiothérapies prolongées. Mais

ces troubles sont peu spécifiques. Il semble donc injustifié de parler de dépendance ou de syndrome de sevrage au lithium.

### Autres

Aucune pharmacodépendance n'a été jusqu'à présent décrite avec la carbamazépine (TEGRETOL®) ou le valpromide (DEPAMIDE®)

## **5. Pharmacodépendance et amphétamines (112) (139) (157) (169)**

### Propriétés

Elles possèdent des propriétés stimulantes (mais sans action sur l'humeur dépressive) et anorexigènes, de courte durée. L'effet stimulant se manifeste par une vigilance accrue, un sentiment élevé de bien être, de confiance en soi et d'euphorie. Ces effets positifs se font sentir une à deux heures après l'ingestion et persistent généralement 3 à 6 heures. On observe une réduction de la sensation de fatigue, une augmentation des performances et la suppression de l'appétit. Parfois peuvent apparaître des effets dysphoriques, d'irritabilité, de tremblements et d'anxiété.

Elles provoquent aussi une activité maniaque, une agressivité, des altérations de jugement et un amaigrissement voire une altération de l'état général, des tachycardies et palpitations, une hypertension artérielle, une hyperthermie, une mydriase.

Les amphétamines sont également utilisées pour le dopage, car elles augmentent l'endurance et la résistance à la fatigue et à la faim.

Leur consommation est essentiellement féminine, puisque 80% à 90% des anorexigènes sont consommés par des femmes.

Elles sont toutes inscrites sur la liste I. En 1995, la législation concernant leur prescription et leur délivrance a été modifiée en raison de la survenue de cas graves et mortels d'hypertension intra-pulmonaire primitive (dexfenfluramine ISOMERIDE®).

Leurs indications sont très limitées :

- hypersomnie idiopathique et narcolepsie simple et syndrome de Gélineau pour le modafinil (MODIODAL®) ;
- traitement de l'épilepsie en association avec les barbituriques ;
- troubles de l'attention (syndrome hyperkinétique) de l'enfant après un diagnostic précis.

- traitement dit « de confort » qui doit être très encadré, comme adjuvant des traitements de l'excès pondéral de l'adulte.

Leur potentiel de dépendance est important.

La dépendance survient souvent dans le cadre de modalités d'usage initialement thérapeutique. C'est le cas de la poursuite d'un traitement anorexigène débuté lors d'une cure d'amaigrissement.

L'effet anorexigène et la perte pondérale qui résulte de l'utilisation de ces produits s'atténuent au bout de quelques semaines. Ce sont la tolérance au produit, l'adaptation physiologique à la restriction calorique ou encore des effets indésirables fréquents (anxiété, nervosité, irritabilité) qui mènent à une augmentation des doses et à l'installation d'une dépendance.

De plus, l'insomnie fréquente, si elle est bien tolérée au début, risque de conduire à une fragilisation psychologique, entraînant alors la prise d'hypnotiques.

Pour certains auteurs (54), l'abus chronique d'anorexigènes ou de psychostimulants est un phénomène d'automédication fréquent.

Des abus se rencontrent chez les étudiants à la recherche d'effets stimulants en période d'examen, mais également chez les sportifs qui recherchent un effet dopant lors des efforts physiques.

Cliniquement, cette utilisation chronique va induire insomnie et anorexie suivies d'une dégradation de l'état général du sujet jusqu'à la cachexie. De plus, deux fois sur trois, vont apparaître des manifestations psychotiques : perturbation mentale, perte du comportement émotionnel et troubles du comportement jusqu'à psychose paranoïde (sous forme d'onirisme hallucinatoire anxieux ou d'un délire avec thème de persécution).

La dépendance psychique est majeure, associée à un haut degré de tolérance.

Leur mode d'action :

Le système dopaminergique semble très impliqué dans les propriétés psychotropes des amphétamines. Les amphétamines permettent la libération des molécules de dopamine puis en bloquent la recapture. Il en résulterait une forte augmentation de la transmission dopaminergique responsable des effets psychotropes. Elles augmentent aussi l'expression de l'enzyme de synthèse de la dopamine, ce qui aboutit à une libération accrue de neurotransmetteur.

En 1997, le CEIP de Bordeaux, grâce à OSIAP, avait mis en évidence une fréquence relative des dérivés amphétaminiques dans la falsification d'ordonnances. Cela

concernait les spécialités suivantes : ORTENAL<sup>®</sup>, ORDINATOR<sup>®</sup> et DININTEL<sup>®</sup> qui ont été retirées du marché pharmaceutique.

Il n'existe plus d'amphétamine vraie sur le marché officinal français, mais les anorexigènes possèdent les mêmes propriétés. La seule spécialité encore utilisée est le méthylphénidate (RITALINE<sup>®</sup>), indiqué dans l'hyperactivité de l'enfant de plus de six ans. Cependant, à propos d'enfants traités depuis 3 à 5 ans aux USA par cette molécule, chez 20 à 30 % d'entre eux apparaissent des conduites asociales et des conduites de toxicomanie ; c'est dire le danger qu'elle sous entend.

**Certains médicaments peuvent induire des effets secondaires identiques à ceux des médicaments psychotropes en particulier des abus et dépendances.**

## 6. Pharmacodépendance et opiacés (54) (169) (170)

L'héroïne, consommée par 70% des vrais toxicomanes n'est pas la seule molécule opiacée recherchée et appréciée pour ses effets toxicomanogènes. De nombreux opiacés à visée antalgique ou antitussive font l'objet d'une demande dans ce sens, très souvent provenant de toxicomanes en mal d'approvisionnement.

La MORPHINE en est le chef de file. Utilisée sous forme injectable, nasale ou rectale elle permet de lutter contre la douleur et est parfois prescrite hors AMM comme produit de substitution aux opiacés chez des personnes pharmacodépendantes avérées.

Le NEOCODION<sup>®</sup> a ainsi été largement détourné d'usage par les toxicomanes (112) ; il est en vente libre dans nos officines. Un comprimé de NEOCODION<sup>®</sup> contient 25 mg de codéine. Certains en consomment jusqu'à dix boîtes par jour. Le pharmacien ne peut en délivrer qu'une boîte à la fois sans prescription et peut ne délivrer qu'un conditionnement à la fois (sirop ou comprimé) ; s'il soupçonne une toxicomanie il peut même en refuser la délivrance.

Le zipeprol (RESPILENE<sup>®</sup>) (36), est un antitussif d'action périphérique commercialisé en 1973. Ses effets secondaires sont anticholinergiques, proconvulsivants et d'autres effets sont proches de ceux induits par les opiacés. Ils sont bénins sauf s'ils se manifestent chez un toxicomane. Les trois premiers cas d'usage abusif ont été publiés en 1991. La surconsommation est suivie d'un état d'euphorie avec hallucinations visuelles, auditives et tactiles ; cet effet psychodysleptique dure environ 3 heures. Puis surviennent des crises convulsives, une constipation et une rétention urinaire



chronique. A l'arrêt de la substance, le syndrome de sevrage se déclare dans les 8 à 13 jours. Le zipeprol a été retiré des pharmacies en 1995.

D'autres produits antitussifs, parfois en vente libre, contiennent encore des opiacés tels que le dextrométorphane, la noscarpine, l'étylmorphine ou la pholcodine.

Les toxicomanies aux opiacés succédant à un usage médical sont rares. Une étude parue en 2000 dans JAMA de Joranson et coll. confirme que l'accroissement des prescriptions d'opioïdes dans les pathologies douloureuses ne semble pas s'accompagner d'une augmentation d'abus et de toxicomanie.

La dépendance aux antalgiques opiacés s'installe pour deux raisons : ils sont utilisés comme substituts des opiacés ou ils sont réellement utilisés dans un but antalgique.

Les médicaments détournés de leur usage sont le plus souvent la morphine et les analgésiques de synthèse tels que le dextromoramide bitartrate (PALFIUM®), la péthidine (DOLOSAL®), la morphine (MOSCONTIN®), la buprénorphine (TEMGESIC®), le sulfate de morphine (SKENAN®).

La codéine et la codéthiline sont des dérivés opiacés exposant à des risques d'abus et de dépendance et utilisés en substitution par les toxicomanes.

Une multitude d'antalgiques périphériques contiennent aussi de la codéine, le plus souvent en association avec du paracétamol. Citons : ALGISEDAL® CODOLIPRANE®

COMPRALGYL® DAFALGAN® et EFFERALGAN CODEINE® KLIPAL® LINDILANE® MIGRALGINE® SUPPOMALINE® ....La dose de codéine par comprimés est faible, inférieure à 25 mg.

Enfin, le dextropropoxyphène et le tramadol sont des dérivés morphiniques prescrits comme antalgiques. Un certain nombre de publications signale l'utilisation détournée du dextropropoxyphène, et attirent l'attention des prescripteurs non seulement sur le risque de dépendance encouru mais également sur sa toxicité qui peut être létale lors d'une utilisation à but suicidaire.

Les opiacés utilisés en traitement de substitution comme la méthadone (METHADONE®), et la buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®) sont également largement détournés de leur usage par les toxicomanes à l'héroïne, ce qui explique les contraintes réglementaires liées à leur dispensation en officine. Des enquêtes récentes ont montré un détournement d'usage très important du SUBUTEX®, notamment par voie injectable. Les comprimés broyés et injectés sont responsables

de complications locales graves (nodules inflammatoires, nécroses cutanées...) mais aussi systémiques (embolies, septicémies...).

Enfin des intoxications associant SUBUTEX<sup>®</sup> et des benzodiazépines ont été responsables de plusieurs cas de décès.

L'abus de METHADONE<sup>®</sup> a également été responsable de décès souvent dus à une association avec des benzodiazépines et/ou de l'alcool.

L'intoxication chronique aux opiacés est caractérisée par une forte dépendance psychique, et une dépendance physique d'apparition précoce se manifestant par un syndrome de sevrage à l'arrêt. Après la première phase de l'intoxication (appelée « flash » caractérisée par sensation de chaleur, prurit, bradycardie, hypotension et myosis avec sentiment de plaisir profond et d'euphorie), la prise de produit est surtout recherchée pour la satisfaction qu'elle apporte au sujet en supprimant le malaise de privation. En effet le développement de la tolérance aux opiacés va se manifester par une diminution de la durée et de l'intensité de ses effets, poussant le sujet à augmenter les doses et leur fréquence pour retrouver les effets recherchés. Cette tolérance est relative dans la mesure où il existe toujours une dose capable de produire un effet déprimeur respiratoire mortel.

Le syndrome de sevrage à l'arrêt se caractérise par des symptômes nerveux (anxiété, agitation), des douleurs musculaires et articulaires, tachycardie, hypertension et hyperpnée, nausées, vomissements et diarrhées, mydriase et bouffées de chaleurs alternant avec frissons. Les premières manifestations apparaissent 8 à 12 heures après la dernière dose et diminuent à partir du quatrième jour. Une déshydratation intense et un collapsus peuvent intervenir. L'intensité et la durée des symptômes sont variables en fonction des dérivés utilisés.

L'utilisation abusive de ces produits repose sur la notion trop répandue d'innocuité et leur facilité d'obtention.

## **7. Usage détourné des antiparkinsonniens-anticholinergiques (139) (169)**

De nombreuses spécialités sont commercialisées et possèdent toutes les mêmes propriétés. Leur chef de file est le trihexyphénidyle (ARTANE<sup>®</sup>) dont la toxicomanie est décrite dès 1971.

Ils possèdent des propriétés anticholinergiques desquelles découlent leurs contre indications et à l'étage central, ils ont une action antiparkinsonnienne surtout sur le tremblement extrapyramidal, moindre sur l'hypertonie, presque nulle sur l'akinésie. Leur principale indication est la maladie de Parkinson, mais ils sont souvent utilisés comme correcteurs des troubles extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. En dehors des effets atropiniques dose-dépendants (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation et mydriase, constipation, rétention urinaire), chez certains individus ils peuvent provoquer un effet euphorisant (surtout lors d'association à de l'alcool), une stimulation intellectuelle voire de véritables hallucinations visuelles et auditives, associées à un état confuso-onirique, expliquant leur utilisation abusive et l'apparition d'une pharmacodépendance.

Certaines études estiment jusqu'à 7% le nombre de « malades mentaux » qui en abuseraient. Prescrits comme correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques, ils sont utilisés abusivement pour leurs propriétés psychostimulantes et euphorisantes (54). C'est surtout l'effet euphorisant qui entraîne la dépendance psychique. Quant à la dépendance physique, un syndrome de manque a été objectivement décrit : pour l'ARTANE®, il associe anxiété maximale au 4<sup>ème</sup> jour, irritabilité, photophobie, sueurs et céphalées. La symptomatologie peut persister environ deux semaines.

Chez les parkinsoniens, l'arrêt brutal des anticholinergiques peut entraîner un syndrome de sevrage beaucoup plus grave que chez les autres patients sous neuroleptiques.

Ces exemples illustrent leur potentiel dépendogène.

Leur arrêt brutal entraîne un effet rebond de type hypercholinergique avec parfois coma, akinésie, hypotonie majeure, fièvre, collapsus et déshydratation. Des manifestations psychiatriques aiguës rencontrées dans ces sevrages consistent en des troubles de l'humeur, des manifestations d'angoisse, des épisodes confusionnels et délires. Enfin, un syndrome dépressif avec parfois tentative de suicide, serait dû, selon certains auteurs, à une action antidépressive des anticholinergiques.

L'AKINETON® et l'ARTANE® sont les spécialités les plus concernées. Chez les toxicomanes jeunes, ils permettent aussi d'éviter les tremblements du sevrage. Ils sont surtout utilisés à des fins d'abus dans les grandes villes : principalement à Paris et Marseille, en proportion de population négligeable.

## V. MESUSAGE DE MEDICAMENTS NON PSYCHOTROPES

(112)(170)

Les triptans, les laxatifs (maladie des laxatifs et auto-médication), les bêta-stimulants et corticoïdes, les vaso-constricteurs périphériques sont parfois signalés comme pouvant donner lieu à des abus sans qu'on en connaisse les mécanismes pharmacologiques.

Parfois ces abus sont faciles à comprendre : de leur utilisation résulte un soulagement rapide des souffrances.

Souvent ces substances entraînent une stimulation intellectuelle et une sensation de bien être.

## VI. REGLES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES, POUR UNE PREVENTION DES PHARMACODEPENDANCES ET DE LA SURCONSOMMATION.

L'importante consommation de médicaments psychotropes ne doit pas être interprétée comme reflétant un simple usage abusif et dangereux pour la santé : ces médicaments sont efficaces, parfois de trop ?

Tous les problèmes concernant les médicaments psychotropes résident dans l'extrême fréquence des difficultés à confirmer un diagnostic psychiatrique, de la durée excessive ou inadéquate des traitements instaurés et de leurs effets secondaires à long terme sur la santé des patients (dépendances avec les benzodiazépines).

Les chiffres de prévalence de prescription sont variables selon les enquêtes. Elle est évaluée à 11% en 2002, l'incidence est elle, de 2% (102). De nombreux facteurs peuvent influencer sur la prescription de médicaments.

### 1. Qui sont les prescripteurs ? Que prescrivent-ils ? Et dans quel contexte ?

Huit prescriptions de psychotropes sur dix émanent de médecins généralistes (102) (171).

Ils sont à l'origine de la quasi totalité des prescriptions de tranquillisants (84%) et 60% des prescriptions d'antidépresseurs leur sont attribuées (enquête Aquitaine) (99) (172).

Une enquête de la CPAM de Rouen en 2001 (102), stipule que les anxiolytiques continuent à dominer les prescriptions de psychotropes (33,7 %), suivis par les

hypnotiques (32,6%) et que la prescription d'antidépresseurs, qui a doublé en 10 ans, atteint 27,6% des prescriptions.

La tendance actuelle des prescriptions admet un équilibre entre les trois classes de psychotropes (102).

Une étude réalisée lors d'un stage de médecine générale (173), sur les pratiques de prescription de trois médecins dont les orientations (pôles d'intérêt), les âges, le sexe, le lieu d'exercice sont différents, montre que les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques ont été prescrits dans les mêmes proportions. Les neuroleptiques et thymorégulateurs ne sont prescrits qu'exceptionnellement et ce, dans le cadre d'un renouvellement d'ordonnance.

Le processus de décision conduisant à la prescription d'un psychotrope est conditionné par divers facteurs.

L'attitude du médecin (102) (104) (173).

Selon sa personnalité (étude Tamblyn, Québec), sa disponibilité et sa charge de travail au moment de la consultation, son sentiment d'inconfort et d'impuissance face à la détresse psychologique, le médecin laissera plus ou moins de place à l'écoute de son patient et à la prise en charge des troubles psychiques. La part des patients ayant reçu une ordonnance de psychotropes, tous sexes confondus, variait de 0,2 à 67,4% selon le médecin.

Plusieurs études s'accordent pour dire que les femmes médecins prescrivent plus de psychotropes que leurs homologues masculins mais, elles sont aussi les plus attentives à la détresse psychologique de leurs patients. De même, les médecins exerçant depuis plus de dix ans et ceux dont l'âge est tardif prescrivent davantage.

Selon sa formation, et son expérience personnelle du médicament, la prescription du médecin se révèle plus ou moins appropriée et plus ou moins fréquente, tant au niveau des ordonnances que des actes médicaux. Il prescrira d'autant plus d'antidépresseurs que sa formation en psychologie médicale et psychiatrie sera approfondie et adaptée ; dans le cas contraire, il prescrira plus d'anxiolytiques.

Des travaux montrent que les médecins surestiment la demande de leurs patients : la perception qu'ils ont de la demande de leur malade, l'âge élevé, le sexe féminin, les situations sociales difficiles sont connus pour influencer la prescription. Au final, les demandes semblent largement surévaluées par rapport aux attentes réelles du patient.

Le médecin est ainsi dans une position inconfortable face à la prescription, il est confronté à :

- un diagnostic difficile à poser dans cette discipline particulière qu'est la psychiatrie ;
- une évaluation parfois subjective de la situation et de la demande du patient ;
- une difficulté de choix de classe thérapeutique ou de molécule : ce choix de la molécule devrait davantage reposer sur l'expérience personnelle qu'a le médecin de tel ou tel médicament, ses effets, ses effets indésirables, l'observance qu'il engendre, son coût, et l'opinion de l'ensemble des professionnels à son propos que sur la représentation qu'il se fait de la demande de son patient.

### L'attitude du patient (102) (173).

Le malade, par sa détresse psychologique, ses antécédents, le contexte social dans lequel il vit influence également sur la décision de prescription. Pour une grande part ce sont les symptômes de souffrance que relate le patient qui détermineront le choix de la classe thérapeutique.

On constate la sur-représentation des femmes et des personnes âgées dans la prévalence de prescription de **l'ensemble des médicaments, psychotropes compris**, elle n'est pas uniquement imputable à leur plus grande vulnérabilité mais à un effet de recrutement : leurs demandes et accès aux soins est supérieure à celle des hommes.

La prescription apparaît comme centrale dans la relation médecin-malade.

Quelque soit le temps passé à l'écoute du malade, dans le domaine du « psychologique », les consultations se concluent toutes par une prescription.

Le médicament psychotrope est avant tout un médicament. Il n'échappe pas à l'image du médicament dans la relation médecin-malade. Il permet au médecin de soigner ou prévenir les maladies de son patient.

Il représente un « don » du médecin à son patient en réponse à ses souffrances physiques et psychiques, mais également un « dû », en réponse à la rémunération de la consultation, telle la justification de son paiement, reléguant l'examen clinique et l'acte médical au second plan. Cette logique culturelle à la française est un facteur indéniable d'incitation à la prescription.

De l'action du médicament dépend la qualité de la relation médecin-malade (31). Si la relation est bonne, le médicament est porteur de « l'illusion de la guérison ou du mieux-être ». Si la relation est mauvaise, le médicament peut être « amputé » de ses effets... Il existe une notion d'hostilité du patient vis à vis du médicament ou du médecin : le médicament a un effet placebo dans 20% des cas et, pour les antidépresseurs, cet effet compte pour près de 50% dans leur efficacité ! (93)

Parfois le médecin se heurte, lors de la prescription, à des idées préconçues, des préjugés, des « stéréotypes » et croyances de son patient à propos du médicament psychotrope, plus qu'avec tout autre médicament. De façon assez largement répandue, les médicaments psychotropes ne bénéficient pas du même crédit que les autres médicaments, et ne sont d'ailleurs pas toujours considérés comme de véritables médicaments mais plutôt comme une simple aide, un coup de pouce, à la manière d'une vitamine... Ils font parfois l'objet de représentations contribuant au rejet, à la crainte ou au mépris de tout ce qui relève du psychique (discipline, médicament, médecin). Cependant il apparaît que les médicaments psychotropes sont nettement mieux acceptés lorsqu'ils sont prescrits par le médecin généraliste. Celui-ci se trouve parfois confronté à la nécessité de négocier, pour aboutir à une prescription utile (171).

Du côté du patient, ses croyances guident sa demande de soins et l'influencent dans sa décision de prendre ou non le produit prescrit (171) (173).

Si les patients ont une perception des médicaments psychotropes largement plus favorable qu'à l'ensemble des substances psychoactives, il n'en reste pas moins qu'ils en ont une représentation négative. Cela concerne surtout le diagnostic de dépression qui reste mal vécu et l'usage d'antidépresseurs qui sont « réservés aux malades mentaux ». Fait remarquable : le risque de la dépendance est paradoxalement attribué par les patients aux antidépresseurs mais jamais aux tranquillisants.

L'appartenance religieuse, même lointaine, sous-tend des réticences vis à vis des psychotropes : « peur de perdre la mémoire » pour les patients d'origine juive, « sentiment de déchoir en acceptant une aide pharmacologique pour un problème moral et crainte de la dépendance » pour le milieu protestant...

Ainsi souvent le médecin s'entend dire « je ne suis pas déprimé(e), je veux juste me calmer ».

C'est à ce niveau qu'interviennent les phénomènes d'observance-inobservance et d'automédication : les représentations négatives que se font les patients de ces médicaments, jouent en la défaveur de l'observance.

L'inobservance médicamenteuse est fort répandue puisqu'en moyenne 30 à 50 % ne respecteraient pas leur ordonnance et 5 à 20% n'iraient même pas chercher leurs médicaments chez le pharmacien [Giuffrida, 1997] (170) (174). Ce pourcentage serait d'autant plus élevé dans certaines pathologies psychiatriques. Elle se manifeste par des : non renouvellements d'ordonnances, non respects de posologie, arrêts prématurés de traitement, prises simultanées avec d'autres médicaments pouvant provoquer des interactions.... Elle s'explique parfois par une inadaptation du médicament au mode de vie du patient, par la survenue d'effets secondaires, par les croyances des patients et par une mauvaise qualité de la relation médecin-malade. Le médecin a tout intérêt à instaurer un dialogue productif avec son patient à propos du médicament, afin d'obtenir son adhésion au traitement.

L'automédication peut également fausser la qualité de cette relation médecin-malade, le médecin perd confiance en son malade portant à la hausse les chiffres de consommation des médicaments psychotropes. 40 à 60% des français y recourent régulièrement et 75% de français déclarent acheter des médicaments sans ordonnance, c'est dire l'ampleur du phénomène (170). Un bon nombre de patients qui ne la pratiquent habituellement pas y recourent en revanche pour les psychotropes, précisément parce que ne sont pas des médicaments comme les autres, qu'il semble que le domaine du « psychique » relève d'« autre chose » que de la médecine (171).

Le médecin traitant est souvent le seul à pouvoir agir, du fait de l'engorgement, à notre époque, des consultations de psychiatrie et de la réticence notoire de la population à s'y « soumettre ». Il serait parmi les professionnels de santé, le plus « apte » à apprécier les conditions de vie et de « mal-être » de son patient, donc le plus apte à juger de la nécessité d'un traitement. Cependant, il reconnaît des insuffisances de formation en la matière et se sent obligé de « composer à sa façon », en essayant de l'ajuster au mieux.

Si toutefois un médecin psychiatre intervenait, la liaison avec le médecin traitant serait capitale pour le patient.

Pour remédier à cette situation, les instances publiques se penchent actuellement sur la possibilité de faciliter l'accès aux psychothérapeutes type psychologues. Elles étudient un éventuel remboursement de psychothérapies réalisées par les



psychologues, ce qui permettrait à la fois de désengorger le dispositif de soins spécialisé en psychiatrie et d'éviter le charlatanisme de certains incompetents en la matière (102).

#### Le rôle du système de soins (111).

Le paiement à l'acte de la consultation, le remboursement des spécialités ainsi que la liberté de consulter ont été jusqu'alors d'une grande influence sur le volume et la nature des prescriptions. Nous manquons encore de recul en ce qui concerne l'obligation de choix du médecin mais des études s'accordent à avancer que même si les médicaments, en particulier les benzodiazépines venaient à être retirés des listes de remboursement, les français continueraient à s'en procurer.

L'industrie pharmaceutique a un rôle indéniable souligne le Professeur Zarifian (31) (104) (111) : elle exerce une pression sur les médecins et leurs prescriptions à travers la publicité dans la presse médicale, par les visiteurs médicaux et de nombreuses études réalisées par les laboratoires pharmaceutiques, dont la méthodologie est souvent contestable.

Est-il utile de disposer de tant de molécules, souvent très semblables, faisant l'objet d'une pression-marketing des laboratoires pour obtenir les bonnes grâces des prescripteurs ?

Cette publicité « malsaine » tend à diminuer la connotation de danger que peuvent dégager ces médicaments et à en banaliser l'emploi.

#### Le rôle de la société (102) (111)

Intervient sur un plan social, la précarisation des conditions de vie, entraînant des situations génératrices de stress, incitant à l'usage de psychotropes.

On constate des consommations plus répandues dans les classes moyennes, avec des durées courtes (inférieures à 6 mois) ; les consommations chroniques étalées sur plusieurs années sont davantage représentées chez les employés et ouvriers inactifs.

Sur le plan démographique, c'est le vieillissement de la population qui occasionne des pathologies croissantes, souvent génératrices d'insomnie et d'agitation.

#### **Conclusion**

Dans ces considérations sur les prescriptions, les pouvoirs publics ne prêtent aucun égard aux conditions de l'exercice médical ni au « mal-être » qui touche la société, or c'est bien avec cet ensemble que doit composer le généraliste.

Par ailleurs, retenons ces proportions globales : 1/3 de patients est « totalement observant », 1/3 peut être considéré de « plus ou moins observant » et le dernier 1/3 ne l'est pas du tout [Wright, 1993] (170).

## 2. Comment prescrivent-ils ? Que constate-t-on ? Quelles sont les anomalies ?

Dans la globalité, entre le diagnostic et le traitement des troubles psychiatriques, on constate (102) :

- ▶ qu'il existe une inadéquation entre le diagnostic de pathologie psychiatrique à traiter et son traitement .

Le rapport précise que 2/3 des consommateurs d'anxiolytiques et plus de la moitié des consommateurs d'antidépresseurs ne présentent pas de troubles psychiatriques avérés, relevant d'une indication reconnue de traitement alors que, moins d'une personne sur trois, souffrant de dépression, ne bénéficie pas de traitement approprié. Ces constatations prouvent que les indications de traitement ne sont pas respectées, cependant l'on peut admettre qu'elles sont souvent floues.

Parfois même, les mentions des RCP ne sont pas toujours respectées : selon l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments, une prescription d'antidépresseur sur cinq (pratique de ville) est faite en dehors de l'AMM ; ce taux est en augmentations régulière [ONPCM, 1998].

- ▶ que les durées de traitement sont aléatoires et souvent bafouées. Elles sont longues alors qu'elles devraient être courtes (supérieures à 6 mois pour  $\frac{3}{4}$  des usagers d'anxiolytiques) ou courtes alors qu'elles devraient être longues (inférieures à 1 mois pour  $\frac{1}{4}$  des patients recevant des antidépresseurs).

C'est à ce niveau que les « à priori » des patients peuvent être incriminés, ils faussent l'observance du traitement ; il en est de même pour le phénomène d'automédication.

Le taux de patient qui interrompt le traitement de sa propre initiative est important, surtout en ce qui concerne les antidépresseurs.

La prescription abusive constatée chez la personne âgée (surtout hypnotiques), compte tenu de son rapport bénéfices-risques, va jusqu'à être considérée comme un signe de maltraitance de cette population.

- ▶ Les passerelles entre médecine générale et psychiatrie sont inefficaces. 15% seulement des patients souffrant de troubles « psychiatriques » avérés sont adressés au médecin psychiatre.
- ▶ Les médicaments psychotropes sont trop privilégiés dans la prescription au détriment des alternatives thérapeutiques. Psychothérapies, homéopathie, phytothérapie et conseils d'hygiène de vie, qui seraient suffisants dans l'anxiété légère et les troubles du sommeil, sont jugés sous utilisés.  
Les récentes décisions de déremboursement des spécialités homéopathiques risquent de porter préjudice à l'éventuelle possibilité de choix que le médecin peut proposer à son patient. Il sera nécessaire d'en évaluer l'impact sur un possible report des prescriptions vers un psychotrope !

### 3. Quel mode de prescription adopter ? Ou comment prescrire dans les règles ?

Le souci n'est pas de moins prescrire, mais de mieux prescrire.

La prescription des médicaments psychotropes ne doit pas être banalisée et ne doit pas permettre au médecin d'espérer faire l'économie d'une relation psychothérapeutique ; au contraire, le corps médical se doit d'en favoriser le développement.

En psychiatrie, il existe de fréquentes incertitudes sur les frontières entre les différentes catégories de troubles ou entre le « normal et le pathologique ». De plus, la spécificité des symptômes est faible : les mêmes symptômes peuvent être constatés dans des troubles différents.

Le médecin est confronté à deux problèmes majeurs : celui du diagnostic et celui de la prescription.

**Pour une bonne prescription, il faut un bon diagnostic (181).**

Pour le *diagnostic* des *troubles anxieux*, qui semble le plus difficile (au vu du polymorphisme de sa symptomatologie), le médecin devra se laisser guider par ce genre de conduite :

- la première étape diagnostique consiste à exclure une cause médicamenteuse ou toxique : abus de boisson contenant de la caféine, sevrage de boisson

alcoolisées ou de sédatifs, prise de psychostimulants ou anorexigènes, soit veiller à son hygiène de vie.

- la seconde étape consiste à éliminer une pathologie organique. L'examen clinique doit être soigneux et accompagné d'examens complémentaires si nécessaire. En effet, certaines affections médicales peuvent être difficiles à différencier d'une symptomatologie anxieuse : l'angor, les troubles du rythme cardiaque, l'hyperthyroïdie....
- la troisième étape consiste à confronter ces manifestations anxieuses dans l'histoire du patient à son cadre de vie.... Puis il faut exclure une pathologie dépressive (est-il triste, a-t-il perdu le plaisir de vivre, perdu le goût des activités, pense-t-il au suicide ?) ou psychotique sous-jacente (évaluer s'il est adapté à la réalité, si son comportement est bizarre, s'il présente des réactions affectives inadaptées).
- avant de mettre en route tout traitement, il faut évaluer l'utilité de l'anxiété chez son patient. Elle n'est pas à tout coup pathologique, elle possède un rôle adaptatif essentiel à un certain équilibre de l'individu. L'anxiété oblige l'individu à modifier son comportement ou son environnement et constitue ainsi un facteur de progrès potentiel.

Si elle devient inhibitrice (empêchant tout comportement productif) de par son intensité ou sa durée, ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale, elle nécessite alors d'être traitée (pas systématiquement de façon médicamenteuse).

Pour l'aide au *diagnostic* des *troubles dépressifs*, il se développe des questionnaires adaptés aux pathologies, simples et utilisables dans le cadre d'une consultation banale, en témoigne le questionnaire HAD testé dans l'étude d'Indre et Loire ainsi que le MINI. Nous les trouverons en exemple au niveau de l'**annexe n° 5**

**Première prescription : quelles doivent en être les règles ?** (122) (139) (144) (155) (175)

Le rôle de prévention des médecins prescripteurs ne s'arrête pas au simple respect des obligations légales. Il consiste également à suivre certaines modalités de prescription afin de limiter les effets indésirables et l'instauration de pharmacodépendances.

Des précautions d'emploi peuvent et doivent être prises à tous les niveaux de la prescription.

a) Respect des indications de prescription

- Ainsi
- le trouble d'anxiété généralisée, par sa durée prolongée, justifie d'une prescription d'anxiolytiques pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois (8 à 12 semaines, ce délai tenant compte de la phase de décroissance).
  - certains troubles anxieux (trouble panique, phobies, troubles obsessionnels compulsifs, état de stress) ne nécessitent qu'exceptionnellement la prescription prolongée d'anxiolytiques (les antidépresseurs sont plus adaptés).
  - la crise d'angoisse aiguë peut justifier d'une prescription ponctuelle d'anxiolytique, par voie orale ou injectable.
  - l'anxiété réactionnelle à un stress est une bonne indication des tranquillisants mais la durée du traitement ne doit pas excéder quelques jours à quelques semaines.
  - la prescription d'un hypnotique doit être de courte durée, inférieure à un mois. La plupart des insomnies disparaissent avec la cause déclenchante. La situation est plus complexe pour les insomnies chroniques dont les causes psychiatriques ou physiques doivent être diagnostiquées. Un traitement hypnotique peut être justifié dans ce cas, lorsque les traitements étiologiques de ces différentes étiologies ont été entrepris ; il pourra être plus long mais devra comporter des fenêtres thérapeutiques.
  - si l'on utilise les anxiolytiques dans les états dépressifs, ce sera toujours en association avec les antidépresseurs, pour prévenir le risque de passage à l'acte, ils n'ont en aucun cas une action antidépressive spécifique.
  - dans les névroses ou psychoses, les anxiolytiques ne constituent qu'un traitement transitoire ou d'appoint.
  - dans les troubles liés à l'utilisation d'une substance : les anxiolytiques sont utilisés pour les sevrages alcooliques, sevrage aux opiacés et aux barbituriques.
  - autres : anxiété d'une maladie organique, épisodes convulsifs, prémédication et anesthésiologie, dystonies musculaires et douleurs chroniques.

b) Respect des contre-indications : insuffisance respiratoire sévère, apnée du sommeil, insuffisance hépatique sévère, myasthénie et hypersensibilité aux molécules.

c) Respect du terrain

Chez les enfants, la durée doit être courte.

En cas de grossesse, les anxiolytiques-hypnotiques ne sont permis qu'au second trimestre et pour l'allaitement, ils sont interdits.

Chez le sujet âgé, les posologies doivent être réduites.

Le médecin doit s'enquérir des antécédents personnels et familiaux du patient afin de déterminer les « risques » d'apparition d'une dépendance au décours du traitement.

d) Avant d'initier tout traitement

Le médecin se doit de penser à l'ensemble des **alternatives thérapeutiques** aux traitements anxiolytiques et hypnotiques classiques.

Parmi les alternatives médicamenteuses, on retiendra : les antihistaminiques, les  $\beta$  bloquants, les antidépresseurs, certains neuroleptiques et les sédatifs à base de plantes.

D'autres alternatives, non médicamenteuses, ne seront pas à négliger : conseils d'hygiène de vie (surtout pour les troubles du sommeil), techniques de relaxation (pour les troubles anxieux), psychothérapies cognitives ou d'inspiration analytique.... Ce sont des alternatives intéressantes, aussi bien en remplacement du médicament, qu'en association avec celui-ci.

e) Il est de l'intérêt du médecin d'**instaurer un « contrat thérapeutique »** avec son patient.

De cette façon, le médicament appartient à la stratégie thérapeutique mais n'en n'est pas la principale composante.

L'indication de traitement étant posée avec rigueur, certaines mesures permettront de contrôler le risque de pharmacodépendance.

Le praticien a pour rôle d'informer son patient sur le caractère palliatif et sur les risques du traitement qu'il va recevoir, puis de le responsabiliser quand aux modalités de prise. Il devra ainsi convenir à l'avance :

- des réévaluations régulières de la symptomatologie : une non amélioration des symptômes sous benzodiazépines doit remettre en cause le diagnostic de trouble anxieux.
- de la limitation de la durée du traitement ;
- de la possibilité d'adapter lui même les doses en fonction des symptômes ;
- des modalités d'interruption : l'arrêt du traitement doit toujours être progressif, la durée de la phase de décroissance est fonction de la durée du traitement. Elle est évaluée à une semaine pour deux semaines de traitement et à quatre à huit semaines s'il s'agit d'un usage prolongé.

f) Choix du traitement :

- Pour ce qui est du choix de la prescription, en particulier de la classe thérapeutique, le médecin pourra s'aider d'outils existants telles les fiches de transparence des médicaments qui référencent les indications, les recommandations d'experts et les conférences de consensus qui sont régulièrement réévaluées par les instances de santé publique ; pour affiner son choix de la molécule il se réfèrera en plus aux indications plus spécifiques du dictionnaire Vidal et enfin, les recommandations de bonnes pratiques lui seront utiles quant aux précisions de posologie, durées, associations possibles:...
- Il est nécessaire de considérer les effets secondaires éventuels du traitement.  
Les effets secondaires évoqués lors de la consultation passent au second plan dans une première prescription ; leur rôle est prépondérant dans la poursuite du traitement et de son observance.
- Initialement, les posologies seront faibles, augmentées en cas de nécessité, la durée de prescription courte et l'arrêt du traitement toujours progressif.  
Il existe une règle d'or (175) pour la prescription des anxiolytiques-hypnotiques : « prescrire le moins possible, le moins longtemps possible et la plus petite quantité possible ».

Pour les *anxiolytiques-hypnotiques* en particulier, les règles sont :

- que les barbituriques sont à éviter et à n'utiliser qu'en cas d'insomnie rebelle aux benzodiazépines (ils induisent des troubles mnésiques et une toxicité bien supérieure à celles-ci) ;
  - Les carbamates sont plutôt réservés au traitement du delirium tremens du fait de leur capacité d'action et d'élimination brève ;
  - Les benzodiazépines à demi-vie courte seront à préférer pour les angoisses aiguës et faciliter l'endormissement, alors que celles à demi-vie longue sont plus adaptées à l'anxiété généralisée et les insomnies liées à l'angoisse. Leur demi-vie permet de réduire le nombre de prises. Les benzodiazépines à demi-vie intermédiaire représentent un bon compromis, citons l'alprazolam (XANAX®) et le lormétazépam (NOCTAMIDE®).
- Il existe peu d'effets résiduels nocturnes avec les benzodiazépines, si elles sont utilisées à dose minimale efficace.

*Donnons en exemple, pour cette classe médicamenteuse, une vue d'ensemble sur les décisions prises quant à leur prescription.*

L'importante consommation de psychotropes, en particulier de benzodiazépines, laisse penser que ce sont des médicaments efficaces, dont le but est de soulager les patients.

Les benzodiazépines, représentent 90% des traitements de l'anxiété et des troubles du sommeil en France.

La société se charge alors de rappeler à l'ordre les prescripteurs et les consommateurs ; elle impose des restrictions concernant les prescriptions, afin de les optimiser, et une surveillance des risques (conduite automobile sous l'emprise d'alcool, produits illicites et psychotropes).

#### Historique des mesures décidées pour en contrôler les prescriptions.

Le SNIP sous l'égide du Professeur Legrain, a organisé un travail de réflexion aboutissant à l'arrêté du 7 octobre 1991 qui fixe la durée légale de prescription des anxiolytiques à 12 semaines et celle des hypnotiques à 4 semaines (excepté pour l'HALCION®, où elle est de deux semaines).

En 1994, une conférence de consensus sur le thème « anxiété et insomnie : optimiser la prescription », aboutit à l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques de l'usage des psychotropes (respect des règles de prescription, nécessité de diagnostic précis pour une prescription adaptée, meilleure formation des médecins).



Le mode de prescription des anxiolytiques et hypnotiques figure parmi les RMO (références médicales opposables) élaborées dès 1993. La prescription repose alors sur la mise en place d'un système de références déterminées par un collège d'experts et d'un dispositif de sanctions financières en cas de non respect (annulé en 1999). Elles ne seront appliquées qu'à partir de 1995.

Elles seront ensuite régulièrement réévaluées.

L'arrêté du 18 mars 1997, recommande certaines règles de base à l'utilisation des anxiolytiques qu'il convient d'utiliser.

***La prescription des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être brutalement arrêté. Dans le cadre de cette prescription :***

1. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépine ou autre, surtout pas deux hypnotiques ou deux anxiolytiques, l'association anxiolytique et hypnotique devrait être exceptionnelle).
2. Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 4 à 12 semaines.
3. Il n'y a pas lieu d'initier un anxiolytique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées.
4. Il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation une prescription d'anxiolytique.

Le choix du traitement se fera en fonction de l'indication, de l'effet thérapeutique recherché, des paramètres pharmacocinétiques de la molécule et de l'état physiologique du patient.

Puis l'ANDEM établit des règles de prescription sur la base d'une recherche documentaire comprenant 465 références sous le contrôle du Professeur Zarifian, qui servira de base aux références précitées. Cette recherche aboutit aux *fiches de transparence*, éditées par l'agence du médicament.

Selon ces fiches de transparence (AFSSaPS, 1999) concernant les indications des anxiolytiques : « les symptômes psychiques, physiques et comportementaux de l'anxiété deviennent pathologiques lorsqu'ils atteignent un caractère invalidant qu'il appartient au médecin de reconnaître. Ils justifient alors un traitement spécifique ».

Il est précisé que :

- les anxiolytiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie dans le traitement de la dépression, car ils peuvent masquer les signes sans prévenir les risques évolutifs.
- Les indications des hypnotiques doivent prendre en compte la différence entre insomnie transitoire et insomnie chronique (> 3 semaines). En cas d'insomnie chronique, une pathologie (psychiatrique ou somatique) qui pourrait en être à l'origine doit être recherchée et traitée. Si l'insomnie est idiopathique ou persiste, il faut évaluer le retentissement sur le fonctionnement diurne : s'il est moyen à modéré un « traitement comportemental » est préconisé, s'il est sévère, un traitement comportemental peut être associé à un traitement hypnotique (quelques jours à quelques semaines).

Les recommandations de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) précisent qu'en cas d'insomnie chronique (> 3 semaines), il est recommandé de prescrire des cures courtes plutôt qu'un traitement continu si la poursuite du traitement médicamenteux s'avère justifié.

En réalité, ces recommandations sont peu appliquées (102). Notamment, la limitation de la durée des prescriptions dans le temps qui excède, pour plus de la moitié des usagers, celle recommandée. Les associations d'anxiolytiques sont également fréquentes, plus d'un sujet sur dix prenant de manière concomitante deux benzodiazépines et plus.

Toutefois, malgré la mise en route de nombreux dispositifs, nous sommes forts de constater, que les résultats semblent plus bénéfiques en terme d'économies de santé qu'en terme d'amélioration de la qualité de prescription.

Très peu d'études en France permettent d'évaluer l'impact de ces recommandations sur les pratiques. Seule une étude réalisée par le CREDES en témoigne : elle a évalué l'impact de dix RMO, dont deux portent sur les psychotropes : anxiolytiques-hypnotiques et neuroleptiques. Il en résulte une nette maîtrise des dépenses de santé en relation avec l'application de la RMO sur les antibiotiques, mais la référence concernant la double prescription des benzodiazépines a été très peu suivie (baisse de seulement 13% des doubles prescriptions). Les auteurs de cette étude citent la

mauvaise application de cette RMO en raison de difficultés à modifier les comportements (102) (176) !

Cette situation illustre le paradoxe français, qui consiste à continuer d'édicter des règles et recommandations quand les précédentes sont, faute de volonté politique, discréditées par la réalité du terrain.

De l'ensemble des considérations et recommandations envisagées pour la lutte contre les pharmacodépendances, il ressort également la nécessité de mieux former les médecins à la prise en charge, médicamenteuse ou non, des problèmes existentiels actuels, de moraliser les relations industrie/médecins/presse médicale, de continuer à mener des études pour comprendre les consommations et leurs conséquences.

Pour les *autres classes* (les antidépresseurs, les neuroleptiques) il existe des recommandations disponibles dans l'annexe n°6.

Par contre, l'existence d'une pharmacodépendance aux thymorégulateurs est actuellement trop controversée pour que des mesures particulières soient élaborées à leur encontre, dans la pratique quotidienne.

Les mesures prises concernant la limitation et la prescription des antidépresseurs afin d'en prévenir la pharmacodépendance préconisent uniquement la dégression progressive des posologies pour éviter les symptômes de sevrage non spécifiques en cas d'arrêt brutal. La prudence s'impose d'autant plus chez des patients présentant d'autres conduites à risque.

#### **4. Les acteurs de la prévention des pharmacodépendances aux psychotropes**

Le médecin, fortement guidé dans sa prescription, est le maillon essentiel dans la lutte contre les pharmacodépendances.

Le pharmacien occupe également une position clé grâce à son rôle d'observateur, de conseiller... ; Il doit connaître ses produits, respecter les modalités de délivrance, surveiller les chevauchements de prescription, informer les CEIP d'éventuels dysfonctionnements. D'après l'article R.5015-60 du nouveau code de déontologie, le pharmacien a la possibilité de refuser la vente d'un produit dans l'intérêt du malade. Face à une ordonnance falsifiée, outre le refus de vendre, il doit conserver

l'ordonnance, alerter son conseil de l'ordre et le syndicat des pharmaciens, afin qu'ils préviennent ses confrères. De même, s'il soupçonne une ordonnance de complaisance, il peut contacter le médecin afin de s'assurer qu'il en maintient sa prescription.

L'action de l'AFSSAPS concernant le bon usage des benzodiazépines nous paraît pouvoir être citée en exemple d'une action efficace. La prise en compte des informations sur les mésusages recueillies *via* les CRPV et les CEIP a été suivie de décisions telles des retraits, des modifications et des retraits d'AMM pour les médicaments les plus à risque, et de modifications des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) pour l'ensemble de la classe. Cependant, il existe des limites, inhérentes à la dynamique des comportements addictifs, à savoir que l'instauration de restrictions d'accès pour une molécule entraîne un report de consommation sur une autre molécule plus accessible (cas du clonazépam et du flunitrazépam). En contrôlant l'octroi des AMM, l'Afssaps peut potentiellement jouer un rôle majeur dans la limitation des extensions des indications des psychotropes.

L'optimisation des prescriptions des médicaments psychotropes se heurte à la complexité des systèmes de régulation et à la fragmentation des responsabilités entre de nombreuses institutions. Chacune de ces institutions est consciente du fait que l'usage des psychotropes pose un problème de santé publique. Des mesures sont mises en œuvre à l'échelon « individuel », sans pour autant s'inscrire dans un plan national d'ensemble visant à optimiser l'usage et les prescriptions des médicaments psychotropes en France. Cette absence (ou cette faible) coordination ne peut que favoriser un gaspillage de ressources tant financières qu'humaines (par exemple, multiplication des groupes d'experts et des rapports), et ne permet pas de prioriser les actions et programmes.

Pourquoi les anxiolytiques et hypnotiques ont-ils été choisis pour cible prioritaire parmi toutes les classes de psychotropes, alors que les données d'usage suggèrent que leur consommation est stable, tandis que celle des antidépresseurs et antipsychotiques (plus coûteux) continue de croître ? Pourquoi durant le même temps dérembourser des spécialités phytothérapeutiques (Euphytose®) pouvant représenter une alternative, a priori sans danger, à ces prescriptions ? Cette mesure a-t-elle été assortie d'information sur la gestion des sevrages à ces molécules ? Le risque de substitution par d'autres molécules plus coûteuses tels que les antidépresseurs a-t-il été réellement pris en compte, et sera-t-il quantifié ?

Quelle que soit l'institution, la carence la plus flagrante concerne la quasi absence d'évaluation de l'impact des mesures et recommandations, c'est à dire la concordance entre les objectifs fixés et ceux réellement atteints.

Le bilan du Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2005-2008 concernant les médicaments psychotropes se résume, à la date de remise de cette étude, à l'acceptation par la CNAM-TS début 2006 d'un accord de bon usage du médicament dans le traitement de la dépression, et à la réalisation en cours d'une fiche d'information à destination des usagers sur le bon usage des psychotropes (102).

Nous ne disposons pas d'information sur l'utilisation du budget prévisionnel de 200 000 € alloué en 2006 pour mettre en place des actions sur les psychotropes.

Parmi les rares points positifs, la création d'un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) en recherche clinique, épidémiologique et sociale dans le champ de la psychiatrie, pourrait favoriser la mise en place d'études permettant l'évaluation et le suivi des actions visant à optimiser la prescription de psychotropes.



## **QUATRIEME PARTIE**

---

# **ETUDE DE LA CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES PAR DES PATIENTS HOSPITALISES DANS UNE UNITE D'URGENCES PSYCHIATRIQUES POUR INTOXICATION MEDICAMENTEUSE VOLONTAIRE**





## **I- MATERIEL ET METHODES.**

- 1. Type et population d'étude**
- 2. Recueil des données**
- 3. Construction de variables**
- 4. Analyse des données**

## **II- RESULTATS**

### **1. Description de la population**

- 1.1. Sexe et âge
- 1.2. Antécédents médicaux, chirurgicaux et psychiatriques

### **2. Description des consommations**

- 2.1. Consommations de substances illicites
  - a) nombre de substances illicites consommées
  - b) type de substances illicites consommées
  - c) fréquence de consommation des substances illicites
- 2.2. Consommation de tabac et d'alcool.

### **3. Description de l'intoxication**

- 3.1. Produits utilisés dans l'intoxication
- 3.2. Avec quel traitement s'intoxique le patient ?

### **4. Description de la dépendance**

- 4.1. Dépendance dans la population d'étude :  
relation dépendance et antécédents psychiatriques  
relation dépendance et sexe
- 4.2. Dépendance et consommations :  
dépendance et consommation de tabac  
dépendance et consommation d'alcool,  
dépendance et consommation de substances illicites
- 4.3. Dépendance et mode d'obtention des médicaments
- 4.4. Dépendance et nombre de benzodiazépines consommées et arrêtées
- 4.5. Dépendance et nombre de benzodiazépines consommées en cours
- 4.6. Dépendance et demi-vie de la benzodiazépine en cours

### **5. Description de la prescription**

- 5.1. Mode d'obtention du traitement
- 5.2. Consommation de médicaments psychotropes
  - a) fréquence d'utilisation dans la population
  - b) top 10, 20, 30 des traitements
  - c) traitements en cours

- d) fréquence de consommation des benzodiazépines et nombre de benzodiazépines consommées par patient
- 5.3. Les durées de traitement
- a) quelle est la fréquence des durées de traitement ?
  - b) fréquences des durées de traitement par classes médicamenteuses
  - c) durées hors « RMO »
- 5.4. Les associations médicamenteuses
- a) associations de 2 médicaments psychotropes
  - b) associations de 3 médicaments psychotropes
  - c) associations de 4 médicaments psychotropes
  - d) associations de 5 médicaments psychotropes
- 5.5. Recherche de liens
- a) mode d'obtention des médicaments psychotropes et classe médicamenteuse
  - b) consommation de benzodiazépine anxiolytique et sexe
  - c) consommation de benzodiazépine hypnotique et sexe
  - d) demi-vie de la benzodiazépine utilisée et sexe de l'utilisateur
  - e) durée des traitements et prescription
  - f) durée des traitements et dépendance

## 6. Résultats de l'analyse multivariée

### III- DISCUSSION

1. Concernant la population de l'étude
2. Concernant le choix des variables
3. Concernant le questionnaire
4. Concernant les consommations de substances
5. Concernant l'intoxication médicamenteuse
6. Concernant la dépendance
7. Concernant la prescription

Une des missions du réseau des CEIP est de recueillir les cas de pharmacodépendance.

Au CHU de Nancy, cette mission a été particulièrement développée grâce au responsable du CEIP et de l'Unité Fonctionnelle d'Accueil et de Traitement des Toxicomanes (UFATT), Monsieur le Professeur Henri Lambert, également chef de service du Centre antipoison (CAP) jusqu'en 1999.

Une étroite collaboration existe donc depuis la création du CEIP de Nancy avec le CAP, dont le chef de service est, depuis 1999, Monsieur le Docteur Jacques Manel.

Dans le cadre de ce partenariat, l'interne en pharmacie du CAP réalise depuis 1992, une enquête auprès des patients hospitalisés à l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques (UAUP), après intoxication médicamenteuse volontaire (IMV).

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la dépendance dans cette population, voire d'établir de nouveaux cas de dépendance à tout produit listé dans le questionnaire (substance licite ou non, médicament à potentiel de dépendance) et de découvrir, éventuellement, un potentiel de dépendance, encore ignoré, à certaine(s) substance(s) ou médicament(s). La dépendance aux benzodiazépines, déjà fort bien connue, fera l'objet de quelques recherches spécifiques.

Les objectifs secondaires sont :

- l'étude de la consommation de l'ensemble des SPA,
- la recherche de la ou des substance(s) à laquelle (auxquelles) se rapporte exactement la dépendance,
- l'évaluation des durées des traitements psychotropes rencontrés,
- ainsi que la réalisation d'un listing d'associations médicamenteuses consommées (particulièrement en ce qui concerne les BZD et antidépresseurs),

afin de comparer les pratiques médicales aux référentiels médicaux et réglementaires portant sur la prescription de ces 2 classes de psychotropes.

## I. MATERIEL ET METHODES

### 1. Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude prospective portant sur une population constituée par des patients hospitalisés (ou sur un effectif de patients hospitalisés...), entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2005, à l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques (UAUP) du CHU de Nancy suite à une IMV.

Un consentement oral est demandé à chaque patient permettant ainsi l'inclusion. Sont inclus seulement les patients conscients et acceptant de répondre au questionnaire.

Les sujets exposés sont ceux ayant fait une IMV, qui prennent une ou plusieurs benzodiazépines, les non exposés étant ceux qui n'en prennent pas.

### 2. Recueil des données

La période d'observation s'étend sur cinq ans et retient 345 patients.

Lors de l'inclusion, pour chaque patient retenu, les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé mentionné en annexe n°7, respectant l'anonymat du patient.

Les éléments recueillis sont :

- Des indications d'ordre démographique restreintes : sexe et âge,
- Des indications d'ordre médical tout aussi limitées : présence ou non d'antécédents médicaux, chirurgicaux, et psychiatriques,
- La nature de la ou des substance(s) utilisée(s) à des fins de suicide ;
- Le type, la nature et la fréquence de consommation de SPA, y compris alcool et tabac ;
- Des informations relatives au(x) traitement(s) psychotrope(s) utilisé(s) antérieurement ou à l'instant de l'interrogatoire dont :
  - la posologie
  - les dates de début et de fin du traitement, permettant de préciser à la fois si le traitement était en cours ou arrêté et sa durée
  - le type de prescripteur

et - la recherche de critères de dépendance selon la CIM10 : 6 items étant évalués.

L'interrogatoire nécessite environ 15 à 20 minutes d'entretien.

### 3. Construction de variables

Pour des raisons d'exploitation et d'analyse, des variables ont été créées.

*Les produits en cause dans l'intoxication* ont été répartis en 2 grands groupes qui sont : les produits non médicamenteux, alcool, ammoniacque et eau de javel ;

et les médicaments répartis en 4 classes

- les médicaments psychotropes à potentiel de dépendance (famille PD) englobant les benzodiazépines et apparentés, certains antidépresseurs (amineptine, tianeptine) les autres anxiolytiques non benzodiazépiniques ;
- les médicaments non psychotropes à potentiel de dépendance (famille AD) ;
- les médicaments non psychotropes baptisés « autres » (famille A) qui sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antihypertenseurs, des antibiotiques, des médicaments à visée pneumologique, digestive, gynécologique, cardio-vasculaire, des vitamines, des anti-diabétiques, des antalgiques simples, des corticoïdes, des myorelaxants,
- les médicaments considérés à visée psychiatrique (famille du Vidal ; famille P) la plupart des neuroleptiques, certains anxiolytiques, des antiépileptiques, mais aussi d'autres spécialités.

*Concernant les médicaments du traitement déclaré par les patients* : il s'agit uniquement de médicaments psychotropes que nous avons choisi de classer par familles pharmacothérapeutiques selon la section « psychiatrie » du Vidal, à l'exception de 3 benzodiazépines PANOS<sup>®</sup>, RIVOTRIL<sup>®</sup> et MYOLASTAN<sup>®</sup> qui elles, figurent dans les sections « neurologie » ou « rhumatologie ». Elles restent des benzodiazépines à part entière, par leurs effets thérapeutiques et indésirables.

Il en résulte un classement selon 3 grandes classes qui sont :

- les benzodiazépines à potentiel de dépendance (BZDPD). Elles sont « hypnotiques » ou « anxiolytiques », en fonction de leur(s) indication(s) qui figure(nt) dans le RCP du produit.  
Les spécialités à base de zolpidem ou de zopiclone ont été traitées comme des benzodiazépines hypnotiques.  
Leur demi-vie est l'un des facteurs étudiés.
- les médicaments autres à potentiel de dépendance (APD).
- les médicaments autres sans potentiel de dépendance (ASPD).

Les médicaments du traitement ont également été classés suivant 14 sous classes afin d'améliorer l'exploitation statistique des données.

Les codes utilisés sont les suivants :

Codes médicaments		
<b>ASPD</b> Autres sans Potentiel de dépendance	NL	Neuroleptique
	HY	Hypnotique sans potentiel de dépendance
	S	Sédatif
	AT	Antidépresseur sauf STABLON®
	NT	Normothymique
	ED	Etat de dépendance sans potentiel de dépendance
	AX	Anxiolytique sans potentiel de dépendance
<b>APD</b> Autres avec Potentiel de Dépendance	1 AT	STABLON®
	AXM	Anxiolytique méprobamate
	HYM	Hypnotique méprobamate
	EDD	Etat de dépendance avec potentiel de dépendance
	AEDD	Autre état de dépendance avec potentiel de dépendance
<b>BZD à PD</b> Benzodiazépines à Potentiel de dépendance	AXB	Anxiolytique benzodiazépine
	HYB	Hypnotique benzodiazépine
	AB	Autres benzodiazépines
3 classes	14 sous classes	

### *Les durées de traitement*

Elles sont exprimées en mois, et ont été estimées à partir des dates de début et de fin du traitement. Nous avons convenu de 4 classes de durées : de 0 à 3 mois, de 3 à 12 mois, de 12 à 36 mois et plus de 36 mois.

Lorsque plusieurs traitements sont constatés, la durée de traitement recueillie pour les analyses est la plus longue de l'ensemble de durées des traitements en cours.

### *Les demi-vies*

Une demi-vie courte est inférieure à 8 heures.

Une demi-vie moyenne est comprise entre 8 et 20 heures.

Une demi-vie longue est supérieure à 20 heures.

Dans le cas où le patient consomme plusieurs benzodiazépines à la fois, nous avons effectué une sélection sur les demi-vies en ne considérant que la demi-vie la plus courte.

### ***La dépendance***

Parmi les six critères proposés dans le questionnaire,

- la présence de 3 critères CIM10 positifs ou plus a conduit à la classification « sujet dépendant »,
- la présence de 2 critères CIM10 positifs à la classification « sujet suspect de dépendance »
- et - la présence de moins de 2 critères CIM10 positifs à celle de « sujet non dépendant ».

#### **4. Analyse des données**

La saisie informatique a été réalisée avec le logiciel Microsoft® Office Excel 2003 les analyses statistiques par le logiciel SAS.

Pour les mesures d'association le test du KHI2 de Pearson, ou le test exact de Fischer (effectifs théoriques inférieurs à 5) sont les tests utilisés à propos des variables qualitatives.

Pour l'analyse multivariée, une régression logistique a été réalisée pour rechercher les facteurs pouvant être liés à la dépendance.

La dépendance a été codée en trois classes pour les mesures d'association entre deux variables : « non dépendants », « suspicion de dépendance » et « dépendants », puis en deux classes (« non dépendants » réunissant les deux premières et « dépendants ») pour la régression logistique.

Le patient représente l'unité statistique.

## **II. RESULTATS**

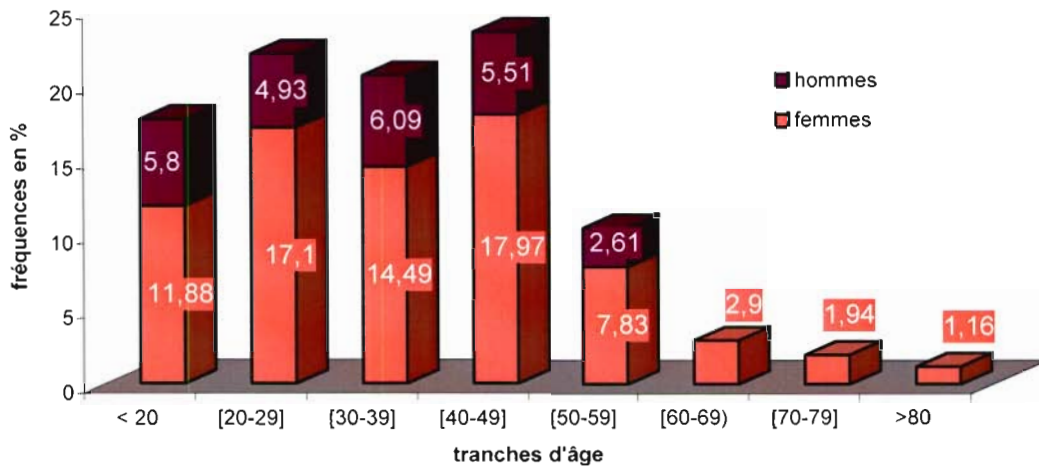
### **1. Description de la population**

#### **1.1. Sexe et âge**

L'âge est connu pour 345 patients, 259(75%) sont de sexe féminin et 86(25%) sont de sexe masculin.

Les données ont été analysées par tranches d'âge.

Figure 1 : Répartition des sexes selon l'âge des patients  
N = 345



Le test de Khi 2 de Pearson ne met pas en évidence de différence significative pour la distribution des âges en fonction du sexe au risque alpha de 5%.

Quelle que soit la tranche d'âge considérée, les femmes sont en nombre (valeur absolue) supérieur aux hommes. Dans chaque tranche, on peut évaluer approximativement entre  $\frac{1}{4}$  et  $\frac{1}{3}$ , le ratio H/F.

Notons que 94,2% de la population est âgée de moins de 60ans, les très jeunes (moins de 20 ans) représentant 17,68% : 3 de nos patients ont 15 ans.

La tranche d'âge la plus représentée est la tranche des 40-49 ans qui compte 23,48% de la population.

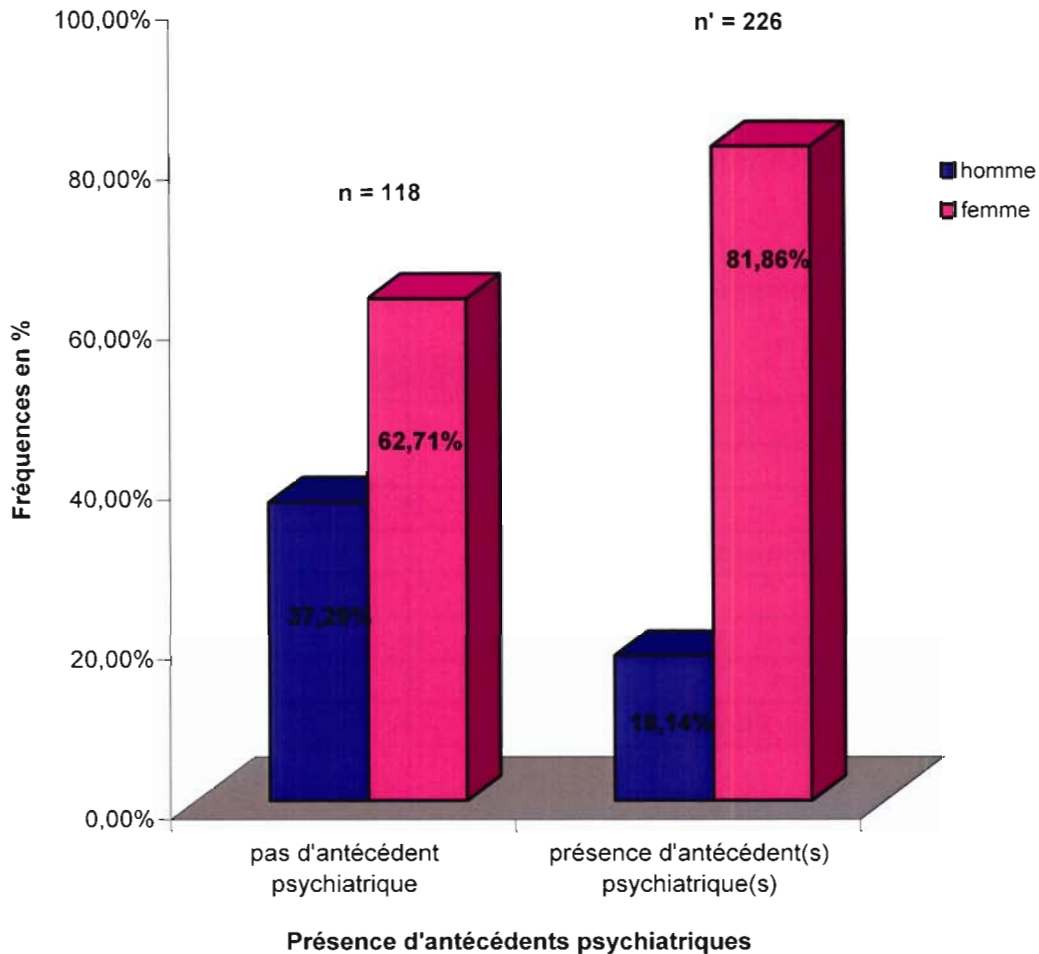
Au-delà de 60 ans, la population est exclusivement féminine, et les effectifs sont très petits : en effet il y a 10 personnes âgées de 60 à 69 ans, 6 personnes de 70 à 79 ans et 4 personnes entre 80 et 89 ans.

## 1.2. Antécédents médicaux, chirurgicaux et psychiatriques.

Les antécédents ne sont pas renseignés pour un seul patient. Parmi les 344 patients pour lesquels les antécédents sont renseignés, 159 (46,2%) ont des antécédents médicaux, 189 (54,9%) des antécédents chirurgicaux et 226 (65,7%) des antécédents psychiatriques.



Figure 2 : Antécédents psychiatriques en fonction du sexe  
N = 344



On constate que parmi les 344 patients, 2/3 (65,7%) ont des antécédents psychiatriques et qu'1/3 (34,3%) n'ont pas d'antécédents psychiatriques.

Chez les hommes, le ratio « présence d'antécédents psychiatriques » / « d'absence d'antécédents psychiatriques » est d'environ 0,5 ;

Chez les femmes, le ratio « présence d'antécédents psychiatriques » / « d'absence d'antécédents psychiatriques » est d'environ 1,3 ;

Ainsi le sexe féminin est davantage (3 fois plus) exposé à la « présence d'antécédents psychiatriques ». Le test du KHI2 est significatif à la valeur seuil de  $p=0,05$ , les femmes présentent donc de façon significative plus d'antécédents psychiatriques que les hommes.

## 2. Description des consommations

La consommation de tabac et d'alcool n'est pas renseignée pour 4 patients.

Parmi les 341 patients pour lesquels les consommations sont renseignées, 261 (76,5%) consomment de l'alcool et 210 (61,6%) fument au moment de l'hospitalisation ; 104 (30,5%) ont au moins consommé une fois une ou plusieurs substances illicites au cours de leur vie.

Le tableau 9 récapitule la consommation de ces substances psychoactives (SPA) et leurs associations.

Tableau 9 : Consommation d'alcool, de tabac et de substances illicites

	Effectif	Pourcentage
Aucune consommation	41	12,0
Alcool uniquement	69	20,2
Tabac uniquement	33	9,7
Substances illicites uniquement	1	0,3
Alcool et tabac	94	27,6
Alcool et substances illicites	20	5,9
Tabac et substances illicites	5	1,5
Alcool, tabac et substances illicites	78	22,9

L'association la plus fréquemment retrouvée (27,6% des cas), est l'association alcool-tabac ; vient ensuite l'association alcool-tabac-substances illicites (22,9%). L'alcool apparaît en tête (20,2%) des consommations uniques.

Les tableaux qui suivent donnent un aperçu des modalités de consommation de ces différentes SPA.

### 2.1. Consommation de substances illicites (SI)

30,15% de la population (soit N = 104) consomment ou ont consommé des substances illicites.

Tableau 10 : Nombre de substances illicites consommées au moins une fois

	Effectif	Pourcentage
1 substance illicite	83	79,8
2 substances illicites	14	13,5
3 substances illicites	5	4,8
4 substances illicites	2	1,9
Total	104	100,0

La description de la consommation en fonction du sexe, de l'âge, de la fréquence et de la nature de(s) la consommation(s) est donnée dans les tableaux ci-dessous :

a) Nombre de substances illicites consommées selon le sexe et l'âge.

Tableau 11 : Nombre de substances illicites consommées en fonction du sexe et de l'âge

Sexe	< 20ans		20-29 ans		30-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		>60 ans		Total		Total
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	
<b>N=104</b>															
<b>Nombre de SI consommée(s)</b>															
1 SI	6	20	6	23	6	10	4	5	1	2			23	60	83
2 SI	4	2	2	2	3			1					9	5	14
3 SI	1	1	1		1	1							3	2	5
4 SI			1			1							1	1	2
Total	34		35		22		10		3				36	68	104
<b>N=104</b>															
<b>Nombre de SI consommée(s) en %</b>															
1 SI	5,7	19,2	5,7	22,1	5,7	9,6	3,8	4,8	1	1,9			22,1	57,6	79,8
2 SI	3,8	1,9	1,9	1,9	2,8			0,9					8,6	4,8	13,5
3 SI	0,9	0,9	0,9		0,9	0,9							2,8	1,9	4,8
4 SI			0,9			0,9							0,9	0,9	1,9
Total	32,7		33,7		21,1		9,6		2,9				34,6	65,4	100%

Parmi les 104 consommateurs, près de 80% n'en consomment qu'1 (plus de la moitié, 53%, de ces consommateurs a moins de 30ans) ; environ 13,5% en consomment 2 (il s'agit majoritairement des moins 30 ans) ; seulement 7% consomment 3 ou 4 substances (ils ont tous moins de 40 ans) ; rares sont ceux qui en consomment 4 (1,92%), le ratio H/F est alors égal à 1.

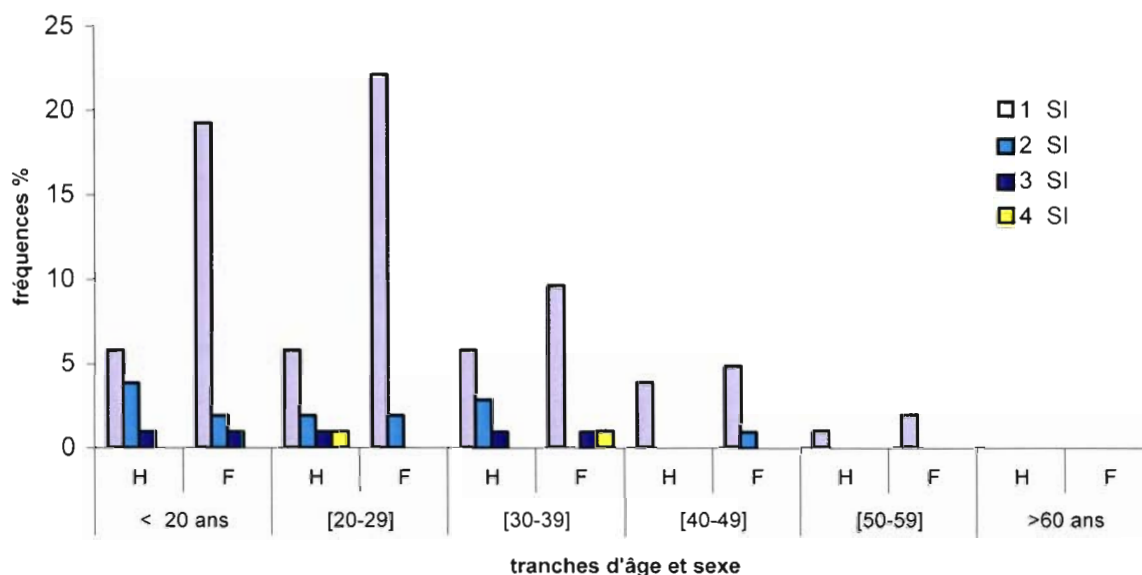
Ce sont donc les jeunes qui consomment le plus.

Les tranches d'âge 60 ans et plus ne consomment pas ou n'ont même jamais consommé de SI.

Les femmes consomment plus volontiers 1 seule substance (3/4 de la population).

Si l'on considère les consommateurs de 2 ou 3 substances, les hommes sont discrètement plus nombreux.

Figure 3 : Nombre de substances illicites consommées  
 en fonction du sexe et de l'âge  
 N = 104



b) Type de substance illicite consommée selon le sexe et l'âge

Parmi les 30% de consommateurs de substances illicites

pour 94,22%, il s'agit de cannabis

pour 10,57 %, il s'agit d'héroïne

pour 8,65%, il s'agit de cocaïne

pour 3,84% il s'agit de LSD

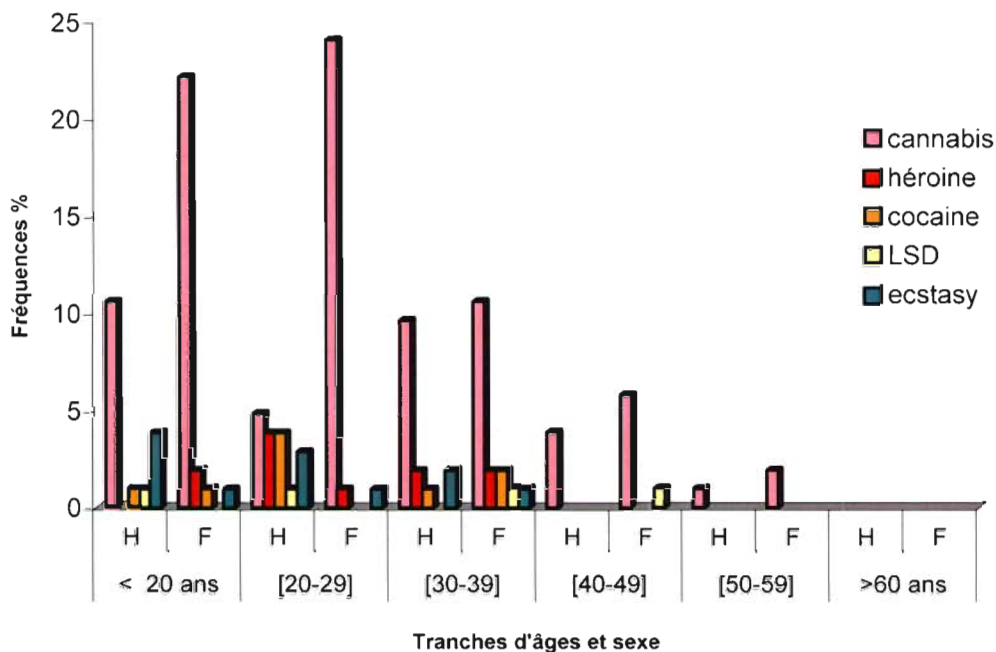
et pour 11,53% il s'agit d'ecstasy , consommation qui semble suivre un phénomène de mode.

Tableau 12 : Type de substance(s) consommée(s) en fonction du sexe et de l'âge

sexe	< 20ans		20-29 ans		30-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		>60 ans		Total		Total
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	
<b>N=104 Type de SI consommée(s)</b>															
cannabis	11	23	5	25	10	11	4	6	1	2			31	67	98
héroïne		2	4	1	2	2							6	5	11
cocaïne	1	1	4		1	2							6	3	9
LSD	1		1			1		1					2	2	4
ecstasy	4	1	3	1	2	1							9	3	12
total	44		44		32		11		3				54	80	134
<b>N=104 Type de SI consommée(s) en %</b>															
Cannabis	10,5	22,1	4,8	24,0	9,6	10,5	3,8	5,7	0,9	1,9			29,8	64,4	94,2
Héroïne		1,9	3,8	0,9	1,9	1,9							5,7	4,8	10,5
Cocaïne	0,9	0,9	3,8		0,9	1,9							5,7	2,8	8,6
LSD	0,9		0,9			0,9		0,9					1,9	1,9	3,8
Ecstasy	3,8	0,9	2,8	0,9	1,9	0,9							8,6	2,8	11,5
Total	42,3		42,3		30,7		10,5		2,8				51,7	76,9	128,6 %

Il faut préciser que ces pourcentages sont rapportés au nombre de substances illicites consommées et non au nombre de consommateurs, certains d'entre eux consomment 2 voire plus de substances ; ainsi le total est de 128,8%. Ceci est représenté figure 4 :

Figure 4 : Types de substances illicites consommées en fonction du sexe et de l'âge  
N = 104



On note que le pourcentage de femmes consommant du cannabis est environ 2 fois et demi supérieur à celui des hommes, mais rappelons que la population initiale est au ¾ féminine.

Les niveaux de consommation pour l'héroïne et le LSD sont quasi identiques pour les hommes et les femmes ; en revanche les hommes apprécient plus la cocaïne et l'ecstasy (problème de comportement et goût du risque ?)

L'ecstasy est utilisée chez les plus jeunes (moins de 40 ans) et surtout chez les moins de 20 ans (env. 5%).

Le LSD, quelque soit l'âge, est utilisé dans de faibles proportions (0,96%).

Les consommations d'héroïne et de cocaïne sont semblables et souvent associées chez les moins de 40 ans. En revanche elles ne sont plus pratiquées, de même que pour l'ecstasy, au-delà de 40 ans.

Le cannabis est en plein essor. C'est la substance illicite majoritairement utilisée chez les moins de 20 ans (utilisée dans 33% des cas) ; entre 40 et 59 ans, elle n'est plus utilisée que dans 12,5% des cas, puis disparaît au-delà.

c) Fréquences de consommation des substances illicites

Pour cette variable, nous avons sélectionné les patients n'ayant utilisé qu'une substance illicite. Ne disposant que d'une seule fréquence de consommation et non de plusieurs, dans le cas où 2, 3 ou 4 SI seraient consommées, il est impossible de savoir à quelle substance est attribuée la fréquence.

Nous avons considéré 4 fréquences de consommation : rarement, occasionnellement, régulièrement et quotidiennement.

Tableau 13 : Fréquence de consommation chez les usagers d'une seule substance illicite

	Effectif	Pourcentage
Rarement (moins d'une fois par mois)	46	55,4
Occasionnellement (au moins une fois par mois)	20	24,1
Régulièrement (au moins une fois par semaine)	11	13,3
Quotidiennement	6	7,2
Total	83	100,0

Dans le détail, les données sont les suivantes :

Tableau 14 : Fréquence de consommation en fonction du sexe et de l'âge  
Chez les usagers d'une seule substance illicite

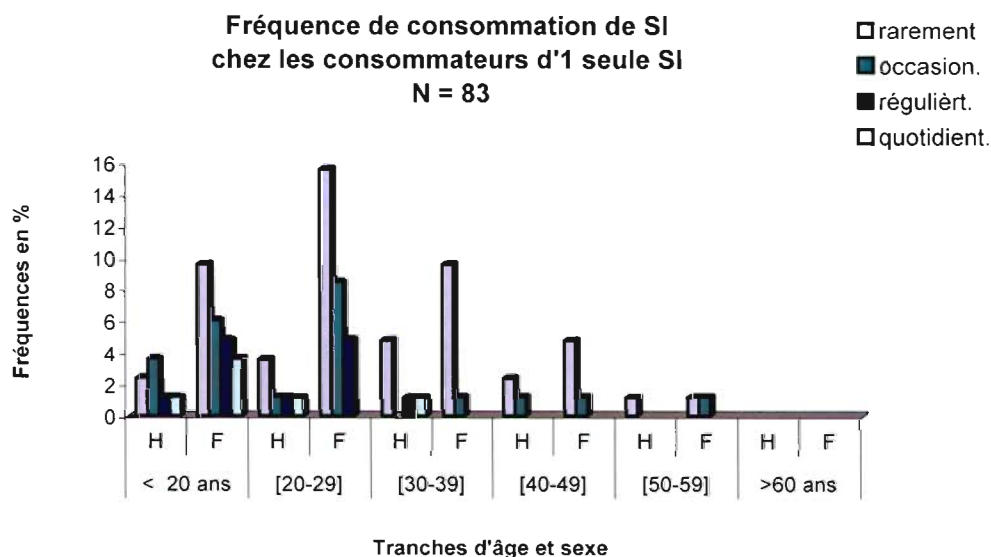
sexe	< 20ans		20-29 ans		30-3 ans		40-49ans		50-59ans		>60ans		Total		Total
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	
<b>N=83</b>															
<b>Parmi les patients consommant une seule SI, fréquence de la consommation</b>															
rarement	2	8	3	13	4	8	2	4	1	1			12	34	46
occasionnellement	3	5	1	7		1	1	1		1			5	15	20
régulièrement	1	4	1	4	1								3	8	11
quotidiennement	1	3	1	0	1								3	3	6
total	27		30		15		8		3				23	60	83
<b>N=83</b>															
<b>Parmi les patients consommant une seule SI, fréquence de la consommation en %</b>															
rarement	2,4	9,7	3,6	15,7	4,8	9,7	2,4	4,8	1,2	1,2			14,5	40,9	55,4
occasionnellement	3,6	6,0	1,2	8,5		1,2	1,2	1,2		1,2			6,0	18,1	24,1
régulièrement	1,2	4,8	1,2	4,8	1,2								3,6	9,6	13,3
quotidiennement	1,2	3,6	1,2		1,2								3,6	3,6	7,2
total	32,5		36,2		18,1		9,6		3,6				27,7	72,3	100%

Nous constatons que seuls 20,5% (13,25 + 7,22) des personnes consommant une seule substance illicite (83) ont une consommation « régulière » ou « quotidienne ».

Les femmes sont 2 à 3 fois plus nombreuses à consommer des substances illicites que les hommes (mais la population est majoritairement féminine) pour les items «rarement», « occasionnellement », « régulièrement ». Ceci est surtout valable pour les moins de 30ans, qui cumulent les fréquences « régulièrement » et « quotidiennement ». Dès l'âge de 40 ans ces 2 fréquences de consommation disparaissent.

Pour l'item fréquence « quotidiennement », le ratio H-F est de 1, tous âges confondus, mais pour les moins de 20 ans, les filles sont 3 fois plus nombreuses à consommer. De 20 à 39 ans seul les hommes consomment quotidiennement, et pour les plus de 40ans, il n'y a plus aucune consommation régulière ou quotidienne.

Figure 5 : Fréquence de consommation de SI chez les consommateurs d'1 seule SI



Les fréquences de consommation de substances illicites selon l'âge sont les suivantes :

- 55,4% de la population consomme rarement des substances illicites,
- 24,1% en consomme occasionnellement,
- 13,25% en consomme régulièrement,
- et 7,22% en consomme quotidiennement ;
- mais aussi : parmi les consommateurs d'une seule substance illicite ,
- 32,5% ont moins de 20 ans
- 36% ont entre 20 et 29 ans
- 18,1% ont entre 30 et 39 ans
- 13,2% ont de 40 à 59 ans, et leurs caractéristiques sont de ne consommer que rarement ou occasionnellement, la plupart du temps une seule substance qui est le cannabis.

## 2.2. Consommation de tabac et d'alcool

Pour 4 patients ces consommations ne sont pas renseignées (N=341).

Tableau 15 : Consommation de tabac et d'alcool en fonction du sexe

	Hommes	femmes	total
tabac	16,4%	45,2%	61,6%
alcool	22,3%	54,3%	76,6%



Sur 341 personnes, tout sexe confondu, 210 (61,6%) fument et 261 (76,6%) consomment de l'alcool. Il y a 3 fois plus de fumeuses que de fumeurs et 2 fois plus de femmes qui consomment de l'alcool (rappelons ici que la population initiale est au  $\frac{3}{4}$  féminine).

a) Consommation d'alcool :

Pour les consommateurs d'alcool, nous avons étudié la fréquence de leur consommation en fonction du sexe.

Tableau 16 : Fréquence des consommations d'alcool en fonction du sexe

	Hommes	Femmes	Effectif	Pourcentage
Rarement (moins d'une fois par mois)	16	48	64	24,5 %
Occasionnellement (au moins une fois par mois)	33	98	131	50,2 %
Régulièrement (au moins une fois par semaine)	18	27	45	17,2 %
Quotidiennement	9	12	21	8,1 %
Total	76	185	261	100,0 %

Tout sexe confondu, on compte 23,5% de personnes qui ne boivent jamais d'alcool. 8,1% de personnes en boivent quotidiennement, parmi les 261 qui en consomment.

Dans la globalité pour chaque fréquence de consommation, il y a là encore, moins d'hommes que de femmes (rôle de « l'échantillonnage » initial). Pour les 2 premiers types de fréquence : « rarement-occasionnellement », on compte environ 3 fois plus de femmes que d'hommes. Pour « régulièrement » et « quotidiennement », les écarts entre H et F sont moins importants, on remarque que les hommes tendent à rejoindre les femmes dans la fréquence de leurs consommations. Les hommes ont plutôt tendance à boire de façon « régulière » ou « quotidienne ».

b) Consommation de tabac :

Pour les fumeurs nous nous sommes intéressés au nombre de cigarettes fumées quotidiennement :

Tableau 17 : Nombre de cigarettes fumées quotidiennement selon le sexe

	Hommes	Femmes	Effectif	Pourcentage
Moins de 10 cigarettes	16	59	75	35,7 %
10 à 20 cigarettes	15	51	66	31,4 %
Plus de 20 cigarettes	25	44	69	32,9 %
Total effectif	56	154	210	
Total pourcentage	16,4	45,2	61,6	100,0 %

Sans considérer le sexe, la répartition entre les petits, moyens et gros fumeurs est homogène.

Les femmes sont 3 fois plus nombreuses à fumer que les hommes, mais fument de plus petites quantités (moins de 10 cigarettes). Les hommes au contraire, consomment volontiers de grosses quantités (plus de 20 cigarettes).

### 3. Description de l'intoxication

#### 3.1. Produits utilisés dans l'intoxication

Pour 5 patients, les produits utilisés ne sont pas connus.

Parmi les vingt premiers produits utilisés, on en retrouve 16 qui peuvent être considérés comme psychotropes purs (appartenant à la famille pharmacothérapeutique « psychiatrie ») ; on retrouve aussi l'alcool, psychotrope également, et 3 molécules antalgiques ou myorelaxantes. La grande majorité, soit 15 d'entre eux, présentent un potentiel de dépendance.

Dans le détail, on trouve :

- 10 benzodiazépines à potentiel de dépendance,
  - 3 antidépresseurs,
  - 1 neuroleptique,
  - 2 antalgiques (dont 1 à potentiel de dépendance),
  - 3 anxiolytiques (dont 1 avec potentiel de dépendance)
- et l'alcool.

Le TOP 10 des médicaments est :

	Nom médicament	DCI
1	<b>LEXOMIL</b>	Bromazépam
2	<b>ALCOOL</b>	éthanol
3	<b>XANAX</b>	Alprazolam
4	<b>DEROXAT</b>	Paroxétine
5	<b>LYSANXIA</b>	Prazépam
6	<b>IMOVANE</b>	Zopiclone
7	<b>STILNOX</b>	Zolpidem
8	<b>TRANXENE</b>	Clorazépate dipotassique
9	<b>TERCIAN</b>	Cyamémazine
10	<b>TEMESTA</b>	Lorazépam

L'alcool est pris concomitamment avec des médicaments dans 57 intoxications, soit dans 16,5% des cas.

Un patient a utilisé des produits chimiques : eau de javel et ammoniacque, en association avec un médicament.

Parfois, seul l'alcool est utilisé mais il arrive de comptabiliser jusqu'à six médicaments pour l'intoxication.

La répartition du nombre de produits utilisés dans la population interrogée pour s'intoxiquer est la suivante :

340 patients ont utilisé au moins 1 produit (médicament ou alcool ou produit chimique),

201 patients ont utilisé 2 produits,

90 patients en ont utilisé 3,

30 patients en ont utilisé 4,

11 en ont utilisé 5 et seulement

2 patients ont pris 6 médicaments pour s'intoxiquer.

Pour les 340 patients, dont on connaît les médicaments utilisés, 684 produits ont été comptabilisés, certains en ayant ingéré plusieurs lors de l'intoxication.

Parmi ces 684 produits, 625 sont des médicaments, psychotropes ou non psychotropes.

Les 59 produits restants correspondent à de l'ammoniacque (1cas), de l'eau de javel (1cas) ainsi que de l'alcool (57citations) pour un total de 8, 6% des cas.

Les 625 médicaments ingérés (correspondant à 122 molécules) se répartissent comme suit :

Tableau 18 : Fréquence des produits utilisés dans l'intoxication par classes de produits et de médicaments.

Classe	Effectifs	Pourcentages
A= autres	90	13,1 %
AD= autres à potentiel de dépendance	37	5,4 %
P= psychiatrie	53	7,7 %
PD= psychiatrie à potentiel de dépendance	445	65,1 %
Alcool+amoniaque+ eau de javel	59	8,7 %
<b>Total</b>	<b>684</b>	<b>100%</b>

445 soit 65,1% sont des médicaments psychotropes à potentiel de dépendance, englobant

- des benzodiazépines et apparentées
- des antidépresseurs (SURVECTOR®, STABLON®)
- et d'autres anxiolytiques non benzodiazépines (MEPRONIZINE®, EQUANIL®, ATARAX®, DONORMYL®)

37 soit 5,4% sont des médicaments autres que psychotropes mais avec un potentiel de dépendance : ils correspondent à :

- MYOLASTAN®, PANOS®, RIVOTRIL®, DIANTALVIC®, DOLIPRANE®, EFFERALGAN CODEINE®, CLARADOL®, PROPOFAN®, TOPALGIC®, SKENAN®, ARTANE®, LEPTICUR®, NEOCODION® ;

90 soit 13,1% sont des médicaments non psychotropes, baptisés « autres » qui sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antihypertenseurs, des antibiotiques, des médicaments à visée pneumologique, digestive, gynécologique, cardiovasculaire, des vitamines, des anti-diabétiques, des antalgiques simples (PARACETAMOL® et DAFALGAN®, ASPIRINE®), des corticoïdes, des myorelaxants (MIOREL®).

53 soit 7,7% sont des médicaments considérés à visée psychiatrique (famille du Vidal) la plupart des neuroleptiques, certains anxiolytiques (STRESAM®, COVATINE®, BUSPAR®), des antiépileptiques (TEGRETOL®), mais aussi des

spécialités comme EUPHYTOSE®, TRANQUITAL®, SPASMINE®, AOTAL® (sevrage alcoolique).

### 3.2. Avec quel traitement s'intoxique le patient ?

68,4% de la population (soit 236 personnes/345) s'intoxique avec **son propre traitement**.

80,6% de la population (soit 278 patients) font le « choix » d'ingérer au moins une benzodiazépine dans un but suicidaire.

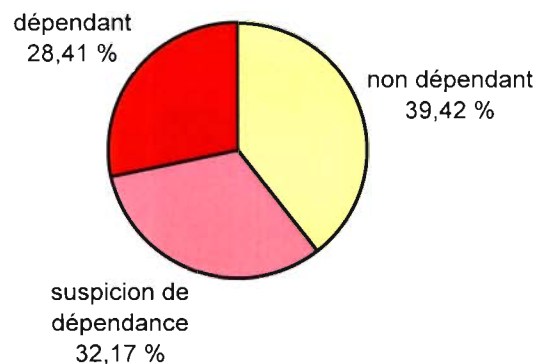
## 4. Description de la dépendance

### 4.1. Dépendance dans la population de l'étude

Si l'on considère les 3 niveaux de dépendance : « non dépendant », « suspicion de dépendance » et « dépendant », la population se répartit respectivement en 40%, 32% et 28%.

Près d'1/3 de la population est donc considérée dépendante.

Figure 6 : **Dépendance dans la population**  
N = 345



Relation dépendance et antécédents psychiatriques : existe-t-il une relation ?

Les antécédents psychiatriques ne sont pas renseignés pour 1 patient.

Tableau 19 : **Dépendance** et antécédents psychiatriques

	Antécédents psychiatriques	Pas d'antécédents psychiatriques	Total
Non dépendant	44,1	55,9	100%
Suspicion de dépendance	80,9	19,1	100%
Dépendant	78,6	21,4	100%
Effectif et KHI2	n = 226 p < 0,0001	n' = 118 p < 0,0001	N = 344

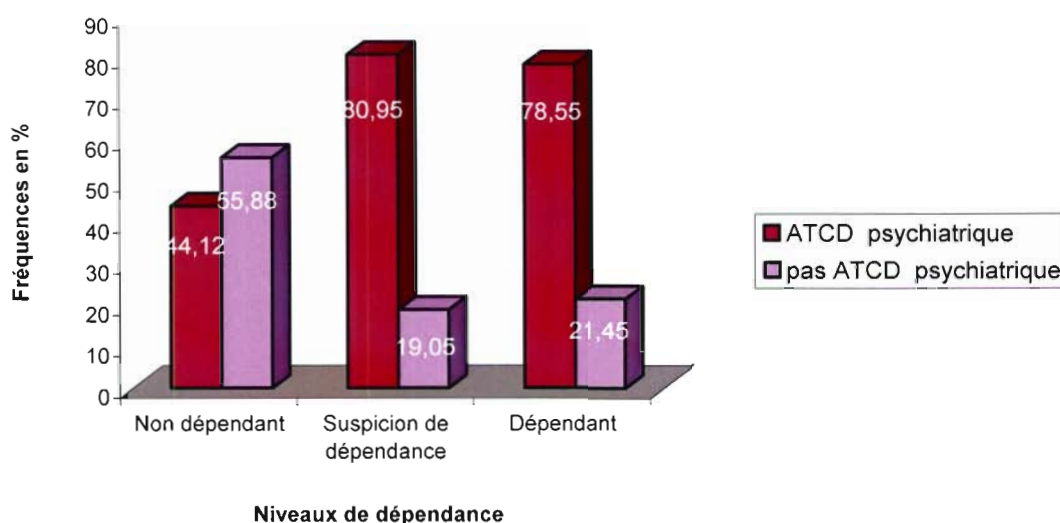
Parmi les dépendants, 3/4 présentent des antécédents psychiatriques ; chez les sujets dont la dépendance est suspecte, un peu + de 3/4 présentent des antécédents psychiatriques et parmi les non dépendants, il existe quasiment autant de patients « avec » et « sans » antécédent psychiatrique.

La caractéristique « avoir des antécédents psychiatriques » a une fréquence prédominante chez les « suspects de dépendance » et les « dépendants ».

Selon la valeur seuil de p (p= 0, 001), le test du KHI2 est significatif. Les patients présentant ces 2 niveaux de dépendance (suspicion de dépendance et dépendants) ont, de façon significative, plus d'antécédents psychiatriques que les patients non dépendants.

Il existe donc un lien entre les notions d'« antécédents psychiatriques » et de « dépendance » (ici aux médicaments).

Figure 7 : **Relation dépendance et antécédents psychiatriques**  
N= 344



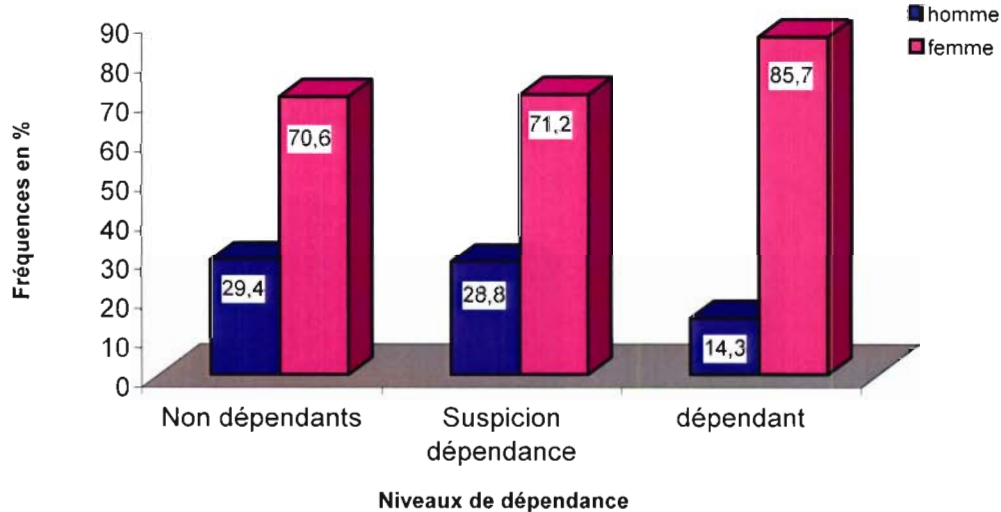
## Relation entre la dépendance et le sexe ?

La répartition est la suivante :

Tableau 20 : Dépendance et sexe

	Homme	Femme	Total
Non dépendant	29,4	70,6	100%
Suspicion de dépendance	28,8	71,2	100%
Dépendant	14,3	85,7	100%

Figure 8 : Dépendance et sexe  
N = 345



Globalement les femmes apparaissent plus dépendantes, mais elles sont aussi 3 fois plus nombreuses.

Parmi les non dépendants : il y a plus de 2,5 fois plus de femmes que d'hommes ;

Parmi les suspects de dépendance : le constat est identique ;

Parmi les dépendants : il y a 6 fois plus de femmes que d'hommes ;

Le test de KHI2 est significatif à la valeur seuil de  $p = 0,0158$ . Il existe une relation entre le degré de dépendance et le sexe. La femme peut donc présenter une dépendance aux médicaments plus fréquemment que l'homme.

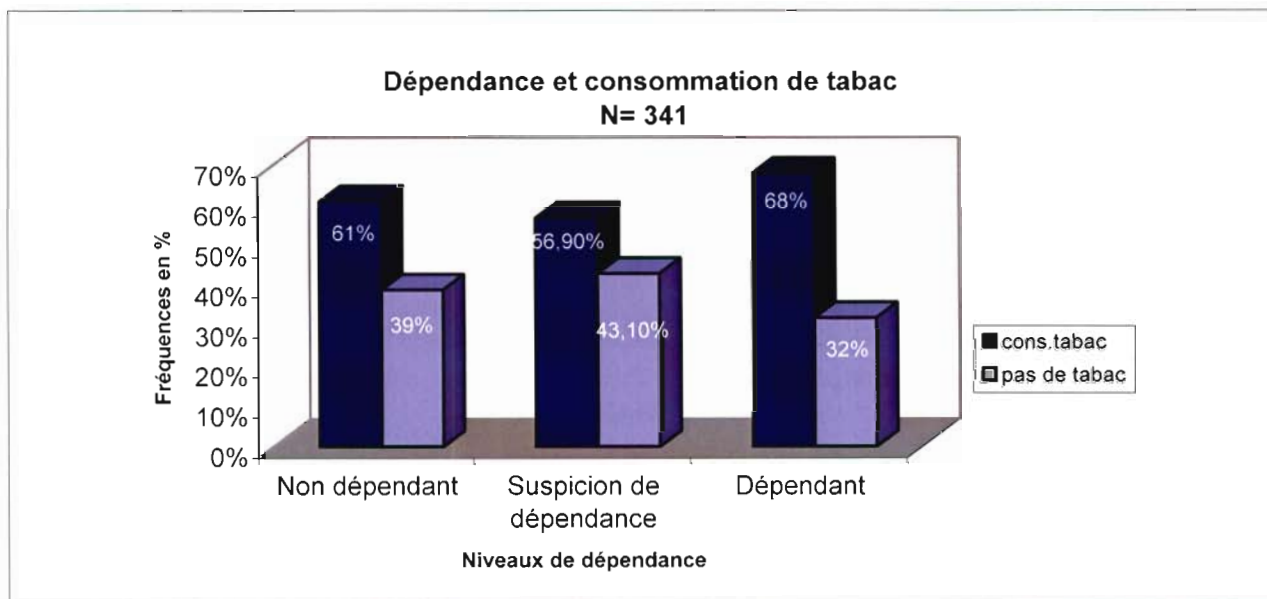
## 4.2. Dépendance et consommations.

Existe-t-il un lien entre consommation de tabac et dépendance ?

Tableau 21 : Dépendance et consommation de tabac

	Consommation de tabac	Pas de consommation de tabac	Total
<b>Non dépendant</b>	61%	39%	100%
Suspicion de dépendance	56,9%	43,1%	100%
Dépendant	68%	32%	100%
N = 341 et p = 0,1222			

Figure 9 : Dépendance et consommation de tabac  
N= 341



Que le sujet soit dépendant ou non, les pourcentages de consommateurs de tabac ne diffèrent pas.

Par contre il existe un écart plus important entre fumeurs et non fumeurs chez les dépendants comparé aux 2 autres sous populations.

Le test de KHI2 étant non significatif au seuil de  $p = 0,12$  il n'y a pas de lien entre la consommation de tabac et la dépendance.

Ceci concorderait avec la méthode de cotation de la dépendance à travers notre interrogatoire, c'est-à-dire que la cotation ne serait en aucun cas, liée à la dépendance



au tabac. Ainsi, la dépendance mesurée par le CIM10, n'est estimée qu'envers les médicaments.

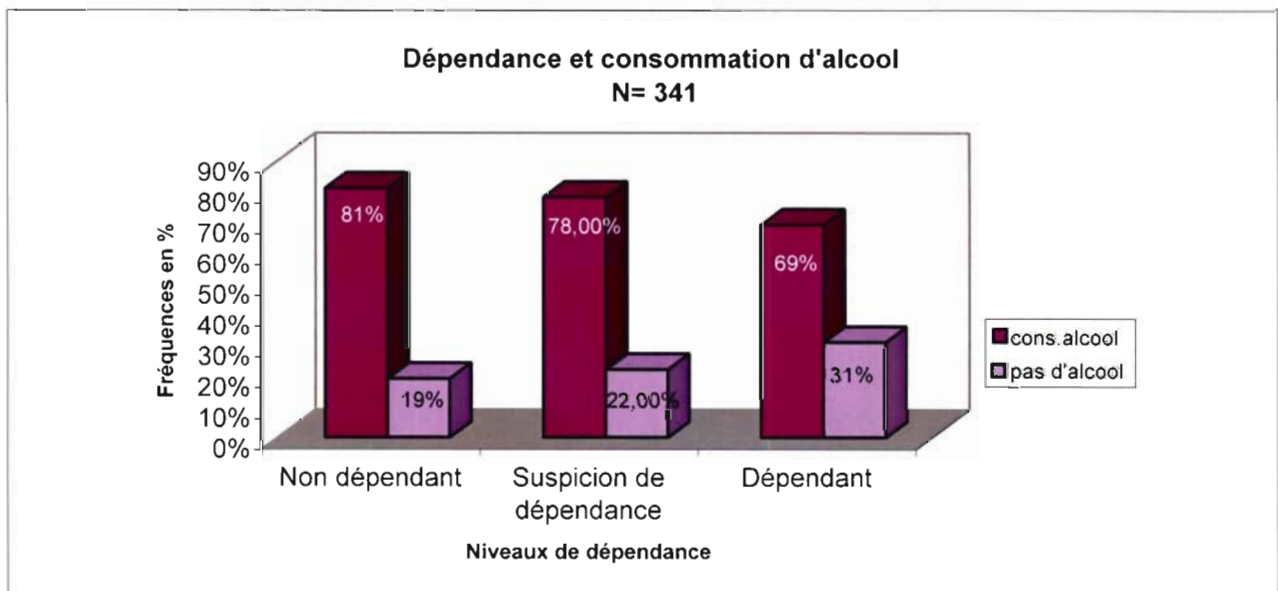
Existe-t-il un lien entre la consommation d'alcool, sa fréquence, et la dépendance ?

Les données sont les suivantes :

Tableau 22 : Dépendance et consommation d'alcool

	Consommateur d'alcool	Non consommateur d'alcool	Total
<b>Non dépendant</b>	81%	19%	100%
<b>Suspicion de dépendance</b>	78%	22%	100%
<b>Dépendant</b>	69,1%	30,9%	100%
N= 341 et p=0,245			

Figure 10 : Dépendance et consommation d'alcool  
N= 341



Les patients dépendants consommeraient moins d'alcool que 2 autres sous populations ; de plus, l'écart entre consommateurs et non consommateurs est moins prononcé. Il semble évident qu'il n'y ait aucune relation entre la consommation d'alcool et la dépendance que nous avons mesurée ici.

De plus, la valeur de p ( $p=0,245$ ), rendant le test du KHI2 non significatif, nous confirmons qu'il n'existe pas de lien entre consommation d'alcool et dépendance dans notre étude.

Ceci permet également d'affirmer que dans le questionnaire, la dépendance mesurée par le CIM10, n'inclut pas l'item « consommation d'alcool ». La dépendance n'est estimée qu'envers les médicaments.

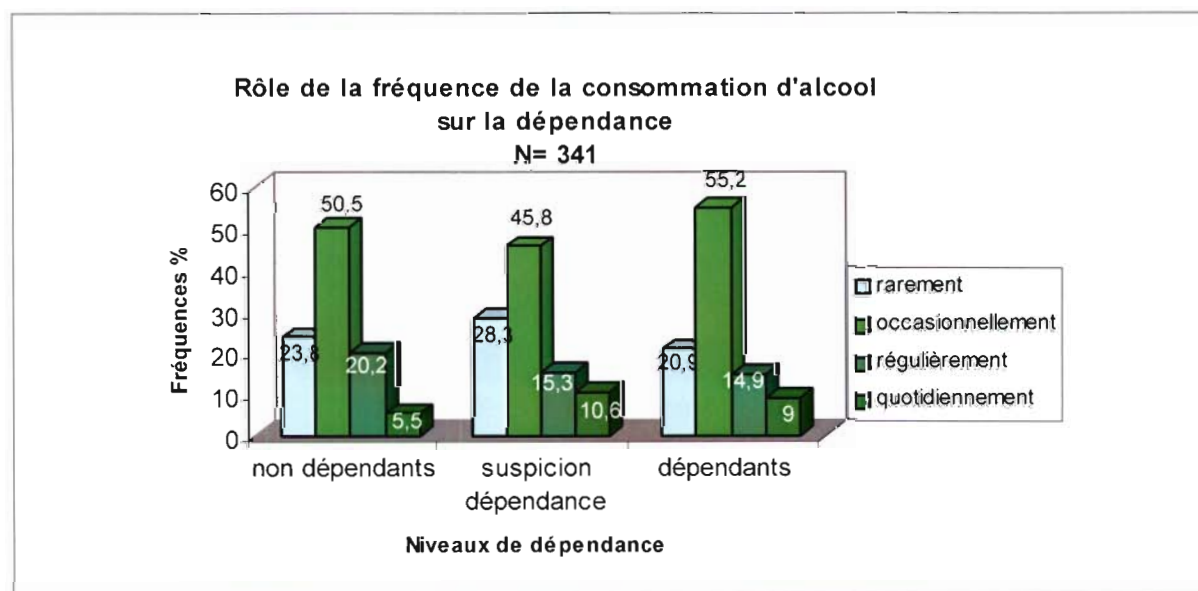
De façon plus précise, nous avons cherché à savoir si la fréquence de consommation de l'alcool influe sur l'apparition d'une dépendance.

Les données sont, par type de fréquence :

Tableau 23 : Dépendance et fréquence de la consommation d'alcool

	Rarement	Occasionnellement	Régulièrement	Quotidiennement	Total
Non dépendant	23,8	50,5	20,2	5,5	100%
Suspicion de dépendance	28,3	45,8	15,3	10,6	100%
Dépendant	20,9	55,2	14,9	9	100%
N= 341 et p=0,245					

Figure 11 : Rôle de la fréquence de la consommation d'alcool sur la dépendance  
N = 341



Il apparaît clairement que les fréquences de consommations d'alcool sont similaires dans les 3 sous populations ; il n'y a que la fréquence « quotidiennement » qui soit légèrement plus importante chez les sous populations « suspicion de dépendance » et « dépendant », mais la différence n'est pas significative (p= 0,245 et test du KHI2 non significatif).

Ces résultats, plus détaillés, confirment qu'il n'y a pas de lien entre fréquence de consommation d'alcool et dépendance.

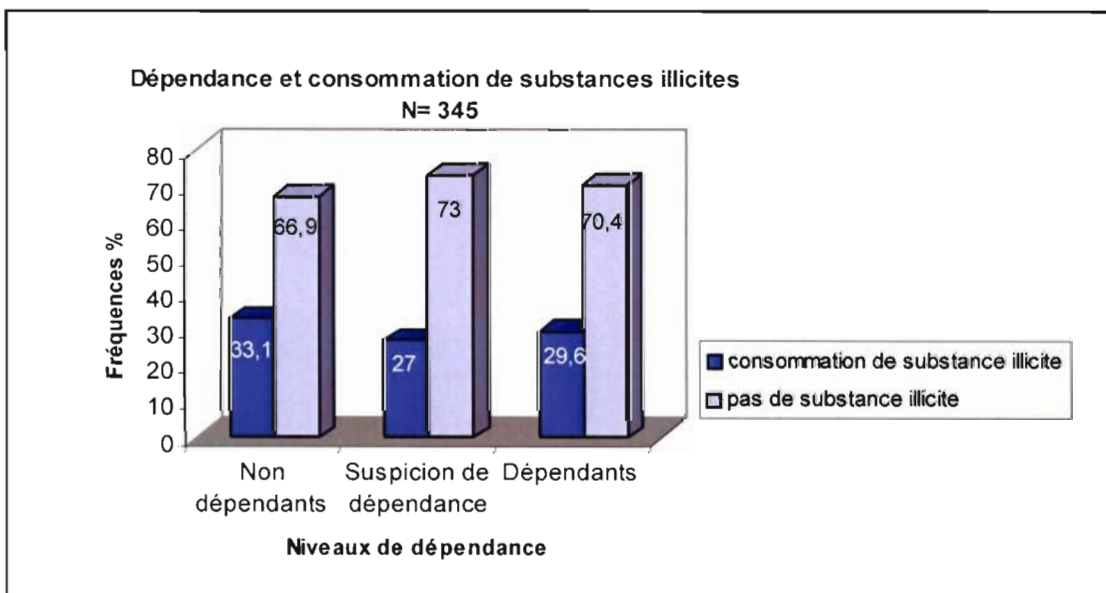
Existe-t-il un lien entre consommation de substances illicites, la fréquence de cette consommation et la dépendance ?

La répartition des consommateurs ou non de substances illicites dans les trois groupes est la suivante :

Tableau 24 : **Dépendance et consommation de substances illicites**

	Consommateur de substances illicites	Non consommateur de substances illicites	Total
Non dépendant	33,1%	66,9%	100%
Suspicion de dépendance	27%	73%	100%
Dépendant	29,6%	70,4%	100%
N= 345 et p= 0,366			

Figure 12 : **Dépendance et consommation de substances illicites**  
N = 345



Parmi les 30% de patients dépendants de cette population (N=345), environ 30% consomment des substances illicites, et parmi les non dépendants et les patients chez qui on suspecte une dépendance, les chiffres sont équivalents.

Les non dépendants consomment même plus de substances illicites.

La valeur du  $p = 0,366 (>0,05)$  confirme nos suggestions « visuelles » annonçant un test du KHI2 non significatif.

Ainsi, il n'y a pas de relation statistiquement significative entre consommation de substances illicites et dépendance.

Cela confirme également que la dépendance est en relation avec la consommation de psychotropes et non avec la consommation de substances illicites.

En effet, ceci permet d'affirmer que dans le questionnaire, la dépendance mesurée par le CIM10, n'inclut pas l'item « consommation de substances illicites ».

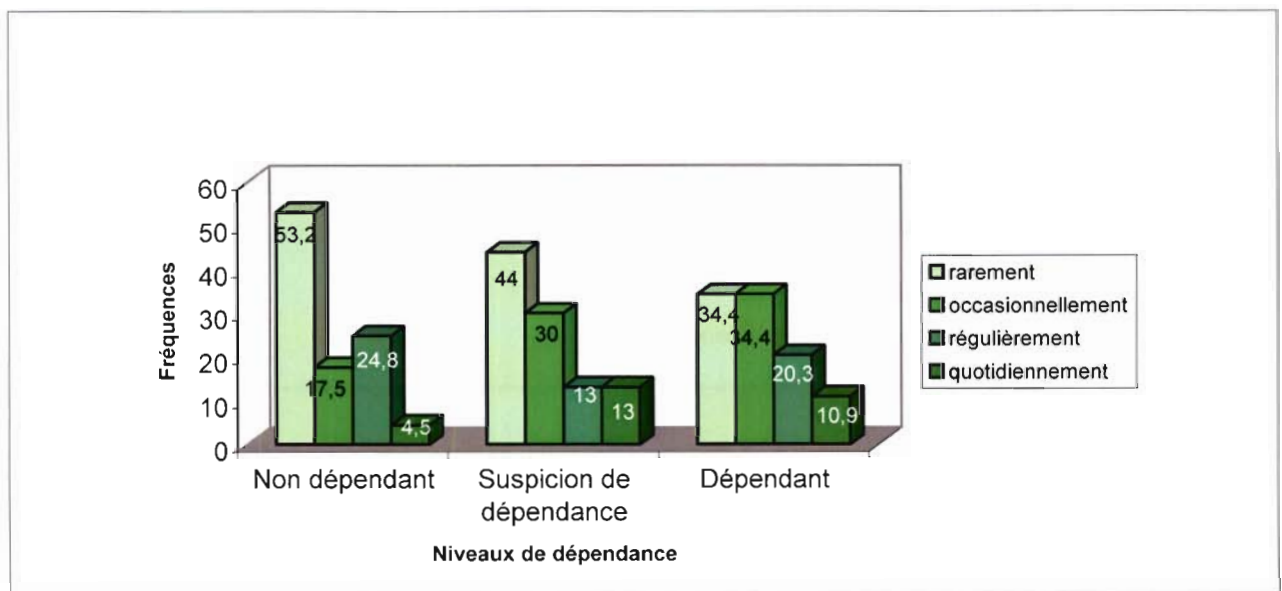
La dépendance n'est donc estimée qu'envers les médicaments.

De façon plus détaillée, nous avons étudié la répartition des fréquences de consommation des substances illicites dans les 3 sous populations:

Tableau 25 : Dépendance et consommation de substances illicites

	Rarement	Occasionnellement	Régulièrement	Quotidiennement	Total
Non dépendant	53,2	17,5	24,8	4,5	100%
Suspicion de dépendance	44	30	13	13	100%
Dépendant	34,4	34,4	20,3	10,9	100%
N = 345 et $p = 0,6849$					

Figure 13 : Dépendance et fréquence de consommation de substances illicites  
N = 345



Les dépendants font un usage « rare » de façon moins fréquente que les 2 autres sous populations, ce qui est normal.

La fréquence « occasionnellement » augmente avec le niveau de dépendance, ce qui est logique également.

La fréquence « régulièrement » est « intrigante », plus élevée chez les non dépendants que chez les dépendants.

Quand à la dernière fréquence, « quotidiennement », elle surprend car plus élevée chez les suspects de dépendance que chez les dépendants.

Au premier abord, il ne semble pas y avoir de relation entre la dépendance et la fréquence de consommation de substances illicites : les données statistiques le confirment avec  $p= 0,6849$  et un test du KHI2 non significatif.

#### Mode d'obtention des médicaments et dépendance : existe-il une relation ?

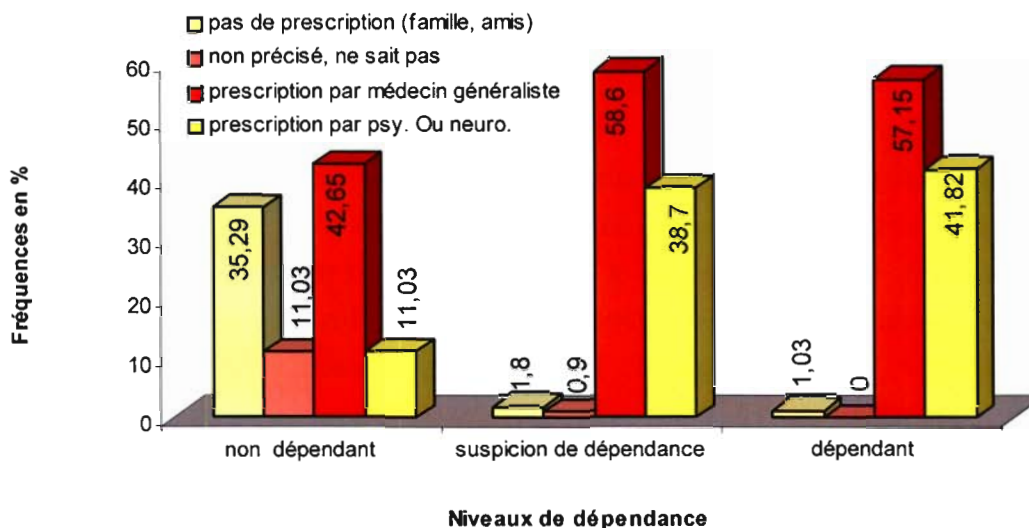
Les différents modes d'obtention des médicaments sont rapportés dans le tableau ci dessous :

Tableau 26 : Dépendance et mode d'obtention des médicaments

	Non dépendant (39,42%)	Suspicion de dépendance (32,17%)	Dépendant (28,41%)
Pas de prescription (famille, amis)	35,3	1,8	1,03
Non précisé ou ne sait pas	11	0,9	0
Prescription par médecin traitant	42,7	58,6	57,1
Prescription par psy. ou neuro.	11	38,7	41,9
<b>Total</b>	100%	100%	100%

N= 345 et  $p < 0,0001$

Figure 14 : Dépendance et mode d'obtention des médicaments  
N= 345



Parmi les dépendants (près de 30% de la population étudiée), il est évident que très peu (0% + 1,03%) prennent des médicaments non prescrits :

- plus de la moitié d'entre eux (57,15%) obtiennent les médicaments auprès d'un médecin généraliste ;
- un peu moins de la moitié les obtiennent chez un spécialiste (psychiatre ou neurologue).

Parmi les non dépendants (environ 40% de la population étudiée) :

- plus de 45% n'ont pas de prescription médicale,
- environ 43% les obtiennent auprès d'un médecin traitant,
- et 11% les obtiennent chez un spécialiste.

Les patients pour lesquels on suspecte une dépendance, témoignent d'un comportement de « recherche du médicament » identique à celui des dépendants : 97,30% se les procurent auprès d'un médecin (versus 98,97% chez les dépendants).

Donc ces 2 sous populations se procurent les médicaments auprès des médecins, ils les recherchent et les connaissent bien !!!

Le test du KHI2 est significatif au seuil de 0,0001 ; il existe une relation significative entre la dépendance (et ses niveaux) et la façon de se procurer les médicaments.

#### Relation dépendance et nombre de benzodiazépines consommées et arrêtées.

La consommation des benzodiazépines (arrêtées) est ainsi répartie dans les 3 sous-populations.

Tableau 27 : Dépendance et benzodiazépines arrêtées.

	En fréquence (effectifs)					En pourcentages				
	0BZD	1BZD	2BZD	3BZD		0BZD	1BZD	2BZD	3BZD	
Non dépendant	59	13	3	1	76	20,8	4,6	1,0	0,3	26,8
Suspicion de dépendance	89	18	3	0	110	31,5	6,4	1,1	0	38,9
Dépendant	78	15	4	0	97	27,6	5,3	1,41	0	34,3
Total	226	46	10	1	283	79,9	16,3	3,5	0,3	100%
Nb pers.consommant BZD , arrêtée		46	10	1	57					

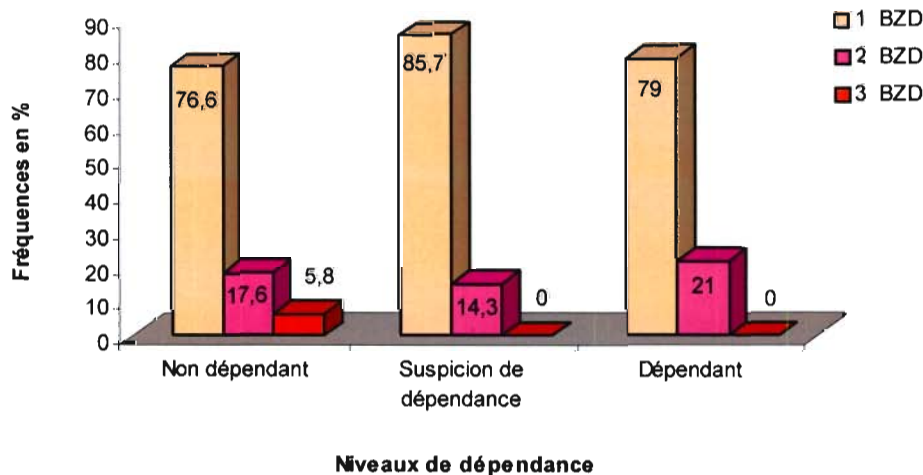
N= 283 et p=0 ,7838

283 personnes consomment des médicaments psychotropes ;  
 Parmi ces 283 personnes soit 82% de la population totale, environ 27% ne sont pas dépendantes, 39% présentent une suspicion de dépendance et 34% sont dépendantes.  
 57 personnes ont consommé par le passé, une ou plusieurs benzodiazépines, soit 16,52% de la population totale.  
 La variable « consommation de benzodiazépine **arrêtée** » est distribuée de la sorte :

Tableau 28 : Dépendance et benzodiazépines arrêtées

	1 BZD	2 BZD	3 BZD	
Non dépendant	76,6	17,6	5,8	100%
Suspicion de dépendance	85,7	14,3	0	100%
Dépendant	79	21	0	100%

Figure 15 : Relation dépendance et nombre de benzodiazépines consommées ET arrêtées  
 N = 57



D'après ce graphique, quel que soit le niveau de dépendance et quelque soit le nombre de benzodiazépines consommées, elles **ont été** consommées dans des proportions semblables ; on ne constate pas de différence significative ( $p=0,78$  et KHI2 non significatif).

Le nombre de benzodiazépines consommées et **arrêtées** n'influencerait pas la dépendance.

### Relation dépendance et nombre de benzodiazépines consommées en cours.

Tableau 29 : **Dépendance et consommation de benzodiazépines en cours.**

	En fréquence(effectifs)					En pourcentages				
	0BZD	1BZD	2BZD	3BZD		0BZD	1BZD	2BZD	3BZD	
<b>Non dépendant</b>	27	40	9	0	76	9,55	14,13	3,18	0	26,86
<b>Suspicion de dépendance</b>	21	64	23	2	110	7,42	22,61	8,13	0,71	38,87
<b>Dépendant</b>	12	49	34	2	97	4,24	17,31	12,01	0,71	34,27
<b>Total</b>	60	153	66	4	<b>283</b>	21,2	54,06	23,32	1,42	<b>100%</b>
Nb de pers. consommant BZD ,en cours		153	66	4	223					
N=223 et $p= 0,0006$										

283 personnes consomment des médicaments psychotropes, mais elles ne sont que 223 (153+66+4) à consommer 1 ou plusieurs benzodiazépines, **en cours** lors de l'interrogatoire(64,6% de la population totale et aussi 78,8% de la population qui consomme des médicaments psychotropes).

La répartition du nombre de benzodiazépines consommées est la suivante :

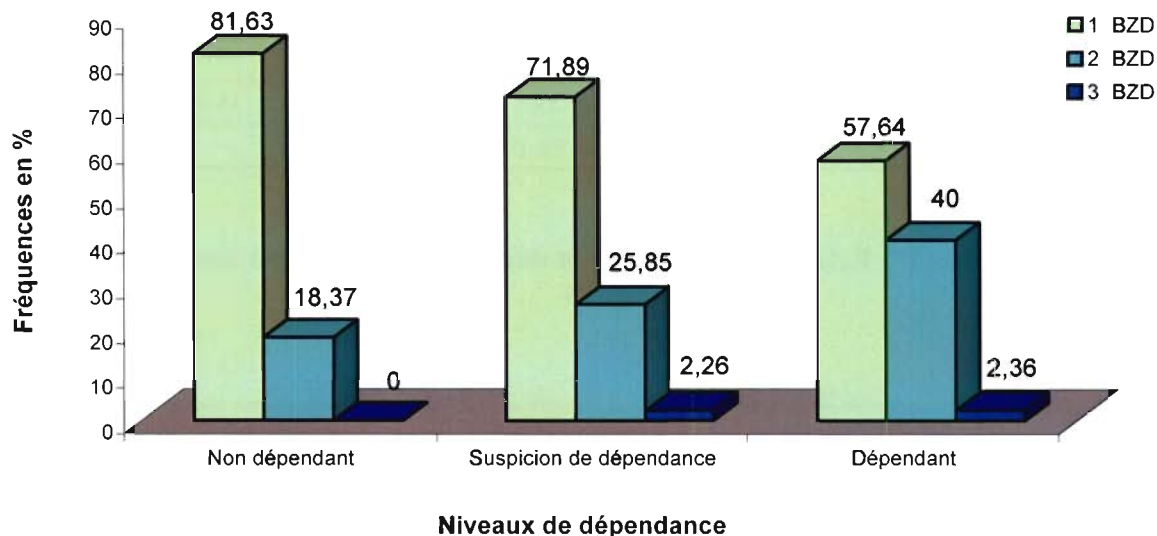
Tableau 30 : **Dépendance et nombre de benzodiazépines en cours**

	1 BZD	2 BZD	3 BZD	
<b>Non dépendant</b>	81,6	18,4	0	100%
<b>Suspicion de dépendance</b>	71,9	25,9	2,2	100%
<b>Dépendant</b>	57,6	40,0	2,4	100%
<b>Total</b>	68,6	30,0	1,4	100%

Au sein des 223 consommateurs de benzodiazépines en cours : 68,6% n'en consomment qu'1, 30% en consomment 2 et 1,4% en consomment 3.



Figure 16 : Relation dépendance et nombre de BZD consommées ET en cours.  
N= 223



Il apparaît, à la simple vue de ce graphique, une relation entre le nombre de benzodiazépines consommées en cours et le niveau de dépendance. Plus le niveau de dépendance augmente, plus le nombre de benzodiazépines consommées est important (un report du nombre de consommateurs d'1 benzodiazépines semble s'effectuer vers le nombre de consommateurs de 2 benzodiazépines au fur et à mesure que le degré de dépendance s'amplifie). Très peu consomment 3 benzodiazépines, aucun chez les non dépendants.

Selon la valeur seuil de  $p(p=0,0006)$ , le test du XHI2 est significatif ; les différences observées selon le niveau de dépendance sont ainsi statistiquement validées.

Il existe une relation entre le niveau de la dépendance et le nombre de benzodiazépines consommées **en cours**.

#### Existe-t-il une corrélation entre la demi-vie de la BZD et la dépendance ?

Lorsqu'un patient consomme 2 ou 3 benzodiazépines, il n'a été considéré qu'une seule demi-vie sur les 2 ou 3 : la plus courte.

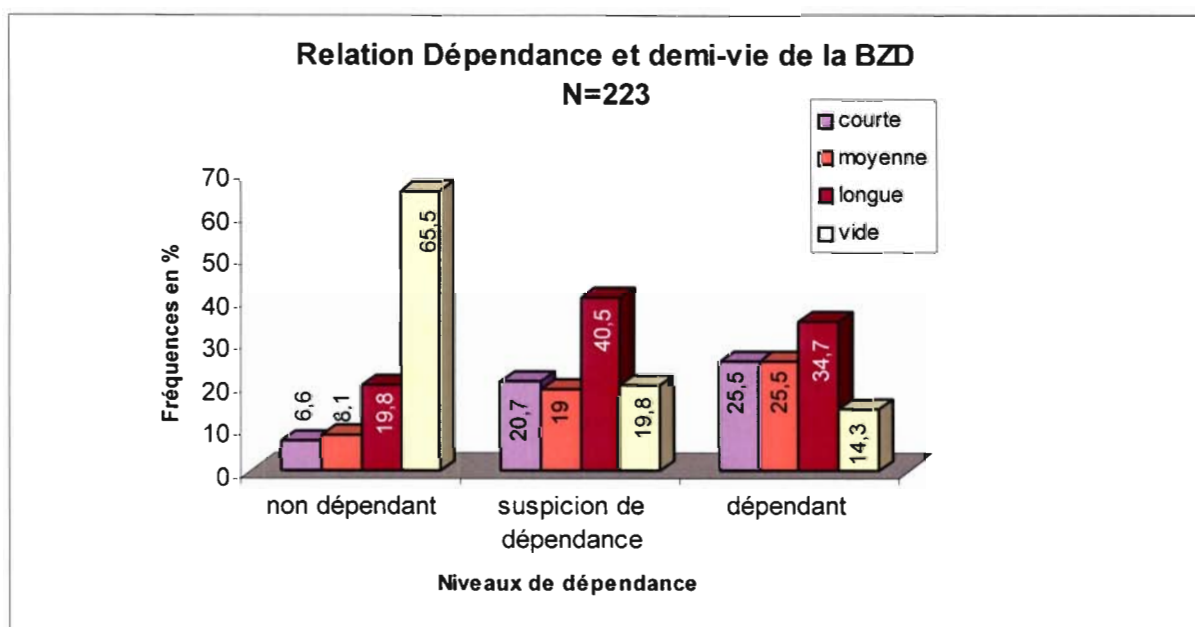
223 personnes consomment des benzodiazépines, nous disposerons de 223 demi-vies.

La répartition des différents types de benzodiazépines (selon leur  $\frac{1}{2}$  vie) dans les groupes en fonction de leur degré de dépendance est ici rapportée :

Tableau 31 : Dépendance et demi-vie de la benzodiazépine en cours

	½ vie courte	½ vie moyenne	½ vie longue	vides	
<b>Non dépendant</b>	6,6	8,1	19,8	65,5	100%
<b>Suspicion de dépendance</b>	20,7	19	40,5	19,8	100%
<b>Dépendant</b>	25,5	25,5	34,7	14,3	100%
N=223 et p=0,0217					

Figure 17 : Relation dépendance et demi-vie de la benzodiazépine en cours  
N= 223



Le test du KHI2 est significatif au seuil de  $p=0,0217$  ; il existe, dans notre étude, un lien significatif entre la ½ vie courte de la benzodiazépine consommée et la dépendance engendrée.

L'item « vide » de la légende correspond à l'ensemble des demi-vies non explorées (du fait de la sélection d'une seule demi-vie par personne).

A mesure que le niveau de dépendance augmente, l'ensemble des demi-vies augmente (car le sujet consomme plus de benzodiazépines) : la progression est du triple pour les demi-vies courtes, identique pour les demi-vies moyennes mais à peine du double pour les demi-vies longues.

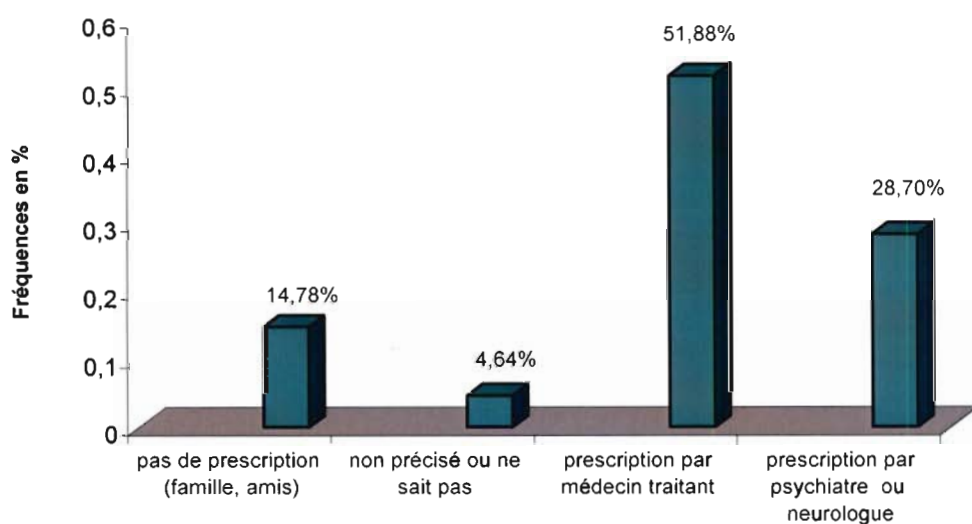
## 5. Description de la prescription

Les items du questionnaire à propos de la prescription des médicaments concernent les médicaments du traitement et non pas les médicaments ingérés lors de l'IMV. Ils nous permettent d'obtenir les renseignements suivants.

### 5.1. Mode d'obtention du traitement

Les données obtenues sont les suivantes:

Figure 18 : **Mode d'obtention des médicaments**  
N = 345



Sur 345 patients, près de 20% des patients interrogés prennent des médicaments non prescrits dont 15% proviennent de la pharmacie familiale ou d'amis (les autres « ne savent plus », ou cela n'est pas précisé).

Pour 52%, il s'agit de médicaments qui ont été prescrits par un médecin généraliste.

Dans 30% des cas, les médicaments sont prescrits par un spécialiste, psychiatre ou neurologue.

### 5.2. Consommation de médicaments psychotropes

283 patients reçoivent ou ont reçu ce type de médicaments, soit 82% de la population interrogée et 62 patients (18%) ayant attenté à leurs jours par prise médicamenteuse ne prennent aucun traitement.

a) *Fréquence d'utilisation dans la population*

On constate que :

- 18% des patients ne prennent aucun médicament psychotrope
- 23% des patients ne prennent qu'un seul médicament psychotrope
- 25,5% des patients prennent 2 médicaments psychotropes
- 18,8% des patients prennent 3 médicaments psychotropes
- 7,5% des patients prennent 4 médicaments psychotropes
- 2,9% des patients prennent 5 médicaments psychotropes
- et 4,3% des patients prennent 6 médicaments psychotropes.

Classification des médicaments

Nous avons répertorié et classé les spécialités prises par les patients. Le détail se trouve ci-dessous :

Codes médicaments		
<b>ASPD</b> Autres sans Potentiel de dépendance	NL	Neuroleptique
	HY	Hypnotique sans potentiel de dépendance DONORMYL®, THERALENE®
	S	Sédatif TRANQUITAL®, VAGOSTABYL®
	AT	Antidépresseur sauf STABLON®
	NT	Normothymique DEPAKOTE®, DEPAMIDE®, TEGRETOL®, THERALITE®
	ED	Etat de dépendance sans potentiel de dépendance AOTAL®
	AX	Anxiolytique sans potentiel de dépendance ATARAX®, BUSPAR®, COVATINE®, STRESAM®
<b>APD</b> Autres avec Potentiel de Dépendance	1 AT	STABLON®
	AXM	Anxiolytique méprobamate EQUANIL®
	HYM	Hypnotique méprobamate MEPRONIZINE®
	EDD	Etat de dépendance avec potentiel de dépendance MORPHINE®
	AEDD	Autre état de dépendance avec potentiel de dépendance SUBUTEX®
<b>BZD à PD</b> Benzodiazépines à Potentiel de dépendance	AXB	Anxiolytique benzodiazépine
	HYB	Hypnotique benzodiazépine
	AB	Autres benzodiazépines RIVOTRIL®, PANOS®, MYOLASTAN®
3 classes	14 sous classes	

Au total ce sont 694 prescriptions et 64 molécules différentes qui ont été identifiées (certains patients recevant plusieurs médicaments).

Tableau 32 : Fréquence d'utilisation des classes médicamenteuses

classe	sous-classe	types	nb prescrip.	nb molécules	Fréquence de prescription Sous classe	Fréquence de prescription classe
				nb prescrip.		
ASPD Autres sans Potentiel de Dépendance	NL Neuroleptique	10 types	47	37 molécules	6,77%	42,5%
	HY Hypnotique sans potentiel de dépendance	2 types	5		0,72%	
	S Sédatif	2 types	2		0,29%	
	AT Antidépresseur	14 types	208	295	29,97%	
	NT Normothymique	4 types	7		1,01%	
	ED Etat de dépendance sans potentiel de dépendance	1 type	4		0,58%	
	AX Anxiolytique sans potentiel de dépendance	4 types	22		3,17%	
APD Autres avec potentiel de dépendance	1 AT Antidépresseur Stablon	1 type	5	5 molécules	0,72%	3%
	AXM Anxiolytique méprobamate	1 type	3		0,43%	
	HYM Hypnotique méprobamate	1 type	10		1,44%	
	EDD Etat de dépendance avec potentiel de dépendance	1 type	2	21	0,29%	
	AEDD Autre état de dépendance avec potentiel de dépendance	1 type	1		0,14%	
BZD à PD Benzodiazépines à potentiel de dépendance	AXB Anxiolytique benzodiazépine	11 types	264	21 molécules	38,04%	54,5%
	HYB Hypnotique benzodiazépine	8 types	102		14,70%	
	AB Autre benzodiazépine	3 types	12	378	1,73%	
3	14	63 types	694	694	100%	100%

Les fréquences de « prescription » correspondent au recensement de la totalité des médicaments des patients, qu'ils soient anciens et arrêtés ou actuels et en cours... parfois comptabilisés 2 fois pour le même patient (en mode arrêté et mode en cours)...

Figure 19 : Fréquence de prescription et de consommation  
des différentes classes de psychotropes  
N=694 prescriptions

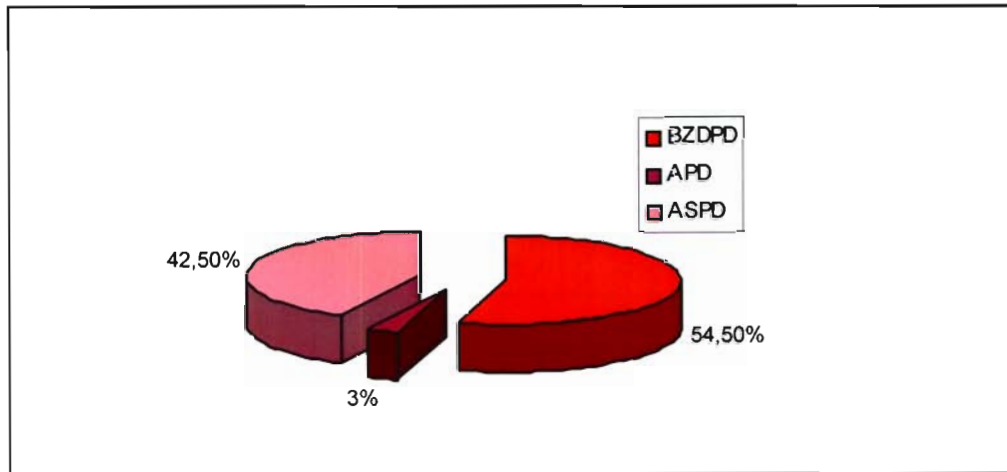


Tableau 33 : Fréquences de consommation  
des différentes classes de médicaments psychotropes

	Benzodiazépines	Autres avec potentiel de dépendance	Autres sans potentiel de dépendance
Fréquence de consommation parmi les utilisateurs de psychotropes N = 283	98,6%	1,1%	67,8%

**Remarque :**

- le total des consommations est à 167,5%, il dépasse donc 100%.

**En effet,**

- sur 283 consommateurs de psychotropes, 98,6% utilisent des benzodiazépines qui recrutent des benzodiazépines consommées au moment de l'enquête, des benzodiazépines arrêtées et parfois plusieurs benzodiazépines à la fois pour un même patient.
- Sur 283 consommateurs, 1,1% utilisent des APD.
- Sur 283 consommateurs, 67,8% utilisent des ASPD ; gardons à l'esprit les associations fréquemment rencontrées chez un même patient.

## **Commentaires concernant ces consommations.**

### Pour les benzodiazépines à potentiel de dépendance (BZD PD) :

La classe BZDPD prédomine, regroupant 21 types de molécules et 378 prescriptions (un peu plus de la moitié des prescriptions). Elles sont consommées par 279 personnes, soit 80,9% de la population générale, et sont ainsi réparties :

- 264 prescriptions d'anxiolytiques AXB (11 types de molécules)
- et/ou - 102 prescriptions d'hypnotiques HYB (8 types de molécules)
- et/ou - 12 prescriptions d'autres benzodiazépines AB  
(3 types : MYOLASTAN®, PANOS® et RIVOTRIL®).

Certains utilisent donc plusieurs benzodiazépines (parfois la même molécule, est prescrite sur le mode « arrêté » puis sur le mode « en cours »).

Dans cette classe, on compte 2,5 fois plus d'anxiolytiques que d'hypnotiques.

Les Autres Benzodiazépines (AB), sous classe des BZD, correspondent à 12 prescriptions pour 11 patients qui en consomment (0,32% de la pop globale) ; l'un de ces patients prend 2 benzodiazépines appartenant à la classe AB.

### Pour les autres psychotropes à potentiel de dépendance (APD) :

Cette classe regroupe 5 types de molécules et 21 prescriptions et correspond à 3% des prescriptions.

20 personnes se partagent ces 21 prescriptions :

- 5 personnes pour 5 prescriptions de STABLON
- 3 personnes pour 3 prescriptions d'EQUANIL
- 10 personnes pour 10 prescriptions de MEPRONIZINE
- 1 personnes pour 1 prescription de MORPHINE
- 2 personnes pour 2 prescriptions de SUBUTEX
- 1 personne prend à la fois EQUANIL et SUBUTEX

### Pour les autres sans potentiel de dépendance(ASPD) :

Dans cette classe, ce sont les antidépresseurs (AT) et les neuroleptiques (NL) qui arrivent en tête des prescriptions. L'ensemble de ces médicaments est composé de 7 sous classes.

Environ 55,65 % des patients (N= 345, soit 192 personnes) en consomment ; ils se partagent 295 prescriptions, ce qui est possible compte tenu du fait que certains ont de 2 à 3 médicaments de cette classe dans leur traitement...

b) TOP 10...20...30 des traitements :

Sur les 30 molécules les plus fréquemment utilisées,

- 18 présentent un potentiel de dépendance : 15 sont des benzodiazépines (8 anxiolytiques , 6 hypnotiques et 1 autre BZD=RIVORIL) et les 3 autres sont l'ATARAX, la MEPRONIZINE et le STRESAM ;
- le reste correspond à 12 médicaments de la classe « Autres sans potentiel de dépendance » (9 antidépresseurs et 3 neuroleptiques ) ;

Le TOP 10 :

- 1= LEXOMIL, 86 prescriptions soit 12,39% (de l'ensemble des 694 prescriptions)
- 2= DEROXAT, 73 prescriptions soit 10,52% « «
- 3= XANAX, 68 prescriptions soit 9,8%
- 4= PROZAC, 46 prescriptions soit 6,63%
- 5et 6= STILNOX(5,48%) et IMOVANE (5,33%)
- 7= EFFEXOR, 4,47%
- 8=LYSANXIA , 4,32%
- 9=TRANXENE, 3,60%
- 10= TERCIAN, 3,31%



Voici un aperçu plus précis de la distribution des médicaments psychotropes les plus utilisés :

total	Nom médicament	classe	Ss classe	ordre	% de prescription
86	LEXOMIL	AXB	BZDPD	1	12,39%
73	DEROXAT	AT	ASPD	2	10,52%
68	XANAX	AXB	BZDPD	3	9,80%
46	PROZAC	AT	ASPD	4	6,63%
38	STILNOX	HYB	BZDPD	5	5,48%
37	IMOVANE	HYB	BZDPD	6	5,33%
31	EFFEXOR	AT	ASPD	7	4,47%
30	LYSANXIA	AXB	BZDPD	8	4,32%
25	TRANXENE	AXB	BZDPD	9	3,60%
23	TERCIAN	NL	ASPD	10	3,31%
19	TEMESTA	AXB	BZDPD	11	2,74%
14	SERESTA	AXB	BZDPD	12	2,02%
14	SEROPRAM	AT	ASPD	13	2,02%
12	ATARAX	AX	APD	14	1,73%
10	MEPRONIZINE	HYM	APD	15	1,44%
10	NORSET	AT	ASPD	16	1,44%
8	ANAFRANIL	AT	ASPD	17	1,15%
8	NOCTRAN	HYB	BZDPD	18	1,15%
8	RIVOTRIL	AB	BZDPD	19	1,15%
8	ROHYPNOL	HYB	BZDPD	20	1,15%
8	STRESAM	AX	APD	21	1,15%
7	ATHYMIL	AT	ASPD	22	1,01%
7	HAVLANE	HYB	BZDPD	23	1,01%
7	NORDAZ	HYB	BZDPD	24	1,01%
7	VALIUM	AXB	BZDPD	25	1,01%
6	URBANYL	AXB	BZDPD	26	0,86%
5	HALDOL	NL	ASPD	27	0,72%
5	IXEL	AT	ASPD	28	0,72%
5	RISPERDAL	NL	ASPD	29	0,72%
5	STABLON	AT	APD	30	0,72%

b) Traitements en cours

Voici la répartition des 2 modalités de traitements dont nous disposons :

Pour 6 des 79 patients prenant 1 seul médicament psychotrope, le traitement est en cours ; mais au total (61+9+11+3+1+1) 87 patients consomment 1 médicament qui est en cours.

Pour (88-7) 81 des 88 patients prenant 2 médicaments psychotropes, le traitement est en cours ou partiellement en cours ; (72+12+5+3+1) 93 patients ont 2 médicaments en cours.

Pour (65-3) 62 des 65 patients prenant 3 médicaments psychotropes, le traitement est en cours ou partiellement en cours. (39+9+4+6) 56 patients ont 3 médicaments en cours.

Pour (26-1) 25 des patients prenant 4 médicaments psychotropes, le traitement est en cours ou partiellement en cours ; (8+5) 13 patients ont un médicament en cours.

Pour (10-0) 10 des 10 patients prenant 5 médicaments psychotropes, le traitement est en cours ou partiellement en cours ;(2+2) 4 patients ont 5 médicaments en cours.

Pour (15-0) 15 des 15 patients prenant 6 médicaments psychotropes, le traitement est en cours ou partiellement en cours. Aucun des 15 patients ne consomme 6 médicaments à la fois et en cours.

Tableau 34 : Répartition des modalités de traitement

345 patients sont « victimes » d'1 intoxication médicamenteuse volontaire						
62(18%) n'utilisent aucun médicament y compris psychotrope						
Distribution des 694 médicaments psychotropes au sein des 283 patients restants						
Nbre de patients prenant :	1 méd. Psy. : 79	2 méd. Psy. : 88	3 méd. Psy. : 65	4 méd. Psy. : 26	5 méd. Psy. : 10	6 méd. Psy. : 15
Le médicament est :	1 en cours : 62	2 en cours : 72	3 en cours : 39	4 en cours : 8	5 en cours : 2	6 en cours : 0
	1 arrêté : 17	1 en cours, 1 arrêté : 9	2 en cours, 1 arrêté : 12	3 en cours, 1 arrêté : 9	4 en cours, 1 arrêté : 0	5 en cours, 1 arrêté : 2
		2 arrêtés : 7	1 en cours, 2 arrêtés : 11	2 en cours, 2 arrêtés : 5	3 en cours, 2 arrêtés : 4	4 en cours, 2 arrêtés : 5
			3 arrêtés : 3	1 en cours, 3 arrêtés : 3	2 en cours, 3 arrêtés : 3	3 en cours, 3 arrêtés : 6
				4 arrêtés : 1	1 en cours, 4 arrêtés : 1	2 en cours, 4 arrêtés : 1
					5 arrêtés : 0	1 en cours, 5 arrêtés : 1
						6 arrêtés : 0

Le traitement est en cours ou partiellement en cours signifie : que soit la totalité des médicaments sont en cours soit que certains sont arrêtés.

On constate qu'aucun des 283 patients ne consomme 6 médicaments en cours au moment de l'interrogatoire.

Puis ne considérons plus que les traitements « **en cours** » : les distributions des différentes classes, de leurs demi-vies et de leurs prescriptions sont les suivantes : Parmi les 87 personnes dont le seul médicament est en cours

87 personnes prennent 1 médicament en cours												
classe	nbre	<3 mois	3à12 mois	12à36 mois	> 36 mois	courte	moyenne	longue	Sans Prescrip.	Ne sait pas	généraliste	spécialiste
<b>HYB</b>	12	4	3	1	4	7	3	2			11	1
<b>AXB</b>	46	22	11	3	10		15	30	3		38	5
<b>AB</b>	1	1						1			1	
<b>AT</b>	19	7	5	3	4						13	6
<b>NL</b>	3		3									3
<b>HYM</b>	2	1	1								2	
<b>AX</b>	2	2									2	
<b>EDD</b>	1		1									1
<b>AXM</b>	1	1									1	
<b>total</b>	<b>87</b>	<b>38</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>33</b>	<b>3</b>		<b>68</b>	<b>16</b>
							58 BZD					

Pour les 93 personnes consommant 2 médicaments « **en cours** »

93 personnes prennent 2 médicaments en cours												
classe	nbre	<3 mois	3à12 mois	12à36 mois	> 36 mois	courte	moyenne	longue	Sans Prescrip.	Ne sait pas	généraliste	spécialiste
<b>HYB</b>	27	9	10	2	6	20	2	5			21	6
<b>AXB</b>	69	30	18	10	11		29	40		1	43	25
<b>AB</b>	4	1			3			4			4	
<b>AT</b>	61	24	23	8	6					1	32	28
<b>HYM</b>	2	2										2
<b>NL</b>	11	4	6	1							5	6
<b>NT</b>	3		2		1						1	2
<b>ED</b>	1		1								1	
<b>AX</b>	6	3	2	1							5	1
<b>S</b>	1			1							1	
<b>HY</b>	1	1									1	
<b>total</b>	<b>186 (92x2)</b>	<b>75</b>	<b>61</b>	<b>23</b>	<b>27</b>	<b>20</b>	<b>31</b>	<b>49</b>		<b>2</b>	<b>114</b>	<b>70</b>
							100 BZD					

Pour les 58 personnes consommant 3 médicaments « en cours »

58 personnes prennent 3 médicaments en cours												
classe	nbre	<3 mois	3à12 mois	12à36 mois	>36 mois	courte	moyenne	longue	Sans Prescrip.	Ne sait pas	généraliste	spécialiste
HYB	24	5	13	4	2	20		4			11	13
AXB	66	21	26	9	10		31	35			31	35
AB	2	1	1					2				2
AT	54	17	20	11	6						24	30
NL	15	3	4	7	1						3	12
HYM	3		2	1							2	1
HY	2	1			1							2
AX	5		3		2						3	2
ED	2		2								1	1
NT	1		1								1	
total	174 (58x3)	48	72	32	22	20	31	41			76	98
							92 BZD					

Pour les 13 personnes consommant 4 médicaments « en cours »

13 personnes prennent 4 médicaments en cours												
classe	nbre	<3 mois	3à12 mois	12à36 mois	>36 mois	courte	moyenne	longue	Sans Prescrip.	Ne sait pas	généraliste	spécialiste
AXB	16	3	7	3	3	1	5	10			9	7
HYB	9	1	5		2	6	1	2			4	5
AT	14	3	6	3	3						7	7
HYM	1		1								1	
NL	7		5	2							1	6
ED	1		1									1
NT	1		1									1
AXM	1			1							1	
AX	2		1	1							1	1
total	52	7	27	10	8	7	6	12			24	28
							25 BZD					

Pour les 4 personnes consommant 5 médicaments « en cours »

4 personnes prennent 5 médicaments en cours												
classe	nbre	<3 mois	3à12 mois	12à36 mois	>36 mois	courte	moyenne	longue	Sans Prescrip.	Ne sait pas	généraliste	spécialiste
AXB	6	1	3	2			2	5			3	3
HYB	2	1	1			2					1	1
AB	1			1								1
AT	4		3	1							1	3
NL	5		2	3								5
HY	1		1									1
AEDD	1		1									1
total	20	2	11	7		2	2	5			5	15
							9 BZD					

Pour l'ensemble de consommateurs de médicaments en cours, la répartition des consommations par sous classes médicamenteuses est la suivante :

classe	nbr e	<3 mois	3à12 mois	12à36 mois	>36 mois	courte	moyenn e	longu e	Sans Prescrip .	Ne sait pas	généralist e	spécialist e
HYB	74					55	6	13			48	26
AXB	203	78	64	27	34	1	82	120	3	1	124	75
AB	8	3	1	1	3		1	7			5	3
AT	152									1	77	74
HYM	8	3	4	1							5	3
AX	15	5	6	2	2						11	4
NL	41	7	20	13	1						9	32
EDD	1		1									1
AXM	2	1		1							2	
NT	5		4		1						2	3
S	1			1							1	
ED	4		4								2	2
HY	4	2	1		1						1	3
AED D	1		1									1
	519	170	195	79	75	56	89	140	3	2	287	227
		519			285 BZD en cours/ 378				519			

On remarque les dominances : 40% d'anxiolytiques benzodiazépiniques, 29% d'antidépresseurs, 14% d'hypnotiques benzodiazépiniques et 8% de neuroleptiques sur les 519 médicaments psychotropes consommés en cours (694 médicaments psychotropes au total).

d) Fréquence de consommation des BZD et nombre de BZD consommées par patient.

**283 patients** consomment des médicaments psychotropes.

Sur les 283 personnes consommant des médicaments psychotropes, 223 consomment une ou plusieurs BZD au moment de l'enquête et 57 en ont consommé .


(remarque : le total « consommateurs de BZD » ne fait pas forcément 223+57=280, car certains peuvent en avoir consommé et en consommer encore).

Tableau 35 : **Fréquence de consommation des BZD arrêtées et en cours**


	1 Benzodiazépine	2 Benzodiazépines	3 Benzodiazépines	Total
BZD en cours n1=223	54,1%	23,5%	1,4%	78,8%
BZD arrêtée n2=57	16,3%	3,5%	0,3%	20,1%
Total nT=283	70,4%	26,8%	1,7%	98,9%

223 (soit 78,8%) des 283 consommateurs de psychotropes consomment au moins une BZD au moment de l'enquête.

Parmi ces 223 personnes, la répartition est plus précisément la suivante :

54,1% consomment 1 BZD (153 pers.)	 en cours, au moment de l'enquête
23,5% consomment 2 BZD (66 pers.)	
1,4% consomment 3 BZD (4 pers.)	

et 57 (soit 20,1%) des 283 consommateurs de psychotropes ont par le passé consommé des BZD, se répartissant de la sorte :

16,3% en ont consommé 1 <u>dans le passé</u> (46 pers.)	 et arrêté au moment de l'enquête
3,5% en ont consommé 2 dans le passé(10 pers.)	
0,3% en ont consommé 3 dans le passé (1 pers.)	

soit en pourcentages

	1 BZD	2 BZD	3 BZD	
<b>BZD en cours</b>	68,6%	29,6%	1,8%	100%
<b>BZD arrêtée</b>	80,7%	17,5%	1,8%	100%

Ainsi, parmi les 223 patients qui consomment des BZD au moment de l'interrogatoire (en cours), 68,6% n'en consomment qu'1 ;

81% en ont consommé 1 et l'ont arrêtée

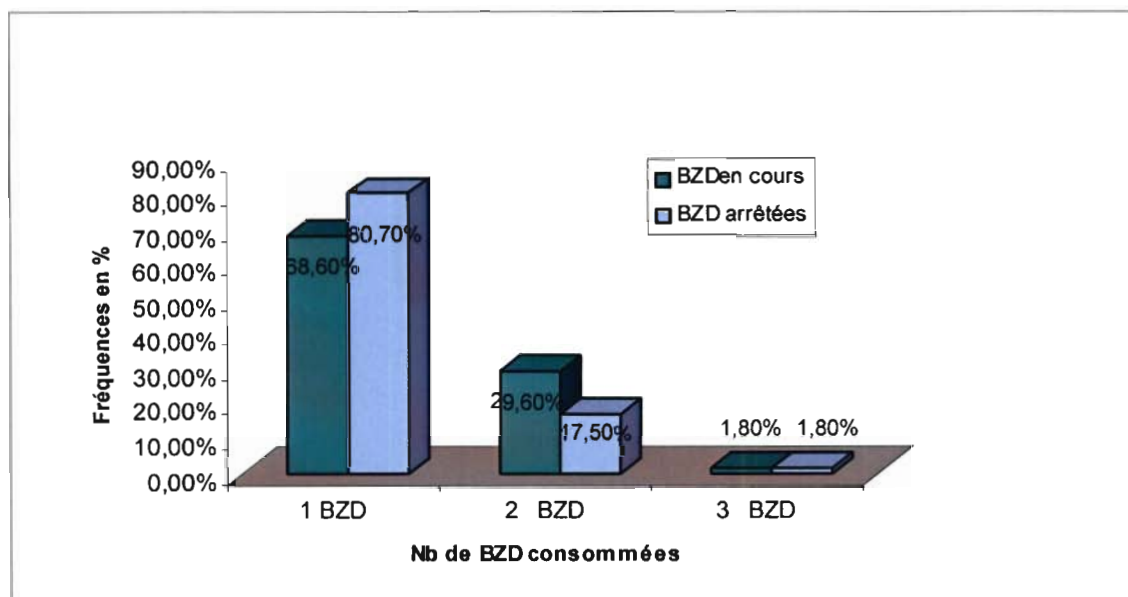
29,6% en consomment 2 ;

17,5% en ont consommé 2 et les ont arrêtées

1,8% en consomment 3 ;

et 1,5% en ont consommé 3 et les ont arrêtées .

Figure 20 : Distribution de la consommation de benzodiazépines  
 BZD en cours, n1=223  
 BZD arrêtée, n2=57



### 5.3. Les durées de traitement

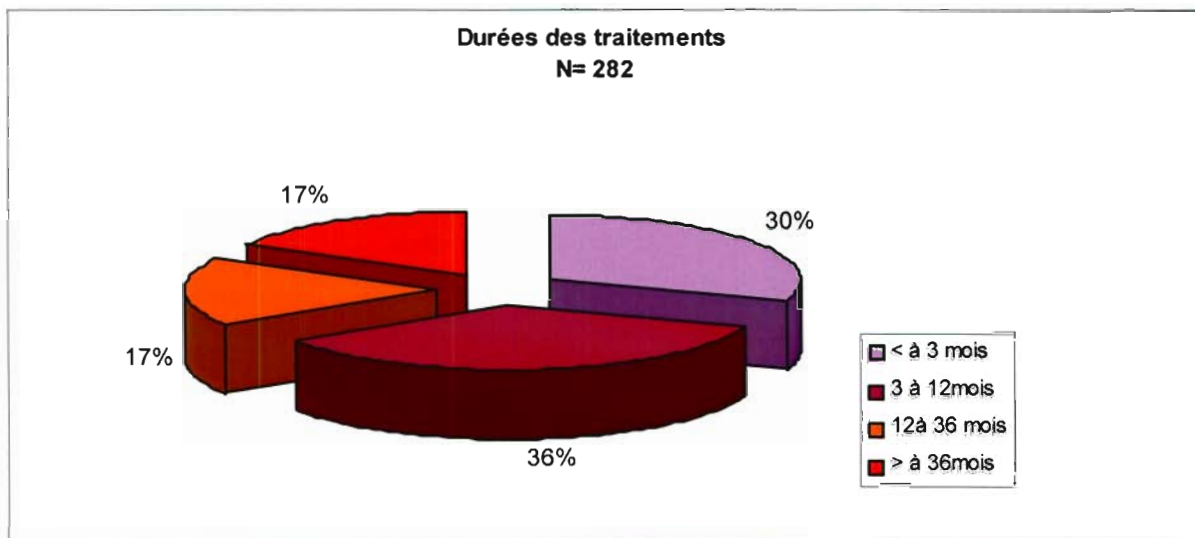
#### a) Quelle est la fréquence des durées de traitements ?

On ne considère qu'une seule durée de traitement par patient consommant des médicaments psychotropes (la plus longue), mais pour 1 patient, ces données ne sont pas renseignées.

Nous avons au total, 283 consommateurs de psychotropes et 282 durées de traitement donc en tenant compte de cette sélection (choix de la plus longue durée), les chiffres sont les suivants:

- 30% des durées de traitement sont inférieures à 3 mois,
- 36% des durées de traitement sont comprises entre 4 et 12 mois,
- 17% des durées de traitement sont comprises entre 13 et 36 mois ,
- et 17% des durées de traitement sont supérieures à 36 mois.

Figure 21 : Durées des traitements  
N=282



b) Fréquences de durées des traitements par classe médicamenteuse.

Les durées de traitement ne sont pas renseignées pour 1 patient consommant 4 médicaments (2 BZD et 1 AT en cours et 1 BZD arrêtée). L'effectif total est donc de 690 durées (remarque : le total des prescriptions est de 694).



Tableau 36 : Répartition des durées de traitement selon les classes médicamenteuses

classe	sous-classe	nb prescrip.	nb molécules prescrip.	Durées des traitements			
				< à 3 mois	3 à 12 mois	12 à 36 mois	> à 36mois
ASPD Autres sans Potentiel de Dépendance	NL Neuroleptique	47	37 molécules	7	18	18	4
	HY Hypnotique sans potentiel de dépendance	5		3	0	1	1
	S Sédatif	2		1	0	1	0
	AT Antidépresseur	207	294	51	81	41	34
	NT Normothymique	7		0	5	0	2
	ED Etat de dépendance sans potentiel de dépendance	4		0	4	0	0
	AX Anxiolytique sans potentiel de dépendance	22		9	8	2	3
APD Autres avec potentiel de dépendance	1 AT Antidépresseur Stablon	5	5 molécules	1	3	1	0
	AXM Anxiolytique méprobamate	3		0	2	1	0
	HYM Hypnotique méprobamate	10		4	3	1	2
	EDD Etat de dépendance avec potentiel de dépendance	2	21	0	2	0	0
	AEDD Autre état de dépendance avec potentiel de dépendance	1		0	0	1	0
BZD à PD Benzodiazépines à potentiel de dépendance	AXB Anxiolytique benzodiazépine	261	21 molécules	74	92	47	48
	HYB Hypnotique benzodiazépine	102		22	40	15	25
	AB Autre benzodiazépine	12	375	4	0	3	5
3	14	690	690	176	258	132	124

Parmi les 690 traitements dont les durées sont connues,

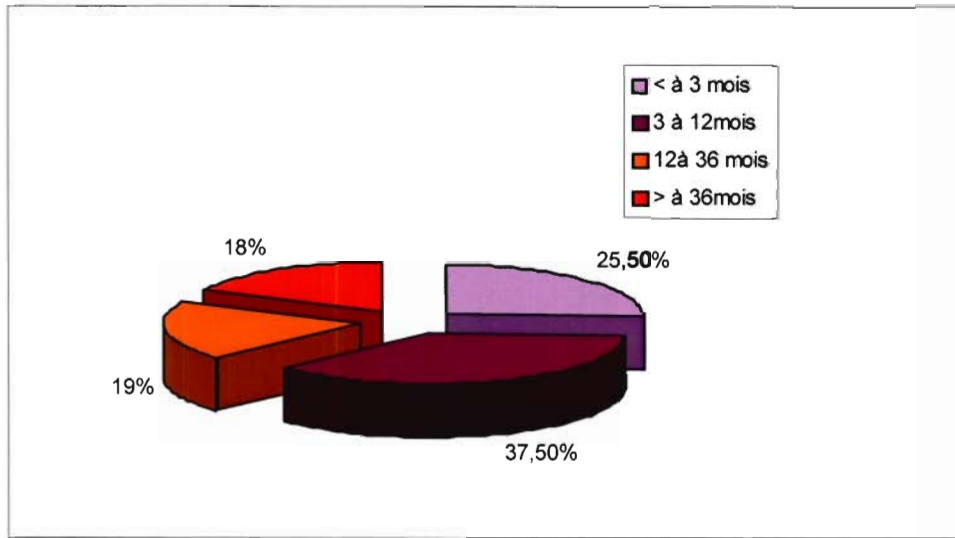
25,5% ont une durée de moins de 3 mois ;

37,5% ont une durée entre 3 et 12 mois ;

19% ont une durée de 12 à 36 mois ;

et 18% ont une durée de plus de 36 mois.

Figure 22 : Fréquences des durées de traitement  
N= 690



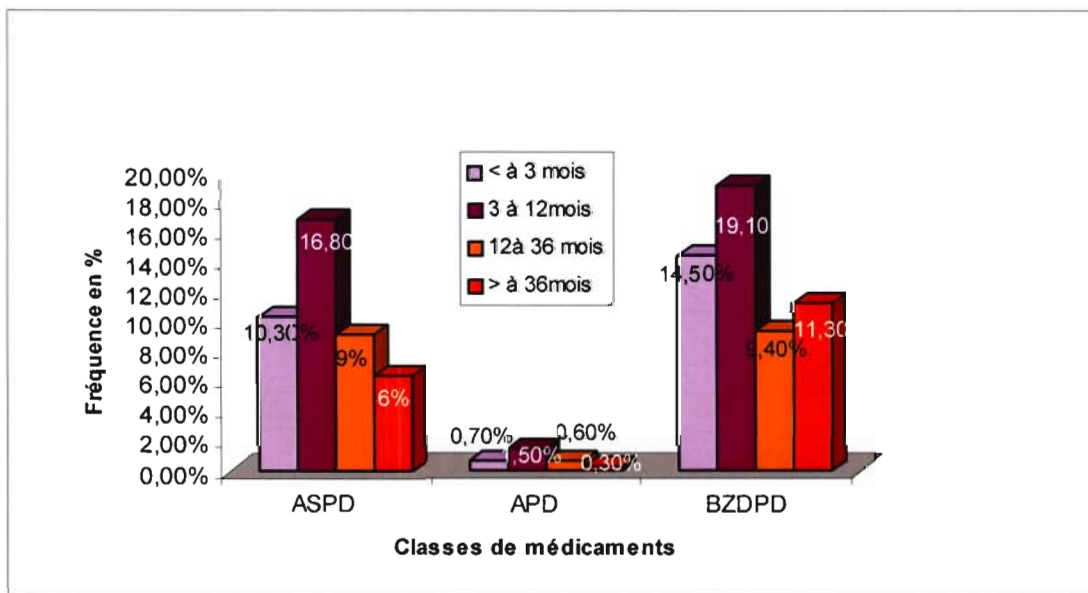
Remarque :

Les deux distributions concernant les durées de traitement (que ce soient les durées les plus longues retenues pour chaque personne, ou les durées de tous les traitements de tous les patients), sont très similaires.

Ainsi, le fait d'avoir sélectionné une seule durée de traitement par patient (la plus longue), n'affecte en rien les résultats (pas de biais).

En fonction des classes médicamenteuses, on relève :

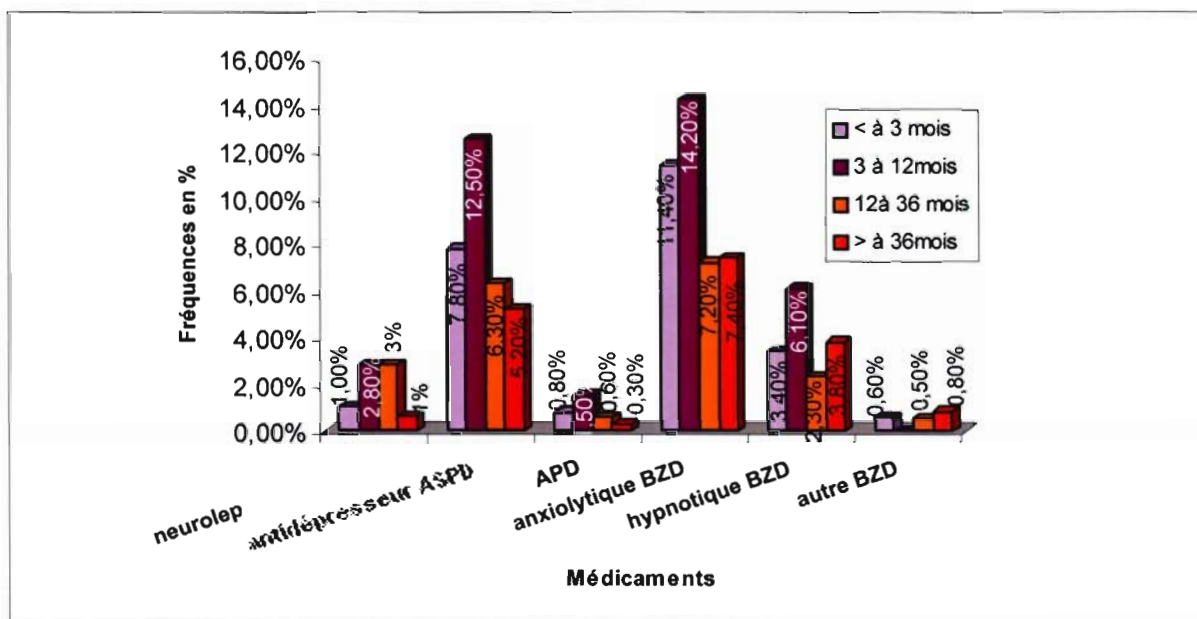
Figure 23 : Durées des traitements en fonction des classes médicamenteuses  
N=690



Les APD sont peu prescrits et consommés (STABLON, méprobamates, morphine et SUBUTEX) ; la différence entre les ASPD et les BZDPD se remarque surtout dans les durées inférieures à 3 mois (1,5 fois + pour les BZDPD) et supérieures à 36 mois (2 fois + pour les BZDPD). Les benzodiazépines sont consommées sur de petites ou de trop longues périodes.

De façon plus détaillée nous avons fait l'analyse sur les principales sous classes médicamenteuses, en voici la représentation graphique :

Figure 24 : Durées des traitements selon le médicament ou la classe médicamenteuse  
N= 650



Nous avons donc sélectionné les grandes classes de médicaments qui correspondent à 94,2% de l'ensemble des 690 prescriptions.

Les neuroleptiques et les APD (STABLON, méprobamates, morphine et SUBUTEX) sont peu fréquemment rencontrés.

Ce sont effectivement les antidépresseurs et les benzodiazépines ici les plus fréquents. Parmi les benzodiazépines, les anxiolytiques sont plus prescrits et prescrits plus longtemps. Ils sont de même plus prescrits que les antidépresseurs, sur des temps plutôt courts (pour les durées supérieures à 12 mois, les chiffres sont similaires).

c) Parmi ces durées, certaines sont hors « RMO » :

- La durée la plus longue constatée est de 384 mois pour le LEXOMIL®, que l'on trouve prescrit également sur 84, 168 et 272 mois.
- de même le TEMESTA® a été prescrit 96, 104,240 et 276 mois ;

- le NOCTRAN®, 240 mois
- VALIUM®, TRANXENE® et RIVOTRIL®, de 108 à 180 mois
- STILNOX® et IMOVANE®, 60 mois et MYOLASTAN® également
- Puis les plus longues durées pour les antidépresseurs sont : 94,72 et 120 mois pour le DEROXAT®, 72,84 et 120 mois pour le PROZAC®, 120 mois pour le SEROPRAM®;
- et enfin 120 mois pour du THERALITE® et 60 mois pour du DEPAMIDE®.

Considérons les 37 patients ayant ou ayant eu au moins 1 traitement dont la durée s'étendait à 60 mois ou plus, les 2/3 d'entre eux(25) ont reçu ces traitements par l'intermédiaire d'un médecin généraliste ; pour les autres, le médicament provient du spécialiste.

#### 5.4. Les associations médicamenteuses

L'ensemble des recherches a été réalisé uniquement sur les traitements en cours, parmi les consommateurs de 2,3,4 ou 5 médicaments (aucun n'en consomme 6 à la fois).

##### a) Associations de 2 médicaments psychotropes présentes chez 93 patients

L'association AXB – antidépresseur est majoritaire : on en dénombre 39 .

Pour 1/3 d'entre elles, les durées des 2 médicaments psychotropes sont inférieures à 3 mois, pour le second 1/3 elles sont comprises entre 3 et 12 mois, le dernier 1/3 se partage les 2 autres durées en proportions égales. Ce sont 20 généralistes et 19 spécialistes qui les prescrivent et se répartissent de façon égale les durées des traitements.

L'association HYB- AXB est listée 11 fois ; pour 6 d'entre elles, les 2 durées de traitement sont supérieures à 12 voire 36 mois. 8 sont prescrites par le généraliste et 3 par le spécialiste.

L'association HYB -antidépresseur est rencontrée 10 fois, prescrite par 8 généralistes et 2 spécialistes, pour des durées, concernant l'hypnotique, inférieures à 12 mois et seules, les durées de 2 antidépresseurs sont supérieures à 12 mois.

Une seule association HYB -AB est en cours depuis plus de 36 mois, due à un médecin généraliste.

4 associations AXB - neuroleptique : le neuroleptique est utilisé sur moins de 12 mois, par contre 2 des anxiolytiques le sont plus de 36 mois. Elles sont prescrites par 4 généralistes et 1 spécialiste.

Parmi les associations contre-indiquées, toutes prescrites par des généralistes, on retient :

- 2 associations AXB -AXB
- 1 association AXB - AB, pour des durées.
- 1 association AB - AB

et pour l'ensemble, seules 2 durées sont respectées (les autres sont supérieures à 36 mois).

On trouve également :

- HYB - HY, HYB-AX, HYB-NL, HYB- S ;
- 4 associations AXB-antidépresseur, AXB-AX, AXB-Méprobamate, AXB-ED, AXB- thymorégulateur, la plupart du temps provenant du généraliste (une seule fois l'origine des médicaments est inconnue) ;
- 8 associations antidépresseur- AX / neuroleptique / thymorégulateur ou méprobamate où l'antidépresseur est en cours depuis moins de 36 mois. Ces prescriptions émanent de généralistes ou de spécialistes dans les mêmes proportions.
- neuroleptique- neuroleptique prescrite par un spécialiste.

Le méprobamate provient dans les 2 cas d'une prescription de médecins spécialistes.

#### b) Associations de 3 médicaments psychotropes présentes chez 58 personnes

La plus fréquente d'entre elles est l'association AXB -HYB - Antidépresseur rencontrée à 20 reprises ; elle est prescrite à part quasi égale par les généralistes et les spécialistes (12 G versus 8 S). Concernant les durées de traitement, les  $\frac{3}{4}$  des AXB et des HYB sont en cours depuis plus de 3 mois ainsi que 17 antidépresseurs sur 20 ; par contre 8 antidépresseurs sont consommés de plus longue date : plus d'1 an .

Puis l'on trouve 16 associations de 3 médicaments psychotropes où 2 médicaments sont à potentiel dépendogène connu et même 1 où ce sont les 3. Pour plus de la

moitié des ces médicaments, les durées de prescription dépassent les 3 mois. Ils proviennent autant des généralistes que des spécialistes.

Il y a 6 associations AXB-Antidépresseur- Neuroleptique, dont 1 voit sa durée comprise entre 12 et 36 mois, prescrite par un spécialiste. C'est ici, plutôt le spécialiste qui intervient.

14 associations avec AXB(ou HYB)- antidépresseur et un 3<sup>ème</sup> psychotrope où dans 11 des cas, la molécule benzodiazépinique est en cours depuis plus de 3 mois. Pour 10 d'entre elles, le spécialiste est en cause.

2 associations AXB- HYB- 3<sup>ème</sup> psychotrope où il existe un équilibre dans les durées de traitement et dans la provenance des médicaments.

c) Associations de 4 médicaments psychotropes présentes chez 13 personnes

4 associations comportent 3 médicaments à potentiel de dépendance sur 4 médicaments (AXB-AXB-HYB et AXB-HYB-HYM), prescrites par 3 généralistes et 1 spécialiste. Pour les durées de traitement, 5 de ces médicaments sur les 12 sont en cours depuis plus de 36 mois.

Il y a 5 associations plutôt prescrites par un spécialiste de 2 molécules benzodiazépiniques- antidépresseur- 4<sup>ème</sup> psychotrope.

Pour chacune, l'antidépresseur est prescrit au-delà de 3 mois.

Les 4 associations restantes se composent d'une benzodiazépine, d'un antidépresseur, d'un neuroleptique et d'un 4<sup>ème</sup> psychotrope. 3 sont dues à un spécialiste. Toutes les durées de ces traitements dépassent les 3 mois.

d) Associations de 5 médicaments psychotropes présentes chez 4 personnes

Un médecin généraliste a prescrit chez 1 patient 4 benzodiazépines et 1 antidépresseur simultanément, depuis moins de 1 an.

Les 3 autres associations sont proposées par un psychiatre et comportent soit 2 benzodiazépines et de la morphine, soit 2 benzodiazépines, voire 1 seule benzodiazépine en association avec antidépresseurs, neuroleptiques ou hypnotique simple.

## 5.5. Recherche de liens

### Mode d'obtention des médicaments psychotropes et classe médicamenteuse : existe-il une relation ?

En ce qui concerne les médicaments des traitements,

2,6 % (1,73+0,86) sont obtenus sans prescription directe au patient, (famille, amis ou non précisé ou ne sait pas)

53,4% sont obtenus sur prescription par un médecin généraliste pour le patient lui-même

et 44% sont obtenus auprès d'un médecin spécialiste pour le patient lui-même.

Tableau 37 : **Mode d'obtention du traitement et classe médicamenteuse**

	sans prescr.	ne sait pas	généraliste	psy, neuro	Nb prescriptions	
ASPD	2	1	129	163	295	42,5%
APD	0	0	13	8	21	3%
BZDPD	10	5	229	134	378	54,5%
	12	6	371	305	694	100,00%
	1,7%	0,9%	53,4%	44%		100%

Les sous classes les plus prescrites sont ainsi :

les anxiolytiques BZD, 38,04%,

les antidépresseurs pour 30,69%

les hypnotiques BZD pour 14,7%

Puis viennent les neuroleptiques avec 6,77%

les autres sous classes ne dépassant pas les 1,73%...(cf. tableau 32)

#### **remarques :**

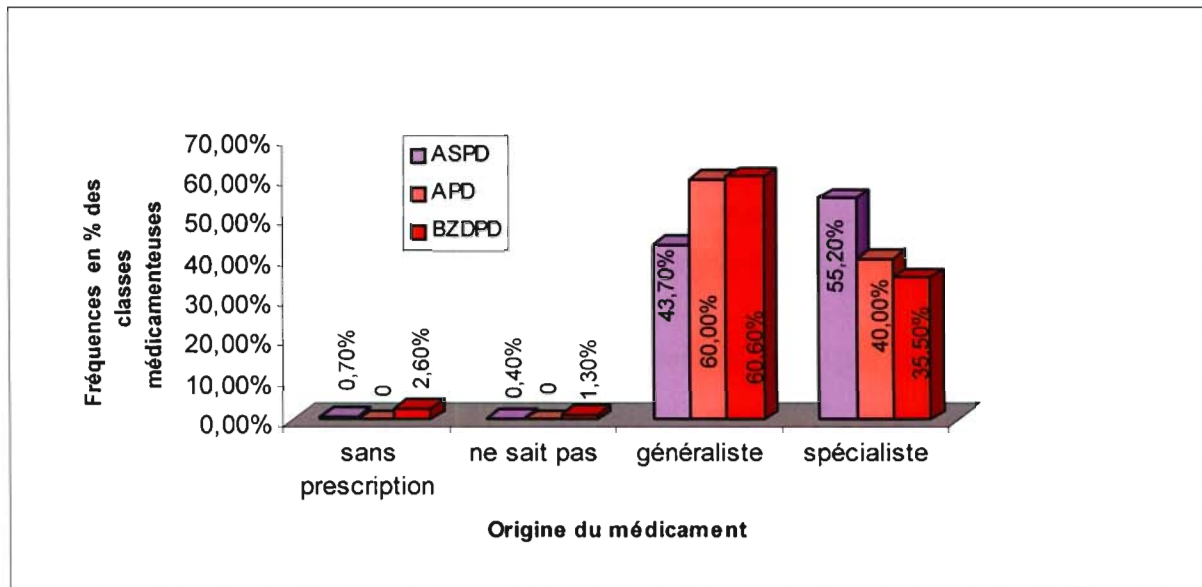
Parmi les médicaments obtenus sans prescription, on trouve des antidépresseurs, des anxiolytiques BZD et des hypnotiques BZD ;

Parmi les médicaments obtenus auprès d'un généraliste, ces 3 sous classes sont aussi les plus fréquentes ;

Quand aux spécialistes, ils prescrivent très légèrement plus d'antidépresseurs que les généralistes (les spécialistes réalisent 0,55% de prescriptions supplémentaires d'antidépresseurs par rapport aux généralistes), mais prescrivent 1/3 de fois moins d'anxiolytiques BZD et moitié moins d'hypnotiques BZD que leurs confrères généralistes.

Ces données sont ici représentées:

Figure 25 : Fréquences du mode d'obtention des classes de médicaments  
N=694



Dans de fortes proportions, les médicaments consommés par la population étudiée sont prescrits ; seulement 5% sont pris sans prescription faite directement au patient. Les médicaments à potentiel de dépendance sont largement plus prescrits par les généralistes que par les spécialistes.

Pour les benzodiazépines , un peu moins du double de prescriptions

Pour les autres, ce sont les même proportions

En revanche on constate que les autres psychotropes, qui n'ont pas de potentiel de dépendance, dominant dans les prescriptions des spécialistes(neuroleptiques, thymorégulateurs ...)

Consommation de BZD anxiolytique et sexe , consommation de BZD hypnotique et sexe : existe-il une relation ?

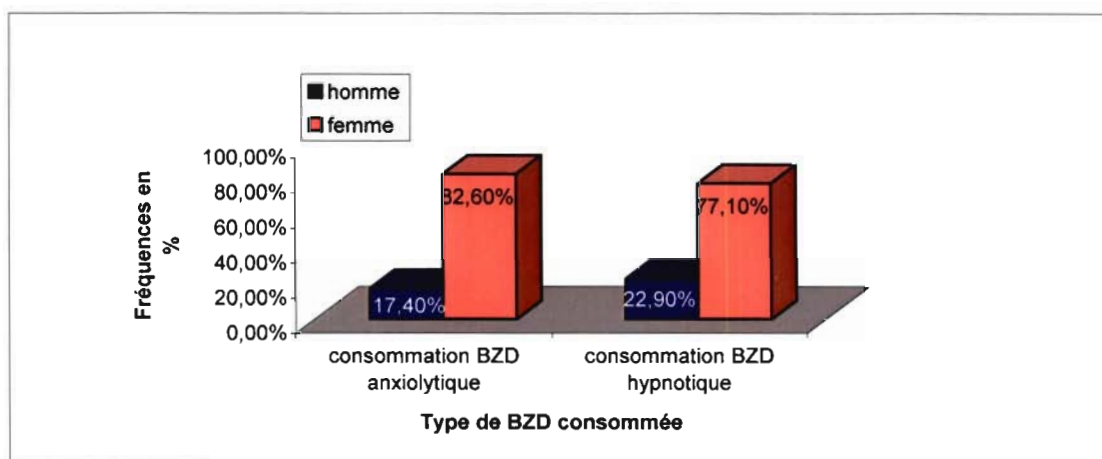
Parmi N = 345 patients, 195 personnes consomment(ou ont consommé) des BZD anxiolytiques et 70 personnes des BZD hypnotiques. On dispose également de la répartition des sexes.



Tableau 38 : Consommation de benzodiazépines anxiolytique ou hypnotique selon le sexe

	homme	femme	
Cons. BZD anxio	17,4%	82,6%	100%
Cons. BZD hypno	22,9%	77,1%	100%
N=195 et p=0,0002 pour anxiolytique		N=70 et p=0,65 pour hypnotique	

Figure 26 : Relation consommation de BZD/ Sexe  
n1= 195 et n2= 70



Dans la population étudiée, les BZD anxiolytiques sont utilisées environ 2,5 fois plus que les hypnotiques (56,52% versus 20,29%) .

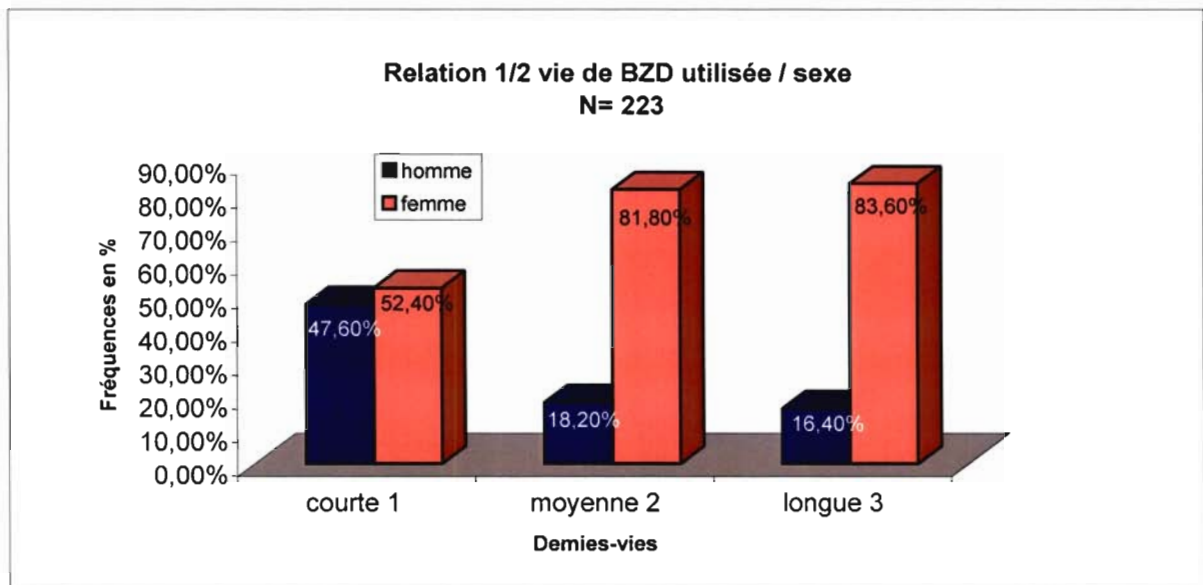
Les femmes consomment nettement plus que les hommes : environ 5 fois plus pour les BZD anxiolytiques(82,6% et 17,4%) et environ 3,5 fois plus pour les hypnotiques (77,1% et 22,9%).

Pour les benzodiazépines anxiolytiques, le test de KHI2 est significatif au seuil d'une valeur égale à 0,002 pour « p » et pour les benzodiazépines hypnotiques, il est non significatif pour une valeur seuil de « p » égale à 0,65 ; ces résultats permettent d'affirmer que la consommation d'anxiolytique est statistiquement plus importante chez la femme que chez l'homme mais que la surconsommation d'hypnotiques par les femmes par rapport aux hommes n'est pas statistiquement significative.

#### Demi-vie de la BZD et sexe de l'utilisateur : existe-il une relation?

En considérant que la demi-vie retenue (si plusieurs BZD étaient en cours de consommation) a été la **plus courte**, les données sont les suivantes :

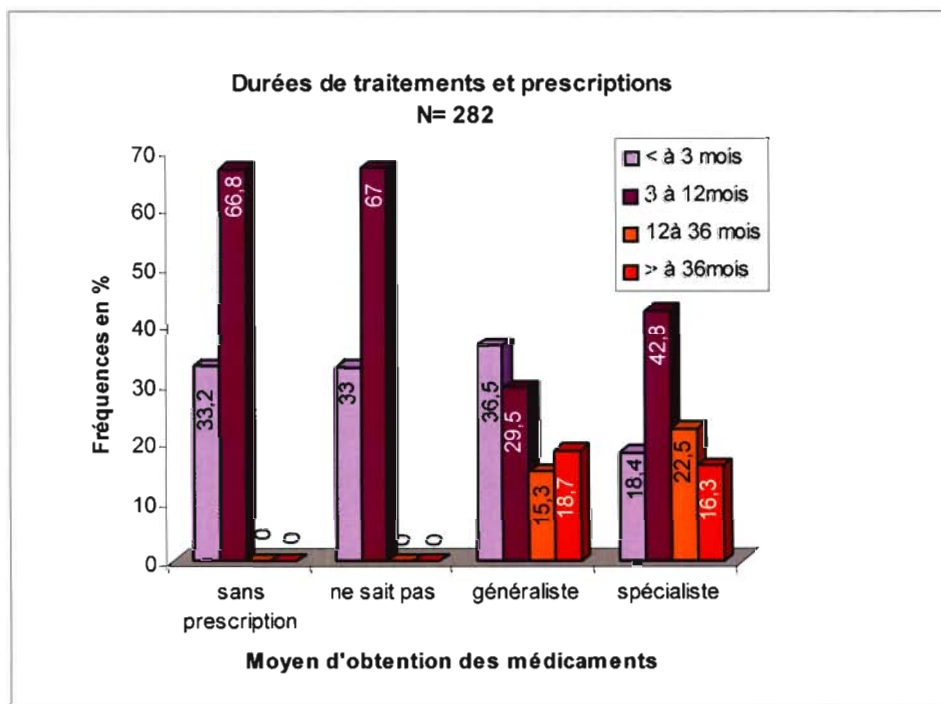
Figure 27 : Relation demi-vie de la BZD utilisée et sexe de l'utilisateur  
N= 223



Il est possible de conclure que les femmes consomment de façon significative plus de BZD à ½ vie moyenne et longue (test KHI2 positif...)

Durées des traitements et prescription : existe-t-il une relation ?

Figure 28 : Durées des traitements et prescription  
N= 282



Les traitements utilisés sans prescription ne dépassent pas 12 mois dans leurs durées, cependant pour les 2/3 ils sont tout de même d'une durée supérieure à 3 mois .

1/3 des prescriptions médicamenteuses des généralistes sont réalisées pour des durées inférieures à 3 mois, le second 1/3 pour des durées de 3 à 12 mois.

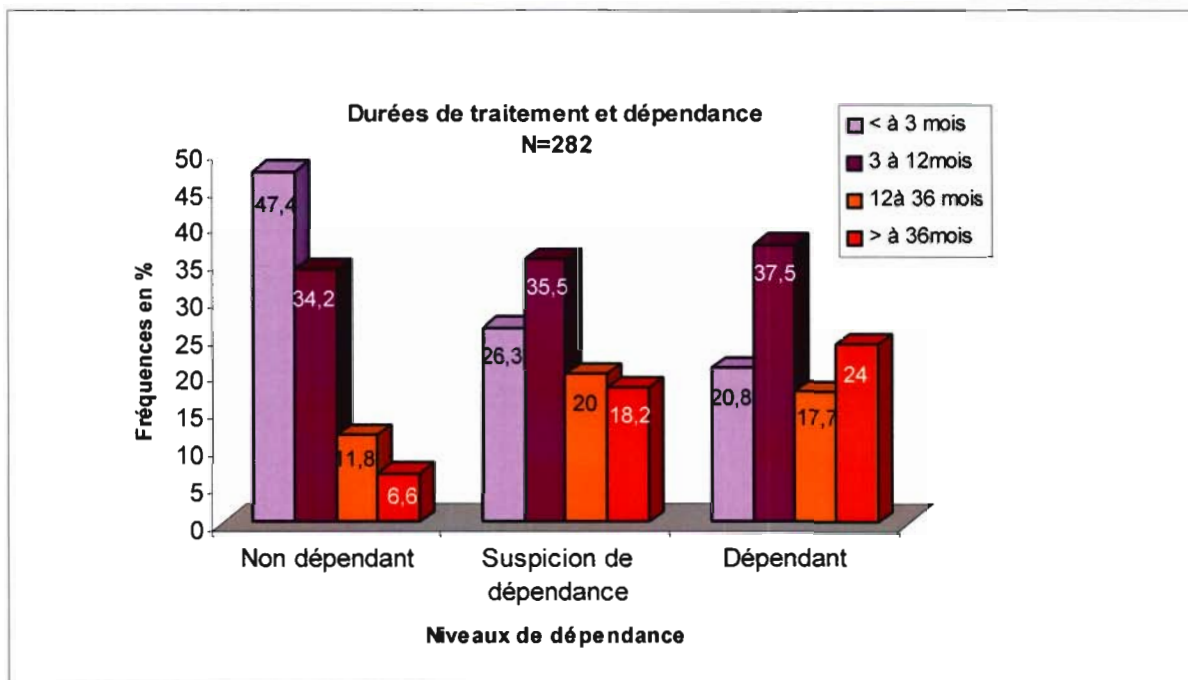
Le spécialiste quand à lui, prescrit de même, 60% des médicaments pour des durées inférieures à 12 mois, la répartition est légèrement différente de celle du généraliste car les 2/3 de ces 60% se trouvent dans la tranche « 3 à 12 mois ».

C'est le généraliste qui prescrit plus fréquemment au-delà de 36 mois(18,7% versus 16,3%).

Le test du KHI2 est significatif au seuil de  $p=0,0195$  ; il existe une relation entre la durée du traitement et le mode d'obtention des médicaments (prescription). Les généralistes prescrivent plutôt entre 0 et 12 mois, les spécialistes, plus entre 3 et 36 mois.

### Durée des traitements et dépendance : existe-t-il une relation ?

Figure 29 : Durées de traitement et dépendance  
N= 282



Les durées inférieures à 3 mois décroissent au fur et à mesure que le niveau de dépendance augmente (elles sont moitié moins nombreuses chez les dépendants que

chez les non dépendants); inversement, les durées « 12 à 36 mois » augmentent avec le niveau de dépendance. Pour les durées supérieures à 36 mois, l'augmentation est encore plus marquée, leur nombre est multiplié par 4 chez les dépendants, si l'on prend les non dépendants comme référence.

Les durées « 3 à 12 mois » sont identiques en nombre pour les 3 niveaux de dépendance.

Le test du KHI2 est significatif pour une valeur seuil de  $p=0,0024$  et confirme l'existence d'une relation entre durée de traitement et dépendance.

## 6. Les résultats de l'analyse multivariée.

Une régression logistique a été réalisée pour une évaluation quantitative des liens entre la dépendance aux benzodiazépines et un certain nombre de facteurs dont quelques uns sont déjà connus pour être des facteurs de risque. Pour ce faire, deux scénarios ont été testés :

- 1) sujets prenant uniquement une seule benzodiazépine versus les autres
- 2) sujets prenant au moins une benzodiazépine versus les autres.

La dépendance a été codée en deux classes, les sujets non dépendants et ceux suspectés de dépendance étant regroupés en une seule classe. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

sujets ayant uniquement une seule benzodiazépine en cours:

Paramètres étudiés	OR	p
Age		NS
Sexe (homme versus femme)	0,4	0,02
ATCD psy		NS
Traitement BZD en cours (Vs pas de BZD en cours)	2,1	0,05
Traitement BZD arrêté		NS
Durée du traitement BZD en cours		NS
Interaction (traitement BZD en cours)*(traitement BZD arrêté)		NS

NS : non significatif

Pour ce scénario, il n'existe pas de lien statistiquement significatif entre la dépendance et les facteurs tels que l'âge, l'existence d'antécédents psychiatriques, un traitement antérieur par benzodiazépine, la durée du traitement par benzodiazépine en cours. Il n'existe pas non plus d'interaction entre un traitement benzodiazépine en cours et un traitement antérieur dans la survenue de la dépendance.

Cependant, pour le même scénario, il existerait un lien entre la dépendance et le sexe, les hommes ayant 4 fois moins de risque que les femmes d'avoir une

dépendance (OR= 0,4 homme versus femme, et p=0,02); puis entre la dépendance et un traitement par benzodiazépine en cours (les sujets sous benzodiazépines ont deux fois plus de risque d'avoir une dépendance que ceux qui n'en prennent pas (OR=2,1 et p=0,05).

sujets consommant une ou plusieurs benzodiazépines

Paramètres étudiés	OR	p
Age		NS
Sexe	0,45	<b>0,01</b>
ATCD psy		NS
Traitement BZD en cours	2,50	<b>0,01</b>
Traitement BZD arrêté		NS
Durée du traitement BZD en cours		NS
Interaction (traitement BZD en cours)*(traitement BZD arrêté)		NS

Les remarques sont les mêmes que précédemment, les valeurs de « p » étant encore plus basses. Les marges d'erreur sont plus réduites, les liens entre dépendance et sexe ; et, dépendance et consommation de benzodiazépines sont encore plus forts.

conclusion

quelque soit le nombre de benzodiazépines pris, les femmes sont davantage exposées à développer une dépendance aux BZD que les hommes.

### III DISCUSSION

Cette enquête est réalisée depuis 1992 . Le recueil des données édité annuellement dans le bilan du CEIP Nord-Est, a été jusqu'à cette date « sommairement » descriptif.

Dans la population ainsi sélectionnée, elle évaluait :

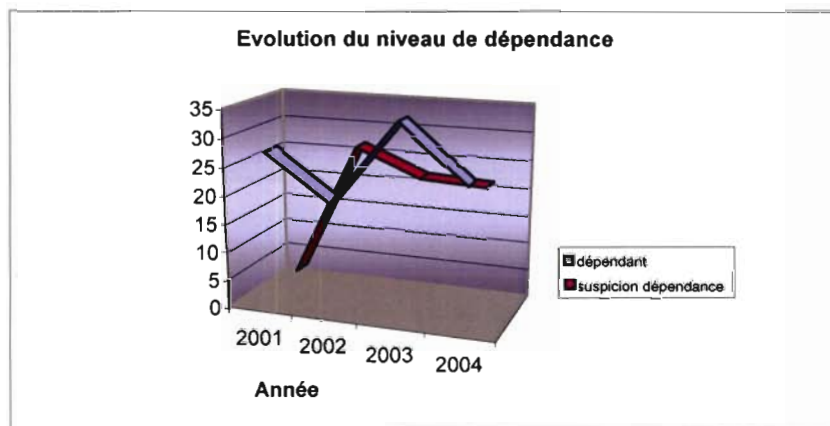
- la répartition des sexes et des tranches d'âge ;
  - la répartition des antécédents médicaux, chirurgicaux et psychiatriques ;
  - un listing des substances consommées(alcool, tabac,drogues) et leurs fréquences de consommation ;
  - un descriptif des traitements de ces patients avec classement par ordre de fréquence de chaque molécule ;
  - la provenance du médicament(fréquence du type de prescripteur)
- et - le niveau de dépendance du « consommateur » selon la critériologie du CIM10 .

Les résultats concernent des femmes pour les  $\frac{3}{4}$  de la population, âgées de moins de 50 ans et présentant des antécédents psychiatriques dans 50% à 65% des cas selon les années.

Les médicaments en cause dans l'IMV sont majoritairement des benzodiazépines, suivies par les autres psychotropes.

2/3 des patients consomment des psychotropes, prescrits dans 70% des cas par un médecin généraliste.

Concernant la dépendance entre 2001 et 2004, l'évolution est la suivante :



L'année 2002 témoigne d'une nette augmentation des cas de suspicion de dépendance, qui semble se stabiliser les années suivantes. Le diagnostic certain de dépendance quant à lui a été variable durant cette période ; notre bilan regroupant les données sur 5 ans considère qu'un tiers des patients peuvent être caractérisés de « dépendants » à leur traitement.

Voici en détail les résultats commentés de notre bilan portant sur 345 patients et les quelques difficultés rencontrées lors de ces recueils et exploitations.

## 1. Concernant la population de l'étude

Au trois quart féminine, ce qui confirme les données de l'enquête obtenues année par année, cette population par son choix donne lieu à quelques réflexions.

### Choix du critère d'inclusion :

« Avoir fait une IMV » est un critère sélectif : la sélection est responsable d'interférences sur les sexes et âges, puis sur les consommations de médicaments de par la variable « antécédents ».

#### a) Rôle du sexe :

Les études concernant les intoxications médicamenteuses volontaires s'accordent pour affirmer que, contrairement aux suicides accomplis, les tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes et notamment chez les plus jeunes. Selon l'INSERM (74) le recours aux médicaments parmi les modes de suicide est envisagé pour 26% des suicidées femmes et 8% des suicidés hommes ; ces chiffres sont respectivement de 27% et de 11% dans les travaux récents de la DGS concernant les stratégies nationales d'action face au suicide (74) (177) (178).

La proportion des femmes dans les études dont nous disposons varie très peu :

- de 60 à 70% sur 2 périodes de douze mois (1992-1993. 2001-2002) (73) ;
- 280/100000 femmes et 170/100000 hommes correspond au nombre d'hospitalisations résultant de tentatives de suicide médicamenteuses, soit l'équivalent de 62% de femmes (74) ;
- la prédominance féminine est nette quelque soit la tranche d'âge (178)

Les 75% de femmes issues de nos observations sont en adéquation avec les données étudiées.

#### b) Rôle de l'âge :

C'est entre 25 et 54 ans que s'observe 1 suicide médicamenteux sur 6, voire 1 sur 3 chez la femme(74) .

60%des suicidés ont moins de 55 ans, le pic de fréquence est entre 35 et 44 ans chez l'homme et dans la dizaine supérieure chez la femme, puis une chute a lieu vers 60 ans avec réamorçage du phénomène vers 75 ans plus marqué pour le sexe masculin. (74) .

Dans une autre étude(178), la médiane d'âge concernant le pic de fréquences d'IMV est de 34,5 ans et les patients sont âgés pour les 2/3 de moins de 45ans. Le suicide tient une place minime (1%) dans les décès chez les plus de 75ans, cependant il n'est pas à négliger qu'à cet âge, la gravité de cet acte est majorée : on enregistre 1 tentative pour 1 suicide chez l'homme et 3 tentatives pour 1 suicide chez la femme(pour les 15-24 ans on note 22 tentatives pour 1 suicide masculin et 160 tentatives pour 1 suicide féminin).

Dans notre population, 84% des patients sont âgés de moins de 50 ans ,le suicide est donc plus fréquent pour l'ensemble de ces tranches d'âge(20 à 50 ans). En 1992-1993, sur l'ensemble des suicidés, seulement 6,7% étaient âgés de 15 à 24 ans contre 17,7%pour les moins de 20 ans de notre étude. Le nombre de tentatives de suicide

médicamenteuses augmente indéniablement, particulièrement au dépend des très jeunes(76). A noter que dans notre enquête nous ne disposons d'aucune donnée concernant les moins de 15 ans, hospitalisés en secteur infantile. Notre étude n'échappe pas à la règle : nous l'avons déjà mentionné précédemment, l'âge des premières consommations de substances psychoactives est de plus en plus bas, d'ailleurs 3 des 345 patients inclus sont âgés de 15 ans. Le suicide par médicaments, tout comme la consommation d'autres substances psychoactives est, à cette période difficile de l'adolescence l'un des symptômes du mal-être ,de la souffrance psychique ou de la douleur morale.

En 1999, l'ANAES élabore et diffuse des recommandations de bonnes pratiques sur « la prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide » et la DGS en 2000, un plan de stratégie nationale d'action face au suicide. Parmi les mesures décidées :

- des études ont été mises en place afin d'étudier les IMV, ainsi nous pourrions imaginer que ce questionnaire soit aussi disponible , utilisé et exploité pour cette tranche d'âge si imprévisible et difficile à surveiller ;
- l'amélioration de la prise en charge de ces jeunes suicidants a été envisagée, sachant qu' un jeune suicidant sur quatre est hospitalisé puis transféré dans les différents services (41% en pédiatrie, 17% en service d'urgences, 9% en psychiatrie, 28% en médecine générale) et que 17% quittent l'hôpital dans les 12 h qui suivent l'admission aux urgences. Plus grave encore, 21% ne rencontrerait aucun spécialiste psychiatre avant sa sortie(178), mais ceci concerne également les adultes : l'étude de l'hôpital Bichat mentionne que seulement 50% de ses patients bénéficie d'un entretien à visée psychiatrique ; pour les autres elle n'a pas lieu soit parce que différée pour cause de transfert dans un autre service, soit même non demandée par le médecin(11%), ou soit refusée par le patient, ou en raison d'une sortie contre avis médical ou fugue(20%) (178) . Parfois même, les patients quittent les services de réanimation, où il a été nécessaire de les traiter, le chiffre de 25% est avancé par Bismuth et Guetta (179). Il a paru très important de s'attarder sur ces constatations, de ne pas banaliser la tentative de suicide médicamenteuse qui, malgré sa faible gravité somatique pour la plupart, sera répétée (42 à 47% des suicidants sont récidivistes) et provoquera le décès de 10% d'entre eux, dans les dix ans suivant le premier suicide.

A Genève, très récemment , l' OMS, à l'occasion de la Journée mondiale de prévention du suicide alerte la presse : « Le taux de suicide a augmenté de 60% dans



le monde au cours des 50 dernières années... » et ... « de plus en plus de personnes âgées mettent fin à leurs jours... ». Pour l'ONU, "il faut que le suicide ne soit plus considéré comme un tabou ou le résultat acceptable de crises personnelles ou sociales, mais un indicateur de santé relevant de risques psycho-sociaux, culturels et environnementaux qui peuvent et doivent faire l'objet de politiques de prévention".

Au-delà de 75 ans, les données de la littérature soulèvent une réaugmentation des suicides toutes causes confondues (78), plus marquée chez les hommes. Pour ce qui concerne nos résultats sur l'âge avancé, il n'existe ni reprise du nombre de suicide entre 70 et 80 ans, ni présence du sexe masculin.

### c) Rôle des antécédents :

Les généralistes prescripteurs évaluent à 30% le chiffre de leur patientèle présentant des difficultés psychologiques ou des troubles psychiques(124).

Deux tiers(65%) de nos patients présentent des antécédents psychiatriques, et les femmes comptabilisent trois fois plus de pathologies psychiatriques que les hommes. L'écart est important.

Ces patients, surtout ces femmes, seront bien plus tentées de consommer des médicaments psychotropes, pour « soigner »leur mal-être.

Dans l'étude des IMV au service des urgences de l'hôpital Bichat en 1992 (178), l'incidence des antécédents psychiatriques était de 43%, dont la nature était : tentative de suicide antérieure, ou consultation ou hospitalisation antérieure en psychiatrie. Une autre étude relève que les 4 /5 de ses suicidants étaient déprimés et 3/5 étaient traités par un antidépresseur(74).

La population actuelle serait « victime » d'antécédents psychiatriques plus nombreux, témoignant d'une évolution de la considération de l'individu dans le monde actuel, de phénomènes de société contre lesquels il devient difficile de lutter.

Dans quel sens faut-il considérer le processus ?

C'est plus fréquemment la présence de cet élément perturbateur « antécédent psychiatrique » qui occasionne une surconsommation de médicaments, puis la possibilité de passer à l'acte avec ingestion massive. Nous illustrons ainsi, la théorie exposée chapitre 2, concernant le rôle de facteurs individuels, tels les antécédents psychiatriques, dans l'apparition de conduites déviantes et/ou de « dérapages extrêmes » tels que la tentative de suicide.

Nous déplorons ici, le manque total de précision quant à la nature de ces antécédents psychiatriques, qui auraient pu être confrontés à la consommation de chaque grande

classe médicamenteuse(anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques) de façon à rechercher si oui ou non, le traitement proposé aux patients est adapté au diagnostic psychiatrique qui leur a été établi. De même, il nous sera impossible de témoigner de la cohérence entre symptomatologie et respect des référentiels médicaux : le médecin respecte-t-il les recommandations de prescriptions selon l'AMM des médicaments ? De façon plus claire, il est impossible de pouvoir prédire d'une surconsommation de psychotropes par « surprescription » de ces molécules justifiée par la pathologie psychiatrique éventuellement sous-jacente.

A l'avenir , il serait nécessaire de prévoir l'accès au dossier médical complet du patient (et non seulement à celui de l'hospitalisation en cours) pour définir avec précision le profil psychiatrique de chacun d'entre eux.

En effet, très fréquemment, lors de ce type d'interrogatoire, sont volontairement ou même involontairement occultées certaines données concernant ce volet de leur santé, soit par conception de « tabous »( par pudeur, par honte), soit tout simplement par omission, ou par modification de l'état de conscience rendant la réponse difficile (les antécédents sont souvent cachés car confèrent au patient un sentiment de honte, la liste des traitements, surtout pour les traitements antérieurs, est souvent incomplète par simple oubli) . Nous considérons donc ici, que ces éléments confèrent à l'étude ,à la fois un biais de réponse et un biais de mémorisation provenant de l'enquête.

#### d) Conclusion :

Il apparaît évident qu'en choisissant une telle population(service de psychiatrie), nous allons côtoyer une majorité de femmes ainsi qu'une morbidité psychiatrique supérieure à celle d'une population « banale ». Nos patients seront du fait, traités pour leurs pathologies consommant ainsi plus de médicaments(et de psychotropes). Ce choix initial induit l'existence d'un biais de sélection , cette population ne sera pas entièrement comparable à une population générale ; les résultats obtenus ne peuvent être totalement transposés à ceux d'une population générale.

#### Effectif de la population

Le premier point à souligner est que, pour la période d'étude, soit de 2001 à 2005, le nombre de 345 patients interrogés est faible comparé au nombre d'hospitalisations recensées à l'UAUP sur la même période (une moyenne de 1165 hospitalisations par an avec un peu plus de 50% de cas concernant les tentatives de suicide : ce qui

totaliserait environ 2500 patients). Il existe plusieurs types d'explications à cette remarque.

a) Rôle de la durée moyenne d'hospitalisation des tentatives de suicide médicamenteuses :

Cette durée moyenne du séjour hospitalier à la suite d'une IMV est effectivement très courte dans les études, de 3,1 jours (78), y compris en secteur de réanimation où seuls 10% des séjours dépassent les 24h (77).

L'UAUP, quant à lui, est un service qui ne prend en charge que des cas d'IMV dont les signes cliniques sont mineurs( les cas graves sont orientés sur d'autres services), du fait de la structure de ses locaux et de son fonctionnement administratif(6lits puis 8 en 2005 , une importante activité de consultations externes et interservices, ainsi qu'une activité de visites à domicile par le personnel infirmier spécialisé se développant depuis 2002). La durée moyenne de l'hospitalisation y est de 23h30 sur ces cinq années, très loin des 72h admises de façon consensuelle pour la prise en charge des suicidants. A cela s'ajoute l'ouverture en janvier 2002 de l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD) rattachée au service des urgences (8lits), traduisant le fait que bon nombre de patients admis pour surveillance et prise en charge d'une IMV, ne le sont plus à l'UAUP .

Le devenir des patients après une telle hospitalisation vient d'être précisé, il explique également la brièveté de séjour à l'hôpital relevant de telle pathologie.

b) Rôle de l'enquêteur dans l'inclusion des cas :

La durée des séjours associée à la méthode de recueil des cas peuvent expliquer ce petit effectif. En effet, ce recueil réalisé par l'interne en pharmacie , est tributaire de sa présence et de la présence du patient. Cependant, l'interne n'est pas présent sur les services hospitaliers, ici le CAP, à temps plein et ne se rend à l'UAUP que lorsque son travail au CAP le lui permet. Il suffit donc que le patient soit déjà sorti pour raison « X » (dont durée courte d'hospitalisation, fugue, sortie contre avis médical), ou soit en cours d'entretien psychiatrique, ou encore non interrogeable car « semi-comateux » ou par refus de coopérer, pour que la présence de l'interne ne coïncide pas avec la sienne . Il existe ainsi un phénomène « perte de patients » expliquant la non exhaustivité de l'enquête. Ces notions peuvent être assimilées à un biais de sélection.

## 2. Concernant le choix des variables

### Choix de la durée de traitement

Nous avons, pour « l'exploitation informatique, sélectionné les durées de traitement n'en choisissant qu'une par consommateur, la plus longue.

La répartition des durées de traitement a été envisagée par deux méthodes différentes : par calculs directement issus du logiciel (figure 22) et par calculs manuels suite au listing des durées à l'intérieur de chaque sous-classe médicamenteuse.

Les résultats obtenus sont identiques.

La sélection de la durée de traitement la plus longue, n'affecte en rien les résultats, et n'apporte aucun biais dans l'étude.

### **Choix de la demi-vie**

Nous avons étudié l'ensemble des demi-vies les plus courtes, les résultats obtenus coïncident avec les données de la littérature.

## 3. Concernant le questionnaire de l'enquête

A lui seul, ce questionnaire est responsable de biais, c'est le cas de beaucoup d'entre eux. Il est enquêteur et enquêté dépendant.

### a) Rôle de l'enquêteur :

L'enquêteur déjà responsable de biais de sélection (paragraphe précédent) provoque également un biais de mesure.

En effet, concernant les recherches sur la dépendance, les patients sont incapables, pour la plupart, de comprendre les questions relatives aux six critères de mesure ici employées (CIM10). L'enquêteur joue un rôle majeur dans sa façon de présenter et de reformuler les questions afin qu'elles soient bien comprises par le patient. Cela dépend de sa propre perception des choses et ne sera pas reproductible d'un enquêteur à l'autre.

On peut le considérer également responsable d'un biais de réponse : à l'issue des questions, l'enquêteur doit transcrire les réponses obtenues. Il interprètera encore les réponses en fonction de sa propre personnalité, si minime soit cette interprétation.

### b) Rôle de l'enquêté :

L'enquêté quant à lui, apporte des biais de réponse.

Il a tout d'abord besoin de comprendre ce que l'enquêteur lui demande. La réponse peut être de mauvaise qualité par mauvaise compréhension, refus ou incapacité de coopérer, voir malhonnête dans le sens où par pudeur ou par honte il n'avoue pas ses consommations et relations avec les substances psychoactives. Le tabac est rarement sujet à erreur, cependant l'alcool, les substances illicites, voire les médicaments psychotropes, sont souvent sous estimés dans leur quantités et fréquences de consommation; de même les antécédents psychiatriques sont volontiers passés sous silence.

Concernant les recherches sur les traitements, nous avons déjà signalé ce biais de mémorisation dû à l'enquêté, notamment pour les anciens traitements.

c) Caractère incomplet du questionnaire :

Rapidement dans son utilisation, nous avons découvert un manque de précision quant à l'interprétation qui en découle.

Selon la présentation du questionnaire, la recherche de critères CIM10 relatifs à la dépendance semblait globalisée à l'ensemble des médicaments du traitement, très rarement elle était individualisée envers 1 seul médicament. Elle ne s'adressait réellement à un médicament bien déterminé que lorsqu'un seul traitement était rapporté. Le renseignement était présent dans environ 1/3 des cas : une ou plusieurs spécialités étaient alors mentionnées avec de nombreuses remarques, en particulier sur le ressenti des syndromes de sevrage du patient pour chaque spécialité.

Il résulte de ce manque de précision, l'impossibilité de détecter des potentiels de dépendances encore ignorés comme l'indiquait notre objectif d'étude, sauf bien sûr dans le cas de consommation de médicament unique.

Dans certains cas, il nous semblait difficile d'expliquer la dépendance en fonction de la ou des substance(s) consommées par le patient.

Des patients étaient désignés « dépendants » par les critères du CIM10, sans au premier abord avoir de médicaments pouvant l'expliquer. Nous avons émis l'hypothèse que le niveau de dépendance avait peut-être été « apprécié » en fonction de consommations autres que médicamenteuses, c'est-à-dire consommation de tabac, d'alcool ou de substances illicites, conscients que celles-ci sont à mesurer à partir d'autres questionnaires (expliqués antérieurement et disponibles en annexe 3).

Pour ne citer que les sujets dépendants, pour les résultats concernant 28 d'entre eux, nous avons considéré qu'il existait un litige (pour les autres, aucune ambiguïté, 1 ou

plusieurs benzodiazépines étaient en cours). A regarder de plus près, nous avons avancé quelques explications :

- la benzodiazépine était en cours depuis moins de 3 mois, mais la dépendance était déjà présente et souvent la consommation simultanée d'autre substance psychotrope était notée ;
- la dépendance était présente mais la benzodiazépine probablement responsable qui avait été arrêtée l'avait peut être été dans des délais très proches (on a notion de l'arrêt du traitement mais pas depuis quand ?).

#### 4 . Concernant les consommations de substances

On assiste en fait à une polyconsommation de substances psychoactives, l'association alcool-tabac étant la plus fréquente(28% des cas), suivie de près de celle alcool-tabac-substances illicites.

Cette donnée coïncide avec les deux suivantes :

- parmi les intoxications médicamenteuses étudiées(73), un tiers des sujets ingérait concomitamment de l'alcool, alors qu'en 1990-1991 les données des CAP recensaient en France, l'alcool dans seulement 14% des IMV (76).
- Les chiffres les plus récents de simple consommation sont comparables à ceux de notre population : 37% des français consomment de l'alcool occasionnellement et 15% de façon quotidienne (61) (62) (63) (64).

#### *L'alcool*

77% de nos patients s'adonnent à l'alcool contre 93% en population générale.

A voir la fréquence « jamais » ,nos patients sont moins consommateurs d'alcool que la population générale.

		Population d'étude	Chiffres 2005
jamais		23,5%	7%
occasionnellement	33H, 98F	50,2%	37%
régulièrement	18H, 27F	17,2%	15%

Selon toutes les fréquences de consommation d'alcool, 2 à 3 fois plus de femmes que d'hommes, sauf au « quotidien », les hommes s'alignent péniblement sur des chiffres similaires. Ces résultats s'expliquent par le choix initial de la population : parmi les personnes réalisant une IMV on compte une majorité de femmes.

La quantité d'alcool consommée recueillie en quantité de verres standard par jour aurait pu être exploitée: cependant la nature de l'alcool n'étant pas précisée dans tous les cas, les quantités n'ont pu être comparées car non standardisées.

### *Le tabac*

En population générale, les chiffres de 2005 rapportaient 27% de fumeuses et 33% de fumeurs.

62% de fumeurs parmi nos patients, les femmes étant 3 fois plus nombreuses que les hommes. De nouveau cette proportion, et l'écart constaté avec la population générale traduit l'effet « biais de sélection » engendré par l'échantillonnage retenu initialement.

Les femmes fument de plus petites quantités de cigarettes que les hommes.

Ici, contrairement à la population générale, plus d'un adulte sur cinq fume plus de 10 cigarettes par jour puisque cela concerne même plus d'un adulte sur 2.

Cet écart important est probablement, toujours dû à l'échantillonnage d'inclusion de la population : le fait d'avoir réalisé une IMV et de présenter un terrain psychiatrique particulier entraîne une consommation accrue de tabac.

### *Les substances illicites*

Pour ces substances illicites, en accord avec les chiffres de l'OFDT (exposés dans le chapitre 3), les polyconsommations sont plutôt masculines avec un maximum de 4 substances illicites expérimentées . Cette consommation concerne les adultes jeunes, elle est plus souvent à titre d'expérimentation occasionnelle que régulière.

Les fréquences de leur nature est identique à celle rencontrée en population générale :

- le cannabis est largement répandu dans l'ensemble des tranches d'âge, essentiellement avant 40 ans
- héroïne, cocaïne et ecstasy sont plutôt « réservées » aux hommes

Globalement, parmi les consommateurs d'une seule substance illicite les femmes sont deux à trois fois plus consommatrices, mais aussi trois fois plus nombreuses selon les critères d'inclusion.

## 5. Concernant l'intoxication médicamenteuse

Les résultats trouvés ici, concordent avec d'autres trouvés dans la littérature détaillant ce comportement de consommation extrémiste qu'est l'intoxication médicamenteuse volontaire et exposés dans un chapitre précédent.

Dans près de 70% des cas, la population que nous étudions utilise son propre traitement à des fins de suicide, au même titre que d'autres populations(73)(74) (76).

De même, l'alcool est associé dans 16,5% des cas contre 14% à 30% des cas selon les 2 études respectives(73) et (75).

L'association de plusieurs toxiques est présente dans environ 45% des tentatives de suicides(75), pour nos patients ce chiffre s'élève à 59%; les intoxications sont essentiellement monomédicamenteuses : 41% pour notre étude ,versus 52% pour (73)et pour (178) et bimédicamenteuses : 33% versus 22% pour (73) et 24% pour (178) .

On constate que 80% des patients ingèrent au moins une benzodiazépine dans un but suicidaire , ils sont 66% pour une série de 776 IMV d'un service de réanimation en 1997(77) et 79% dans la série d'IMV de l'hôpital Bichat (178)

Parmi les 20 produits les plus utilisés, 16 molécules sont des psychotropes, majoritairement des benzodiazépines (16/10) et apparentées. Au total, les psychotropes représentent 65% des médicaments ingérés dans un but mal intentionnel.

Le bromazépam reste depuis des années la première molécule en cause(75) (76) (77). Dans les années 1990, après le bromazépam suivaient le flunitrazépam, le clorazépatate et le lorazépam(178). Parmi les antidépresseurs, la fluoxétine, l'imipramine et la clomipramine étaient les plus citées. Notre Top 10 permet d'apprécier l'évolution des « tendances » , qui sont liées à l'évolution des consommations habituelles et déviantes . L'alprazolam et les apparentées aux benzodiazépines ont détrôné le clorazépatate et le lorazépam. La fluoxétine a été supplantée par la paroxétine.

Le classement que nous avons effectué selon 4 grandes classes ne nous permet pas de comparaison détaillée avec la littérature ni d'étudier l'évolution des médicaments en cause dans les IMV .

## 6. Concernant la dépendance

Cette partie de l'étude nous a demandé un gros effort de recherche bibliographique, en vain !



S'agissant du principal objectif de notre travail, nous souhaitons disposer de données d'une part pour nous « guider » dans l'exploitation des données de l'étude et d'autre part pour comparer nos résultats.

Plusieurs moteurs de recherche et l'accès aux catalogues nationaux n'ont permis de trouver aucun document en rapport avec la dépendance aux médicaments psychotropes et sa mesure par la méthode du CIM10, malgré la proposition d'un certain nombre de mots clé.

C'est donc là l'originalité de ce travail : prouver la validité de l'utilisation des critères du CIM10 pour mesurer la dépendance.

Dans les mêmes proportions (environ 30% chacun), nous définissons 2 groupes de patients dont la consommation de psychotropes semble douteuse : des patients dont la dépendance est suspecte et des patients définis dépendants selon les critères du CIM10 ; ils seront comparés entre eux et avec les témoins non dépendants.

Les femmes sont très majoritairement concernées par la dépendance (2/3 vs.1/3) mais dans quelle mesure ce résultat peut-il être considéré significatif puisque la population est principalement féminine ?

La présence d'antécédents psychiatriques possède une influence sur l'apparition d'une dépendance et sur son niveau ; les sujets pour qui l'on suspecte une dépendance et les vrais dépendants sont dotés d'un terrain psychiatrique dans deux fois plus de cas que les témoins.

Il n'existe aucun lien entre la consommation de tabac, d'alcool ou de substances illicites et l'apparition d'une dépendance. Cette partie des recherches a permis d'infirmier notre doute à propos de la nature des substances impliquées dans cette mesure de dépendance. Ainsi, les résultats issus de l'analyse des critères du CIM10, ne pouvaient plus se rapporter qu'aux médicaments.

Les patients dépendants et les moins dépendants se procurent les médicaments grâce à l'aide de médecins, alors que les témoins ont la particularité d'être pratiquement les seuls à pratiquer l'automédication.

Un lien est établi entre la dépendance et la façon de se procurer les médicaments.

La consommation de benzodiazépines a un rapport avec la dépendance, uniquement dans la mesure où le traitement est en cours. Le nombre de benzodiazépines est proportionnel à la gravité de la dépendance. On constate qu'à mesure que la gravité

de la dépendance augmente, le sujet consomme plus de benzodiazépines, la progression du nombre de benzodiazépines se fait aux dépens de celles aux demi-vies courtes.

La durée d'un traitement psychotrope est dotée d'un impact sur le niveau de dépendance.

## 7. Concernant la prescription

### *Qui prescrit et à qui et quoi?*

18% des patients inclus ne possèdent aucun traitement.

Pour 82% de nos patients les médicaments sont prescrits.

Les patients présentant quelques critères de dépendance sont plus nombreux à obtenir leur médicaments que les « témoins » par l'intermédiaire d'une prescription : ils en ont absolument besoin ; 52% obtiennent leurs médicaments (53,4% des médicaments) auprès d'un médecin généraliste et 30% (44% des médicaments) auprès d'un spécialiste.

Les autres patients, 18% obtiennent leurs médicaments (2,6% des médicaments) sans prescription directe (ce sont préférentiellement les sujets ne présentant aucun critère de dépendance).

Les médicaments à potentiel de dépendance sont largement plus prescrits par les généralistes que par les spécialistes. Pour les benzodiazépines, un peu moins du double de prescriptions.

Pour les autres, ce sont les mêmes proportions.

Les durées moyennes de prescription sont de 0 à 12 mois.

Quand aux spécialistes, ils prescrivent très légèrement plus d'antidépresseurs que les généralistes (les spécialistes réalisent 0,55% de prescriptions supplémentaires d'antidépresseurs par rapport aux généralistes), mais prescrivent 1/3 de fois moins d'anxiolytiques BZD et moitié moins d'hypnotiques BZD que leurs confrères généralistes. Leurs prescriptions s'étendent sur des durées entre 3 et 36 mois.

En revanche on constate que les autres psychotropes, qui n'ont pas de potentiel de dépendance, dominent dans les prescriptions des spécialistes (neuroleptiques, thymorégulateurs ...)

## Durées des traitements et origine de la prescription

L'étude ainsi orientée, nous commenterons uniquement les prescriptions de médicaments psychotropes.

82% des patients consomment ou ont consommé des médicaments psychotropes et se répartissent ainsi selon les modalités de consommation:

consommation	Méd. Psy : en cours ; arrêté		Méd. Psy : en cours		Uniquement BZD en cours	
1 méd. Psy.	79	23%	87	25%	153pers	54,1%
2 méd. Psy	88	26%	93	27%	66pers	23,5%
3 méd. Psy	65	19%	56	16%	4pers	1,4%
4 méd. Psy	26	7%	13	3,7%		
5 méd. Psy	10	3%	4	1,1%		
6 méd. Psy	15	4%	0	0%		
	283	82%	253	72,8% total Sur 345	153+132+12 =297 BZD	79% total sur 345
345patients au total	62 pers. pas ttt psy		30 pers. ttt. psy.totalt .arrêté		57 pers. ont BZD arrêtées	

Sur 345 patients, 62 n'ont aucun traitement psychotrope et sur les 283 patients sous traitement psychotrope :

- 30 ont uniquement des médicaments arrêtés.
- 253 ont au moins un médicament en cours , soit 1 soit 2 soit 3 soit 4 soit 5 médicaments en cours.
- 223 bénéficient d'un traitement par benzodiazépine en cours, soit 1 seule, soit 2 ou 3 simultanément.

Dans la population totale : 82% possède un traitement psychotrope, pour 73%, le traitement psychotrope est en route et 79% consomment des benzodiazépines en cours.

Les prévalences de prescription de l'ensemble des médicaments par grande classe (qu'ils soient arrêtés ou en cours) dans la totalité de la population sont (figure 19):

- 54,5% de benzodiazépines avec 38% d'anxiolytiques soit plus de deux fois plus que d'hypnotiques (15%) et environ 2% d'autres benzodiazépines. Elles correspondent à 21 molécules différentes.
- 3% de médicaments à potentiel de dépendance autres que des benzodiazépines (STABLON, anxiolytique ou hypnotique méprobamate et morphine) sont représentés par 5 molécules différentes.
- pour la dernière classe : médicament sans potentiel de dépendance, 42,5% dont les plus fréquents sont les antidépresseurs (30%), les neuroleptiques

(7%), les anxiolytiques simples (3%) et les thymorégulateurs pour 1%. Il existe 37 molécules différentes.

Au total, 694 prescriptions de 64 molécules différentes ont été identifiées chez 345 patients. Il existe donc des associations (certains consomment plusieurs médicaments comme nous venons de l'exposer).

TOP10...20...30 : médicaments les plus fréquents parmi l'ensemble des médicaments.

Parmi les 30 premiers (sur 64), on trouve 18 médicaments à potentiel de dépendance dont 15 benzodiazépines, puis 9 antidépresseurs et 3 neuroleptiques .

Le bromazépam avec 12% des prescriptions est en tête suivi de la paroxétine(10,5%), de l'alprazolam(9,8%) et de la fluoxétine(6,6%)...

On peut constater une grande similarité entre le Top 10 des médicaments de l'intoxication et celui-ci, à ceci près que l'alcool est présent dans les intoxications puis qu'il existe une inversion entre l'alprazolam et la paroxétine.

Le public consommateur a tout à fait conscience, grâce à son utilisation souvent exagérée ou à mauvais escient, des effets encourus par la prise d'anxiolytiques. C'est pourquoi ils sont plus nombreux dans le Top 10 « intoxication » (8 en comptant l'alcool) que dans celui-ci (6). Ce sont les mêmes molécules anxiolytiques. Les antidépresseurs sont plus nombreux pour les traitements ce qui est encourageant, laissant à supposer que les troubles psychiatriques sont mieux pris en charge.

Pour la suite de l'exploitation concernant les prescriptions, nous ne considérerons plus que les médicaments en cours.

Prévalence de prescription sur les traitements en cours.

Pour l'ensemble des consommateurs de médicaments en cours, 519 médicaments sont répertoriés (sur 694 au total) chez 253 patients (73%).

On remarque les dominances :

- 40% d'anxiolytiques benzodiazépiniques, dont 61% émanent du généraliste et 37% du spécialiste ; ce sont pratiquement les seuls médicaments à être consommés sans prescription (2%).
- 29% d'antidépresseurs, provenant à 51% du généraliste et 49% du spécialiste.
- 14% d'hypnotiques benzodiazépiniques , aux deux tiers prescrits par le généraliste, le reste l'étant par le spécialiste.
- et 8% de neuroleptiques , prescrits à 80% par le spécialiste.

puis 0,03% d'anxiolytiques simples, 0,002% de benzodiazépines à propriétés myorelaxantes et d'hypnotiques à base de méprobamate ; la fréquence de consommation des autres médicaments ne dépasse pas les 0,001%.

Les demi-vies des benzodiazépines consommées sont longues pour la moitié d'entre elles, moyennes pour le tiers et courtes pour le 1/5<sup>ème</sup>.

### Comment prescrit-on ? Durées des traitements

Nous les avons étudiées dans un premier temps grâce au logiciel , ainsi nous disposons de leur répartition par classe.

Puis , curieux d'en avoir le détail par sous classe, nous les avons calculées manuellement.

Les résultats peuvent se confondre :

- 1/3 des durées de traitement sont inférieures à 3 mois ;
- un peu plus d'1/3 des durées de traitement sont comprises entre 4 et 12 mois ;
- le dernier 1/3 se divisant en deux
  - 17% des durées de traitement sont comprises entre 13 et 36 mois ,
  - et 17% des durées de traitement sont supérieures à 36 mois.

Les figures 23 et 24 nous apportent quelques conclusions :

- Les médicaments à potentiel de dépendance autres que les benzodiazépines (STABLON, méprobamate, morphine) sont très peu consommés, prescrits autant par le généraliste que le spécialiste , ne dépassant que très rarement les 36 mois.
- Les benzodiazépines représentent la moitié des psychotropes ; 1/3 sont prescrites pour une durée « réglementaire » c'est-à-dire inférieure à trois mois, les 2 autres tiers dérogent aux RMO. 20% dépassent des durées de 36 mois. Parmi elles, les anxiolytiques deux fois plus nombreuses que les hypnotiques sont consommées avec des durées similaires aux hypnotiques. Les femmes en consomment 5 fois plus que les hommes. Le sexe féminin oriente la femme à consommer des ou plus de benzodiazépines. La relation est différente avec les hypnotiques.
- les antidépresseurs sont nettement moins prescrits pour des petites durées (inférieures à 3 mois) que les benzodiazépines. Le pic de leur durée de

traitement est 1 an ; il est en quantité égale à la somme des durées supérieures à 1 an.

Il existe des dépassements de durées de traitement, le traitement le plus long est de 384 mois, il s'agit de bromazépam.

37 patients ont eu ou ont des traitements pour des durées de plus de 60 mois, résultant dans 1/3 des cas seulement de prescription d'un généraliste.

### Associations

Parmi les traitements en cours, les associations rencontrées vont de 2 à 5 médicaments psychotropes. Les médecins généralistes sont les moins « respectueux » des règles de prescription des médicaments psychotropes.

2 médicaments :

2 médicaments		
AXB-Antidépresseur 40%	Durées bien réparties	G=S
HYB-AXB 12%	Pour la ½ les 2 durées > 36 mois	8G-3S
HYB-Antidépresseur 11%	Durée HYB < 12 mois	8G-2S

Des associations sont interdites, elles sont prescrites par des **généralistes** :

- 2 associations AXB - AXB
- 1 association AXB - AB,
- 1 association AB - AB

et pour l'ensemble, pour 2 psychotropes seulement les durées sont respectées (les autres sont supérieures à 36 mois).

3 médicaments :

3 médicaments		
AXB-HYB-antidépresseur 34%	Durées > 3 mois pour ¾ des AXB et Antidépresseurs, pour 8 AT > 1 an	12G-8S
2 dépendogène voire 3 + autre psychotrope 28%	Durée > 3 mois pour ½ des médicaments	G=S

Souvent dans ces associations les molécules de benzodiazépines sont en cours depuis plus de 3 mois, et le spécialiste est plus souvent le prescripteur.

4 médicaments

4 médicaments		
3 dépendogènes + autre psychotrope 31%	Pour la ½, durée > 36 mois	3G-S
2 BZD+antidépresseur + autre psychotrope 38%	Antidépresseur > 3 mois	S
1BZD+1AT+1NL+ autre psychotrope 31%	Durées > 3 mois	1G-3S

5 médicaments :

5 médicaments		
4BZD+1antidépresseur	25%	Durée<1an
		G
2BZD+morphine+2autres psychotropes		

### conclusion

Si l'usage des psychotropes, et plus particulièrement des benzodiazépines, est problématique pour la majorité de cette population, la prescription semble elle aussi, problématique.

Notre enquête montre que les durées de prescription et les associations sont, dans un nombre non négligeable de cas, non-conformes aux RMO.

Selon le prescripteur, généraliste ou spécialiste, les classes médicamenteuses prescrites diffèrent, de même que les durées de prescription. C'est le généraliste qui prescrit sur les durées les plus courtes (mais essentiellement entre 3 et 12 mois) et le spécialiste sur des durées plus longues.

Il manque cependant, dans notre interprétation, le motif de la prescription (mais également la prévalence des troubles anxio-dépressifs) pour juger de la prescription « justifiée » ou non de psychotropes sur de telles durées (jusqu'à 36 mois, voire plus).

### **Conclusion et perspectives**

L'usage « toxicomaniaque » de benzodiazépines repose sur leur propriétés pharmacologiques d'une part et sur les facteurs individuels (notamment les antécédents psychiatriques) d'autre part.

Au sortir de cette enquête, les résultats semblent concorder avec ceux d'autres études menées par les CEIP (OSIAP, OPPIDUM ...) où la classe des benzodiazépines est en tête du palmarès des produits surconsommés par les patients mais aussi en tête des produits en cause lors d'intoxications médicamenteuses volontaires.

Parmi les sujets consommant des benzodiazépines, les femmes sont, d'après le modèle multivarié, davantage exposées à développer une dépendance aux benzodiazépines que les hommes, et ce d'autant plus que le nombre de benzodiazépines consommées augmente.

Nous avons insisté à plusieurs reprises sur le fait que le choix de notre population constituait probablement un biais, c'est un fait. Malgré cela, persiste la nécessité de détecter et de prévenir les troubles psychiatriques, de continuer à mettre en place des actions de prévention concernant les consommations de médicaments psychotropes ainsi que les suicides...

Une nouvelle perspective serait de modifier notre population, et éventuellement d'améliorer le questionnaire.

L'idéal serait de travailler sur une population à mixité exemplaire, sans pléthore d'antécédents psychiatriques (y compris IMV) afin de minimiser sa consommation de médicaments psychotropes : cela reviendrait à choisir une population standard, en médecine générale par exemple ou au sein d'un service d'urgences médicales où les échantillons de population sont multiples.

L'enquête pourrait alors se dérouler sur quelques semaines (par exemple 1 ou 2 mois) par année (1 par semestre).

Pour éviter certains biais, la confier à une seule et même personne dont la mission ne serait que celle-ci dans le temps prévu (si le choix se portait sur un service d'urgences).

Quant au questionnaire, il semble impératif de disposer de :

- données précises sur les antécédents médicaux-psychiatriques
- lister en les séparant les traitements psychotropes en cours et arrêtés
- la posologie et durée du traitement
- la codification CIM10 pour chaque médicament en cours



## CONCLUSION

En France, la consommation abusive de certains médicaments est à l'origine de nombreux problèmes, tant sur le plan de la santé publique que sur le plan économique.

Le but de ce travail a été de mettre en évidence les principales classes de psychotropes pouvant entraîner des dépendances avec la classe des benzodiazépines, la plus « réputée » à engendrer des problèmes de dépendance.

Réglementairement délivrées sur prescription, les molécules psychotropes sont sujettes à de nombreux abus, les malades diminuant ou augmentant la posologie de leur traitement en fonction de leurs angoisses ou de leurs insomnies, sans tenir compte d'un avis médical.

Si l'inobservance est fréquemment rapportée, les bonnes pratiques de prescription ne sont pas toujours respectées par les prescripteurs. Prescription trop rapide de psychotropes ? non respect des RMO ? insistance du patient ? Toutes ces « mauvaises » pratiques ont conduit à des situations non maîtrisées et à un problème majeur d'abus.

Or, le problème d'abus n'est pas isolé, si elles sont consommées de manière excessive, ces molécules sont aussi fréquemment retrouvées lors d'ingestion massive dans des contextes d'intoxication médicamenteuse volontaire.

Notre enquête, réalisée de 2001 à 2005, à l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques, était destinée à évaluer la pharmacodépendance chez des patients hospitalisés pour intoxication médicamenteuse volontaire.

Bien que concernant une population particulière, sans doute plus à même de développer une pharmacodépendance que la population standard, nos résultats ont confirmé le haut potentiel dépendogène des benzodiazépines et apparentées. Ils montrent également un problème de prescription et de suivi des traitements par psychotropes. Une partie des prescriptions dépasse largement les 4 semaines recommandées dans le traitement de l'anxiété ou de l'insomnie pouvant atteindre plusieurs années.

De plus, à l'heure où l'on parle de polyconsommation chez le toxicomane, notre enquête a révélé, dans notre population, une « polyprescription » de médicaments psychotropes, avec jusqu'à 5 molécules prescrites simultanément.

Nos données confirment à la fois un réel problème, non seulement d'utilisation, mais aussi de prescription et de suivi des traitements psychotropes, et plus particulièrement des benzodiazépines.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Circulaire ministérielle DPHM/03/09/90/1 du 1<sup>er</sup> Octobre 1990 [en ligne].  
Disponible sur site <<http://Afssaps.santé.fr>> (consulté le 23/12/06)
2. Convention unique des stupéfiants de 1961, réactualisée en 1972  
Article 38 : « traitement des toxicomanes » puis « mesures contre l'abus de stupéfiants »  
Article 38bis : « accords prévoyant la création de centres régionaux » [en ligne]. édité par : Nations Unies, 30p, dispo. Sur <[http://www.unodc.org/pdf/convention\\_1961\\_fr.pdf](http://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf)> (consulté le 23/12/06)
3. Décret n°99- 249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le Code de la Santé Publique, JO du 1<sup>er</sup> Avril 1999.
4. Code de santé publique : articles... R5219-1 à R5219-15 du décret n°99, 249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance.
5. Plaquette de l'Afssaps  
« Réseau des CEIP : une aide à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives » 4 p. Edition 2004 [en ligne].  
Disponible sur < <http://Afssaps.santé.fr>> (consulté le 23/12/06)
6. Afssaps  
« Missions et compétences de l'Afssaps » [en ligne].  
Disponible sur < <http://Afssaps.santé.fr> > (consulté le 13/05/06)
7. Afssaps  
Les CEIP : Rapport d'activité 2004. Bilan scientifique [en ligne]. janvier 2006. Disponible sur < <http://Afssaps.santé.fr> > (consulté le 13/05/06)
8. Afssaps  
« Dispositif d'Evaluation de la pharmacodépendance » [en ligne]. mise à jour juillet 2005.  
Disponible sur < <http://Afssaps.santé.fr> > (consulté le 13/05/06)
9. Afssaps  
Les CEIP Rapport d'activité 2005. Bilan scientifique [en ligne].  
Disponible sur < <http://Afssaps.santé.fr> > (consulté le 13/05/06)
10. OFDT  
Etude « Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière » SAM.  
Elément de conclusion, oct. 2005, [en ligne].  
Disponible sur <http://OFDT.fr> (consulté le 12/07/06)
11. LAUMON B, GADEGBEKU B, MARTIN JL, BIECHELER MB, and the SAM Group.  
Cannabis intoxication and fatal road crashes in France : population base case-control study.  
BMJ, 2005, 1331-1371
12. OFDT  
REITOX  
Rapport annuel 2006 [en ligne]. 127p  
Disponible sur <<http://ofdt.fr/BDD/publications/docs/>> (consulté le 12/11/06)

13. LAPEYRE-MESTRE M  
Actes de Xèmes rencontres du CEIP de Toulouse. « Surveillance des ordonnances falsifiées : résultats OSIAP 2005 » 17 janvier 2006 - 22p[en ligne]. Disponible sur < [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Actes\\_des\\_Xème\\_rencontres\\_version\\_final.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Actes_des_Xème_rencontres_version_final.pdf)> (consulté le 12/11/06)
14. Afssaps-CEIP  
OSIAP : résultats des enquêtes 2004-2005[en ligne] - 10p Octobre 2006, Disponible sur [http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma/enquete\\_osiap\\_2005.pdf](http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma/enquete_osiap_2005.pdf) (consulté le 12/11/06)
15. LAPEYRE-MESTRE M, ROUSSIN A, MONTASTRUC JL  
Bulletin CEIP Midi Pyrénées. Résultats OSIAP 2004 Juin 2005, 13, n°41 - 2p [en ligne].Disponible sur <[http://centrpharmacodépendance.net/toulouse/juin\\_2005/bulletinCEIPjuin20051.pdf](http://centrpharmacodépendance.net/toulouse/juin_2005/bulletinCEIPjuin20051.pdf)> (consulté le 14/03/07)
16. OFDT  
Note d'information du 14 novembre 2003 : les produits collectés par le dispositif socio-sanitaire de juillet 2002 à septembre 2003[en ligne].  
Disponible sur < <http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/notes.htm>> (consulté le12/11/06)
17. Bulletin régional d'information sur les pharmacodépendances du CEIP du Nord-Est  
Décembre 2002, Bulletin n°2 - 4p
18. Bulletin régional d'information sur les pharmacodépendance du CEIP du Nord-Est  
Décembre 2003, Bulletin n°4 - 6p
19. DJEZZAR S, DEBRUS M, DALLY S  
Soumission chimique : résultats de l'enquête nationale 2003-2005 CEIP de Paris[en ligne]. 2005,-19p. Disponible sur < <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma/nplshim.pdf>> (consulté le 14/03/07)
20. DJEZZAR S, ARDITTI J  
La soumission chimique.  
J. Eur, 2004, 17, 220-224
21. Afssaps  
Résultats de l'enquête ASOS 2005 et résumés des enquêtes ASOS de 2001 à 2004[en ligne]. octobre 2006 - 3p.  
Disponible sur < [http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma\\_enquete\\_asos\\_2005.pdf](http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma_enquete_asos_2005.pdf)> (consulté le 14/03/07)
22. HARAMBURU F  
Antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées : résultats de l'enquête ASOS 2002  
17 janvier 2006, Actes des Xèmes journées du CEIP de Toulouse, 22p[en ligne].Disponible sur < [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Actes\\_des\\_Xème\\_rencontres\\_version\\_final.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Actes_des_Xème_rencontres_version_final.pdf)> (consulté le 12/11/06)
23. Afssaps  
Communiqué de presse :point sur le bon usage des produits de santé : médicaments et conduite automobile, de nouveaux pictogrammes plus informatifs[en ligne].Septembre 2005,  
Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/3/indpicto.htm> (consulté le 23/02/07)
24. Arrêté du 18 juillet 2005  
Modification de l'apparition du pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments [en ligne].  
Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/3/indpicto.htm> (consulté le 23/02/07)

25. Afssaps  
Bulletin n°4 de vigilance de l'Afssaps[en ligne]. Nov.Déc. 2000  
Disponible sur <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/indbvigi.htm> (consulté le 14/03/07)
26. BUND JM  
Bulletin ordinal du conseil régional de l'ordre des pharmaciens de Champagne-Ardenne :  
rappel sur le Rohypnol[en ligne]. Décembre 2006, n°62 10p. Disponible sur <<http://www.ordre.pharmaciens.fr/upload/ActuStruc/64.pdf> (consulté le 6/12/06)
27. HEMERY ML, PINZANI V, BLAYAC JP  
Quoi de neuf sur le ROHYPNOL ? [en ligne].  
Lettre du CEIP de Montpellier, novembre 2003 - 4p[en ligne] Disponible sur <[http://www.centre.pharmacodépendance.net/montpellier/lettre\\_ceip\\_MP\\_nov\\_2003.pdf](http://www.centre.pharmacodépendance.net/montpellier/lettre_ceip_MP_nov_2003.pdf)
28. Afssaps  
Communiqué : Principales modifications réglementaires issues du décret n°2007-157 du 5  
février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la Santé Publique  
JO du 7.2.2007[en ligne]. Disponible sur<[http://afssaps.sante.fr/htm/10/pharma/décret-2007-157-substances\\_vénéneuses.pdf](http://afssaps.sante.fr/htm/10/pharma/décret-2007-157-substances_vénéneuses.pdf)
29. LAPEYRE-MESTRE M  
Le nouveau décret du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses. JO du 7.2.07 : une  
simplification des procédures de suivi des médicaments soumis à prescription obligatoire, en  
particulier les stupéfiants.  
Bulletin d'information de Pharmacologie du CHU de Toulouse n°14 - 6p, [en ligne]. 2007  
Disponible sur <http://www.bip.31.fr/ips.php> (consulté le 14/03/07)
30. PARQUET PJ  
Pour une prévention de l'usage des substances psychoactives : usage, usage nocif, dépendance.  
Education pour la santé, Editions CFES, 1998 - 46p
31. REYNAUD M  
Les toxicomanies : alcool, tabac, médicaments, drogues  
Paris, MALOINE, 1984 - 509p
32. Drogues : savoir plus, risquer moins  
Livres de connaissances ou drogues et usages : chiffres clefs  
MILDT/CFES, 1999 - 26p
33. MOREL A  
Prévenir les toxicomanies  
DUNOD, Paris 2004 - 319p
34. REYNAUD M, CHASSAING JL, COUDERT AJ  
Les toxicomanies médicamenteuses  
Paris, PUF, 1989 - 124p
35. RICHARD D, SENON JL  
Dictionnaire des drogues, toxicomanies et dépendances  
Paris, Larousse, 1999 - 433p
36. ETESSAMI P  
Pharmacodépendance au Respilène  
Thèse Med. : Nancy I : 1997

37. NAHAS G, TROUVE R  
Toxicomanies et pharmacodépendance  
Paris, Masson, 1998 - 148p
38. HERVE F  
Les drogues et la dépendance en 200 questions  
Paris, Edition de Vecchi, 2002 - 159p
39. REYNAUD M, PARQUET JP, LAGRUE G  
Les pratiques addictives  
Edition Odile Jacob, 2000 - 171p
40. BRIEFER JF  
Psychopathologie de la toxicomanie : le diagnostic descriptif (DSM IV et CIM 10) et ses déterminants socio-culturels  
Revue Médicale de la Suisse Romande, 1996 - tome 16, 727-733
41. LAQUEILLE X, URIBE M, OLIE JP  
Aspects cliniques actuels de la toxicomanie  
Revue du Praticien, 1995, tome 45 n°11, 1359-1363
42. Expertise collective de l'INSERM à propos du tabac : comprendre la dépendance pour agir  
Diagnostic et traitement de la dépendance[en ligne] Disponible sur<<http://ist.inserm.fr/basisrapports/tabac-dependance.html>(consulté le 23/12/07)>
43. Comité d'experts de la pharmacodépendance  
28° rapport de l'OMS  
Genève, édition 1993
44. PEDINIELLI JL  
Psychopathologie des addictions  
Paris, PUF, 1997 - 126p
45. BANTMAN P, LESJRAT Y  
Le DSM IV : où en sommes-nous ?[en ligne] Disponible sur<<http://www-serpsy-org/actualites/dsm4.html>> (consulté le 23/12/07)
46. Mise à jour de la Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> édition  
Extrait du bulletin épidémiologique de l'OPS : édition complète du n°2, vol. 24, [en ligne] Juin 2003 Disponible sur <[http://www.patho.org/french/dd/ais/EB\\_v24n2-classification.htm](http://www.patho.org/french/dd/ais/EB_v24n2-classification.htm)> (consulté le 12/05/07)
47. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION-DSMIV  
Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux  
Masson, Paris, 1996 - 1056p
48. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - CIM 10  
Classification internationale des troubles mentaux et des comportements  
Masson, Paris, 1994 - 226p
49. FERNANDEZ L, CATTEEUW M  
Clinique des addictions : théorie, évaluation, prévention et soin  
Paris, Ed. Nathan université, 2002 - 161p

50. REYNAUD M  
Usage nocif de substances psychoactives  
Paris, la Documentation Française, 2002 - 272p
51. PEDINIELLI JL, ROUAN G  
Les dépendances : lectures psychopathologiques  
Alcoologie, addictologie, 2000, tome 22(1), 5-8
52. SPECK L  
Risques de surconsommation de Zolpidem (STILNOX®) ou de Zopiclone (IMOVANE®) :  
enquête en Lorraine chez les pharmaciens d'officine sentinelles  
Thèse Med. : Nancy 1 : 2005 ; n°28
53. La prévention c'est s'informer, conseiller, dialoguer, accompagner...  
Plaquette « tranquillisants, somnifères parlons-en... » destinée aux pharmaciens dans le cadre  
du programme départemental de Prévention des Dépendances aux Médicaments  
Réalisée par le CODES 54, juillet 2003
54. POIRIER MF, GINESTET D  
Médicaments détournés de leur usage à des fins toxicomaniaques  
Revue du Praticien, 1995, 45, 1364-1366
55. REYNAUD M, SCHWAN R  
Diagnostic des addictions  
Revue du Praticien, 2003, 53(12), 1304-1314
56. YERSIN B  
Les questionnaires de dépistage en alcoologie  
Alcoologie, 1999, 21, 397-401
57. PLANCHE F, REYNAUD M et coll.  
La transferrine désacylée : CDI en pratique alcoologique quotidienne  
Alcoologie, 1998, 20, 127-135
58. PERRIOT J  
Abrégé de Tabacologie  
Paris, 1995 - 195p
59. ADES J  
De la consommation à l'addiction  
Encéphale du Praticien, Masson, HS mai 2002
60. MARTIN C, GRABOT D, AURIACOMBE M et coll.  
Données descriptives issues de l'utilisation de l'« Addiction Severity Index » en France  
Encéphale, 1996, vol. 22(5) : 359-363
61. COSTES JM  
Drogues et dépendances, données essentielles - OFDT  
Edition La Découverte, collection GUIDES, 2005 - 204p
62. BECK F, LEGLEYE S, SPILKA S et coll.  
Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005  
Revue Tendances, n°48, Mai 2006 - 6p  
OFDT/INPES

63. Drogues et dépendances : indicateurs et tendances 2002  
Paris, OFDT, 2002 - 368p
64. Drogues et dépendances  
Editions INPES, mars 2006 - 177p
65. AUBIN HJ, BARRUCAND D  
Interrelation entre les dépendances alcooliques et tabagiques  
Alcoologie, 1995, 17(4), 281-286
66. LIBOT L  
Prise en charge préhospitalière des IMV avec coma : à propos d'une enquête nationale de pratique.  
Thèse Med : Nancy 1 : 2005
67. BEDEYRAN G, PARAYRE C  
Suicide et tentatives de suicide en France : une tentative de cadrage statistique.  
Etude et Résultats n°109, avril 2001  
DREES (Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques)
68. HATTON F, FACY F, LETOULLEC A  
Evolution récente de la morbidité par suicide en France 1985-1994  
Bulletin épidémiologique hebdomadaire, n°30, 132-133 [en ligne]1996, Disponible sur <http://www.invs.santé.fr> (consulté le 28/11/06)
69. LAMBERT H, MANEL J, BELLOU A, ELKOUCH S  
Morbidity and mortality from acute drug poisonings in France.  
Revue du Praticien, 1999, 47, 716-720
70. Causes médicales de décès : résultats définitifs. France.  
Le Vésinet : INSERM H<sub>5</sub>C<sub>8</sub>, 1996
71. MATHIEU-NOLF M  
Présentation du bilan d'activité du centre antipoison de Lille  
Année 2000 - p12-20
72. SCHWARTZ VI, RÜDER S, KRAPPWEIS S, ISRAEL M, KIRCH W  
Epidemiology of attempted suicide using drugs. An inprimry from the Dresden University Clinic  
Dtsch Med Wockenschr., 2004 July, 129(31-32), 1669-73
73. STAIKOWSKY F, THEIL F, CANDELLA S  
Evolution des médicaments utilisés dans les intoxications médicamenteuses volontaires examinées aux urgences  
La Presse Médicale, 2005, 34(12), 842-846
74. SAVUC P, BEDRY R, FLESCH F  
Epidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires  
Médecine Thérapeutique, 1999, tome 5(1), 45-48
75. JOUGLARD J  
Epidémiologie des intoxications aiguës avec études des principaux produits ingérés  
Xème conférence de Réanimation, Nimes, 27 novembre 1992  
Réa. Urg., 1993, 2, 176-180



76. POMMEREAU X, FAVAREL-GARRIGUE JC  
Tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse aiguë  
Revue du Praticien, 1990, 81, 31-34
77. FLESCH F, TOURNOUD C, KRENCKER E et coll.  
Analyse rétrospective de 10335 cas d'intoxication dans un service de réanimation de 1987 à 1997  
Journée scientifique de la société toxicologique clinique, Paris, 12 octobre 1998 (abstract)
78. MOUQUET MC  
Les pathologies traitées en 1993 dans les services de soins de courte durée. Enquête de morbidité hospitalière 1992-1993  
Paris : SESI, 1996, Ministère de l'emploi et de la solidarité, n°274 et 274 bis - 255 et 467p
79. NEUROSCIENCES : usage de substances psychoactives et dépendance  
Résumé de l'OMS, - 40p[en ligne] Genève 2004  
Disponible sur <[www.who.int/substance\\_abuse/publication/en/neuroscience-F.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publication/en/neuroscience-F.pdf)>  
(consulté le 23/12/06)
80. TASSIN JP  
Toxicomanies : les voies de la dépendance  
Concours Médical, 2001, vol.18(125), 1212-1214
81. HOREL S, LENTIN JP  
Drogue et cerveau  
Actuel, PANAMA, 2005 - 205p
82. HAMMOND C  
Neurobiologie de la dépendance : le faisceau du plaisir et de la récompense[en ligne]  
INSERM, U29  
Disponible sur <[www.inrp.fr/Access/biotic/neuro/drogues/html/dependance.htm](http://www.inrp.fr/Access/biotic/neuro/drogues/html/dependance.htm)>  
(consulté le 23/12/06)
83. Neurobiologie[en ligne].  
Disponible sur  
<[www.centre-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.htm](http://www.centre-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.htm)>  
(consulté le 16/03/07)
84. ROQUES B  
La dangerosité des drogues : mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques  
Médecine Sciences, déc. 200, n°12, vol. 16, 1346-1354
85. OLLAT H  
Neurobiologie des dépendances[en ligne].  
Disponible sur <[www.formation.tabacologie.globalink.org/OLLAT2000/cours.htm](http://www.formation.tabacologie.globalink.org/OLLAT2000/cours.htm)>  
(consulté le 16/03/07)
86. BRUN V  
Le pharmacien d'officine face aux toxicomanie médicamenteuses  
Thèse Pharma., Clermond-Ferrand I, 1993 - 143p
87. BAUMANN M, ALLA F, EMPEREUR F  
Psychotropes et dépendances : profil de consommateurs et trajectoires de leurs comportements  
OFDT/ENSP, Université de Nancy I, juillet 2001 - 95p

88. BECK F, LEGLEYE S, PERETTI-WATEL P  
Penser les drogues : perception des produits et des politiques publiques. Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les psychotropes : EROPP 2002  
OFDT, janvier 2003 - 116p
89. Extrait du Rapport annuel de l'ONU sur les drogues au niveau mondial[en ligne].  
Disponible sur <<http://membres.lycos.fr/coat/conseils/aideetactioncontrelatoxicomaniedossiers/listedossiers.htm>>  
(consulté le 22/02/07)
90. OPPIDUM : résultats de l'enquête 17 - octobre 2005  
AFSSAPS, octobre 2006 - 9p
91. CORRUBLE E, DEMOLIS P  
Les médicaments psychotropes ; psychopharmacologie[en ligne]. Disponible sur <<http://kb.u-psud.fr/niveau2/enseignements/niveau3/etudmed/cours-psyd3/chap18-1.html>>  
(consulté le 22/02/07)
92. Fiches élaborée par le réseau national d'information et de documentation toxibase : les différentes classifications des substances psychoactives. [en ligne]. Disponible sur <[http://www.addica.org/page\\_23187.asp\\_23K](http://www.addica.org/page_23187.asp_23K)>(consulté le 22/02/07)
93. SPADONE C  
Les médicaments psychotropes : un exposé pour comprendre, un essai pour réfléchir  
Paris, Flammarion, 1997 - 126p
94. VELEA D  
Toxicomanies et conduites addictives  
Paris, Heures de France, 2005 - 379p
95. MASSOL J, MARTIN P, BRION N, GINEST D, PAILLE F  
Prescription de psychotropes  
APNET, Maloine, 2005 - 381p
96. BROSSAIS P  
Les psychotropes détournés de leur usage  
Gazette Médicale, 1988, Tome 95(n°19), 10-15
97. EHRENBERG A, MIGNON P,  
La société dopée ou le prix de la réussite  
Préface de la France dopée : tranquillisants et psychotropes  
Edition ESPRIT, 1989 - 41p
98. BELLO PY, TOUFIK A, GANDILHON M, EVRARD I  
Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004  
Sixième rapport national du dispositif TREND  
Saint-Denis, OFDT, 2005 - 176p
99. PELISSOLO A, BOYER P, LEPINE JP, BISSERBE JC  
Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et hypnotiques en France et dans le monde  
Encéphale, 1996, 22, 187-196

100. LEMOINE P  
Les médicaments psychotropes : le « Big Deal »  
Revue toxibase, 2001, 1, 1-13
101. Observatoire National des Prescriptions et Consommation du médicament : Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire  
Paris, Agence du Médicament, Direction des Etudes et de l'Information, [en ligne].  
juillet 1998 – 29p Disponible sur <<http://Afssaps.santé.fr>> (consulté le 15/04/07)
102. BRIOT M,  
Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes[en ligne].  
Enregistré à la présidence de l'Assemblée Nationale le 22 juin 2006  
Disponible sur < [www.assemblée-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp](http://www.assemblée-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp)> (consulté le 23/02/07)
103. LECADET J, VIDAL P, BARIS B, VALLIER N, FENDER P, ALLEMAND H, et le groupe Médipath  
Médicaments psychotropes : consommation et pratiques des prescriptions en France métropolitaine en 2000  
Revue Médicale de l'Assurance Maladie, Avril Juin 2003, vol.34, n°2
104. ZARIFIAN E  
Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France en 1996  
Tome 1 – 106p
105. OPPIDUM, Résultats de l'enquête 14  
CEIP de Marseille, octobre 2002, AFSSAPS Saint-Denis, 20p
106. OCRTIS  
Usage et trafic de produits stupéfiants en 2004[en ligne]. OCRTIS Nanterre, , 2005 – 112p  
Disponible sur [www.ofdt.fr/BDD\\_len/Bd\\_stats/Doc/\\_DocFiches\\_21doc](http://www.ofdt.fr/BDD_len/Bd_stats/Doc/_DocFiches_21doc) (consulté le 15/05/07)
107. BECK F, LEGLEYE S, SPILKA S  
Drogues à l'adolescence : niveaux et contextes d'usage de cannabis, alcool, tabac et autres drogues à 17-18 ans, en France  
ESCAPAD 2003  
Paris, OFDT, 2004
108. LEVY L, MARTIN-GUEHL C, LECHEVALLIER-MICHEL N, NOIZE P, MOORE N, LATRY P et al.  
Use of psychotropic drug in 0 to 5 years old children in Aquitaine (France)  
Psycho. Pharmaco. Epidemiol., Drug Safe, 2006
109. SCHICK J, WILLEM P, WEILL G  
Prescription de médicaments psychotropes aux enfants et adolescents  
Revue Médicale de l'Assurance Maladie, 2004, 35, 13-18
110. SEGURET T  
Réflexions et propositions pour une réduction de la consommation des benzodiazépines en France  
Thèse Med. : Lille 2 : 2001 : 129p

111. CHARBONNEL L  
Prescription des médicaments psychotropes : analyse à travers une étude menée auprès de 267 patients adultes de 17 médecins généralistes d'Indre et Loire  
Thèse Med. : Tours : 2000 : 129p
112. ARMAND-MALAPLATE C  
Place du réseau de pharmaciens sentinelles de Lorraine dans le dispositif public de lutte contre les pharmacodépendances.  
Thèse Pharma. : Nancy : 2001 : 125p
113. THIRION X, MICALLEF J, GUET F, DELAROZIERE JC, ARDITTI J. et coll.  
Dépendance aux psychotropes et traitement de substitution, tendances récentes. A propos de l'enquête OPPIDUM 1997  
Thérapie, 1999, 54, 243-249
114. ROUILLON F  
Consommation de benzodiazépines  
Dépendances, 1993, 5(1), 29-35
115. FOMBONNE E, MOUSSON F, DASSONNEVILLE B et al.  
Etude des prescriptions de médicaments psychotropes dans un hôpital psychiatrique français  
Revue épidémiologique de Santé Publique, 1989, 37, 29-36
116. ROUILLON F  
Enquêtes épidémiologiques de troubles psychiatriques en consultations spécialisées  
Encéphale, 1992, 5, 525-535
117. BADOU G  
Tranquillisants : le rapport qui accusa l'industrie pharmaceutique  
Express, 1996, 2334, 45-50
118. MARTINEAU C  
Les benzodiazépines dans la presse médicale et le grand public  
In Les Nouvelles Addictions de VENISSE JL  
Paris, Masson, 1991, 148-152
119. BOURIN M  
Les benzodiazépines : de la pharmacocinétique à la dépendance  
Paris, Ellipses, 1989, 160p
120. CNAMTS  
Les dossiers de l'Assurance Maladie, printemps 2002  
Dans thèse DESSERMAN Stéphanie, thèse Pharma. : 2003 : Université de Reims Champagne-Ardenne : 88p
121. ALRAN C, DAMASE-MICHEL C, CELLOTO N et al.  
Consumption of benzodiazepines in a French University hospital between 1980 and 1991  
Fundam Clin. Pharmacol., 1993, 7, 319-323
122. KLEIN E  
Hypnotiques et références médicales opposables. Enquêtes en Meurthe et Moselle  
Thèse Med. : Nancy I : 1998 : 125p

123. BONNAND B, AURIACOMBE M, FRANQUES P, BERTORELLE V, AFFLLELOU S, DAULOUEDE JP, COMBOURIEU S, TIGNOL J  
Evaluation de l'usage des psychotropes à partir d'échantillons urinaires chez des sujets s'adressant pour la première fois à une consultation spécialisée pour toxicomanie opiacée  
Presse Médicale, 1999, 25(13), 679-681
124. CHABRUN-ROBERT C  
Le français consomment-ils trop de psychotropes ?  
Concours Médicale, 1996, 118, 1279-1281
125. JAMOULLE M  
Le ROHYPNOL® : une drogue amnésiante
126. LAMBERT H, FACY F, ELKOUCH S, MANEL J, ORIZET C  
Profil médico-légal des toxicomanes admis dans un service d'accueil des urgences  
Actualités en réanimation, 1996, 385-394
127. SCHLATTER J, SITBON N, SAULNIER JL  
Médicaments et abus toxicomaniaques  
Presse Med., 2001, 30(6), 282-287
128. SALVAGGIO J  
Utilisation abusive et détournée de ROHYPNOL® au sein d'une population de 53 toxicomanes  
Thèse Méd. : Nancy I : 1999
129. Afssaps Analyse des ventes de médicaments aux officines et hôpitaux de France  
Chiffres clé 2004, 1<sup>ère</sup> édition [en ligne] Novembre 2005 Disponible sur  
<[http://afssaps.sante.gouv.fr/pdf15/rapport\\_vente\\_medicament\\_chiffres\\_2004.pdf](http://afssaps.sante.gouv.fr/pdf15/rapport_vente_medicament_chiffres_2004.pdf)>  
(consulté le 22/04/07)
130. Chiffres de remboursements de la CPAM Nancy de 2005 à 2006. Docteur CHERRIER.
131. Les benzodiazépines [en ligne] Disponible sur  
<[http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output\\_Acides\\_amines4\\_1.php](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output_Acides_amines4_1.php)>  
(consulté le 22/04/07)
132. BRION N, KOLLENBACH K, VAROQUAUX O  
Les benzodiazépines et apparentés  
Moniteur Internat Médicaments, 1996, 6, 273-293
133. KIRKIACHARIAN S  
Guide de la chimie thérapeutique  
Paris, Ellipses-Marketing, 1996 - 576p
134. GORWOOD P, PELINE A  
Prescription des benzodiazépines  
Confrontations psychiatriques, 1995, 36, 335-362
135. CHEVALLIER L  
Chimie et Médicaments : « les anxiolytiques »  
Officiel Pharm., 1995, 24, 48-49

136. GIES P  
Bases de la pharmacologie moléculaire  
Paris, Ellipses, 1993 - 160p
137. PELISSOLO A, BISSERBE JC  
Dépendance aux benzodiazépines : aspects cliniques et biologiques  
Encéphale, 1994, 20, 147-157
138. ASHTON H  
Les benzodiazépines : comment fonctionnent-elles dans notre organisme ? [en ligne].  
Disponible sur <<http://www.benzo.org.uk//index.htm>> (consulté le 22/04/07)
139. COUCHET C  
Pharmacodépendance aux médicaments psychotropes  
Thèse Pharma. : Clermont-Ferrand 1 : 1997 : 131p
140. DESSERMANN S  
Toxicité et dépendance aux benzodiazépines et aux molécules ayant un mécanisme d'action apparenté  
Thèse Pharma. : Université Reims Champagne-Ardenne : 2003 : 88p
141. Diction VIDAL 2001 - 77<sup>ème</sup> édition  
Paris, OVP - VIDAL, 2000
142. ALLGULANDER D  
History and current status of sedative-hypnotic drugs use and misuse  
Acta Psychiatr. Scan., 1986, 73, 465-478
143. FLEISCHACKER WW, BARNES C, HACKENBERG B  
Epidemiology of benzodiazépine dependence  
Acta Psychiatr. Scan., 1986, 74, 80-83
144. GIRAUD MJ, LEMONNIER E, BIGOT T  
Pharmacodépendance et psychotropes  
La revue du Praticien, 1994, 44, 2325-2331
145. LEPINE JP, BOYER P, REIN W, DREYFUS JP  
A French national survey of tranquillisers users  
VI<sup>th</sup> European Symposium of psychiatry epidemiology and social psychiatry  
Zurich, 1992
146. KAN CC, BRETELER MHM, ZITMAN FG  
High prevalence of benzodiazepine dependence in out-patients users, based on the DSM-III-R and ICD-10 criteria  
Acta Psychiatr. Scan., 1997, 96, 85-93
147. BAILLY D, DECHOULY DE, LENCLAVE MB  
Anxiolytiques : principales règles d'utilisation  
Revue du praticien, 1999, Tome 49(13), 1465-1471
148. HARDY P  
Prévalence de la dépendance aux benzodiazépines  
In Les Nouvelles Addictions de VENISSE JL  
Paris, Masson, 1991 -162-173

149. MICALLEF J, FRAUGER E, et le réseau des CEIPs  
 OPPIDUM : Nouvelles tendances 2004  
 OFDT, Saint-Denis, 10p
150. PALLE C, CHABANE C, LEMIEUX C, PRISSE N  
 Les centres spécialisés de soins aux toxicomanes en 2004  
 OFDT - 76p
151. HANIN B, MARKS J  
 Dépendance aux benzodiazépines et syndrome de sevrage  
 Psychiatrie et psychologie, 1988, 3, 347-364
152. OLLAT H  
 Neurobiologie des dépendances  
 Neuro. Psg., 1995, 10(10), 484-90
153. PELISSOLO A, NAJA WJ  
 Evaluation de la dépendance aux benzodiazépines à l'aide d'une échelle cognitive  
 Synapse, 1996, 4, 37-40
154. DALLY S  
 Bases cliniques et biologiques de la dépendance aux benzodiazépines  
 In Les Nouvelles Addictions de VENISSE JL  
 Paris, Masson, 1991 - 174-182
155. Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville  
 Direction de la Pharmacie et du médicament  
 Fiches de transparence, 1994
156. TYRER P  
 Qui devient dépendant des benzodiazépines ?  
 In Les Nouvelles Addictions de VENISSE JL  
 Paris, Masson, 1991 - 142-147
157. DOROZ P  
 Guide Pratique des Médicaments  
 Paris, Maloine, 2005
158. GORWOOD P, LEJOYEUX M  
 Du bon et du mauvais usage des benzodiazépines  
 Revue du Praticien, 1994, 44, 2320-2323
159. ESCANDE M, FREXWOS M, FABRE S  
 Une nouvelle génération de tranquillisants  
 La Revue du Praticien, 1994, 44, 2316-2319
160. VICTORRI C, VIGNEAU O, JOLLIET P  
 Potentiel de pharmacodépendance de zopiclone et zolpidem : enquête de 1993 à 2002  
 CEIP Nantes , 125p.
161. HAJAK G, MÜLLER WE, WITTCHEN HV, PITTRROW D, KIRCH W  
 Abuse and dependence potential for the benzodiazepines hypnotics zolpidem and zopiclone : a  
 review of cases reports and epidemiological data  
 Addiction, sept. 2003, 98, 1371-1378

162. MULLER V, ALLOT T, PAVOT AL, JACOB V  
Abus et potentiel de dépendance du zolpidem  
Mémoire de Pharmacie, 2004, 23p
163. ANSSEAU M  
Les antidépresseurs  
Revue Médicale de Liège, 1996, 51(1), 78-84
164. AMAR E, BALSAN D  
Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001  
Etudes et Résultats : DRESS, janvier 2004, n°285 - 8p
165. LEJOYEUX M, ADES J  
Le syndrome de sevrage des antidépresseurs  
Psychiatrie psychobiologie, 1989, 4, 335-345
166. CASTOT A, BENZAKEN C, WAGNIART F, EFTHYMIU ML  
Surconsommation d'amineptine : analyse de 155 cas  
Bilan de l'enquête officielle coopérative des Centres Régionaux de Pharmacovigilance  
Thérapie, 1990, 45, 399-405
167. BATT AM, GIBAJA V, LAMBERT H  
Enquête officielle de pharmacodépendance au STABLON® (tianeptine). CEIP de Nancy  
Comité Technique des CEIP, 26 mai 2005 - 34p
168. BIEDERMANN AI  
Surconsommation de tianeptine : à propos de 16 cas recensés par le Service Médical de la région  
du Nord-Est  
Thèse Pharmacie : Nancy I : 2006 : 180p
169. FLECTRON S  
Les médicaments détournés de leur usage à des fins toxicomaniaques : de la pratique officinale à  
Internet  
Thèse Pharmacie : Nancy I : 1997 : 117p
170. LAURE P, BINSINGER C  
Les médicaments détournés  
Paris, Masson, 2003 - 233p
171. FAINZANG S  
Médicaments et société : le patient, le médecin et l'ordonnance  
Paris, Ed. PUF, 2001 - 156p
172. ORTEGA V, MAURICE-TISON S, DEMEAUX JL, SALAMON R, VERDOUX H  
Prescription de psychotropes ou médecine légale  
Concours Médical, 2001, Tome 123(11), 734-738
173. PINONCELLY P, CATHEBAS P  
Prescription de psychotropes, quel processus de décision ?  
Revue du Praticien Médecine Générale, 2003, Tome 17(610), 561-565



174. LEBLANC B, ZIMMOWITCH D, LOMBRAIL P, HUAS P, FOUQUET N, LEGRAND C, BORDACARRE B  
Prescription des anxiolytiques et hypnotiques en médecine générale : évaluation à 2 et 18 mois après première prescription.  
Revue du Praticien Médecine Générale, 1996, Tome 10(337), 13-21
175. ANSSEAU M  
La bonne utilisation des benzodiazépines anxiolytiques  
Médecine et hygiène, 1996, tome 54(2127), 1502-1506
176. LE PAPE A, SERMET C  
Les références médicales opposables sur le médicament : bilan de trois années d'application  
Question d'économie de la santé, CREDES, 1998, n°14, 1-6
177. Stratégie nationale d'action pour le suicide 2000/2005 annoncée le 19 septembre 2000 dans le cadre de la Présidence Française de l'Union Européenne.  
DGS ,bureau de la santé mentale SD6C17p.
178. STAIKOWSKY F , UZAN D, GRILLON , PEVIRIERI F, HAFI A, MICHARD F  
Intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans un service d'accueil des urgences  
La Presse Médicale, 1995, Tome 24(28), 1296-1320
179. BISMUTH C, GUETTAS S  
Devenir immédiat des intoxications suicidaires hospitalisées en réanimation.  
Réanim. Soins Intens. Med. Urg. 1992 ; 9, 55-58



## Liste des abréviations

AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ASI	Addiction Severity Index
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
ATCD	Antécédents
ATV	Aire Tegmentaire Ventrale
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BZD	Benzodiazépines
CANAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Professions Indépendantes
CAP/TV	Centre Antipoison et de Toxicovigilance
CCAA	Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie (ex-CHAA)
CDA	Consommation Déclarée d'Alcool
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIM10	Classification Internationale des Maladies(Xème édition, OMS)
CMU	Couverture Médicale Universelle
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CNAM-TS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes
CO	Monoxyde de Carbone
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CREDES	Centre de Recherche , d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CSST	Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes
DGS	Direction Générale de la Santé
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DSMIV	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux(IVème édition)
EMEA	European Medecine Agency
EROPP	Enquête sur les Représentations, l'Opinion et la Perception des Psychotropes
ESCAPAD	Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense
ESPAD	European School survey Project on Alcohol and other Drugs
GABA	Acide Gamma Amino Butyriqu
GERS	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GHB	Gamma-hydroxybutyrate
HAD	Hospital Anxiety and Depression scale
IMAO	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
IMV	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INRETS	Institut National de Recherche sur les Transports et leur Sécurité
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRS	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

ISRS	Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine
ISRSNA	Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
JO	Journal Officiel
LSD	Acide Lysergique diéthylamide
MILDT	Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NOTs	Notifications Spontanées
OICS	Organe International de Contrôle des Stupéfiants
OCRTIS	Office Central pour la Répression du Trafic des Stupéfiants
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONPCM	Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments
ONU	Organisation des Nations Unies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REITOX	Réseau d'Information sur les Drogues et Toxicomanies
RMO	Références Médicales Opposables
SI	Substances illicites
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques et Substances
SNC	Système Nerveux Central
SNIP	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
SOFRES	Société Française d'enquêtes et de Sondages
SPA	Substances Psychoactives
THC	Tétrahydrocannabinol
TREND	Tendances Récentes et Nouvelles Drogues
UAUP	Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques
UHCD	Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus du SIDA

# **ANNEXES**



## Annexe 1

### COORDONNEES DES CEIP ET CENTRES CORRESPONDANTS

**CIP EBORDEAUX** - Centre de Pharmacodépendance - Département de Pharmacologie

Hôpital Pellegrin - 33076 BORDEAUX CEDEX

**Responsable** : Mme le Dr Françoise HARAMBURU

**Tél.** : 05 57 57 46 58 - **Télécopie** : 05 57 57 46 60 -

**Courriel** : francoise.haramburu@pharmaco.u-bordeaux2.fr

**CEIP CAEN** - C.H.R.U. - Laboratoire de Pharmacologie et d'Explorations Fonctionnelles B

Avenue de la Côte de Nacre - 14033 CAEN CEDEX

**Responsable** : Mr. le Pr. Antoine COQUEREL

**Tél.** : 02 31 06 31 06 - **Télécopie** : 02 31 06 46 73

**Courriel** : ceipnordouest@chu-caen.fr

**CEIP GRENOBLE** - C.H.U - Laboratoire de Pharmacologie

B.P. 217 - 38043 GRENOBLE CEDEX 9

**Responsable** : Mr. le Dr. Michel MALLARET

**Tél.** : 04 76 76 51 46 - **Télécopie** : 04 76 76 56 55

**Courriel** : pharmacodependance@chu-grenoble.fr

**CEIP LYON** - Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance

Bât. A, 4<sup>e</sup> étage - 162, avenue Lacassagne - 69424 LYON CEDEX 03

**Responsable** : Mr. le Pr. Jacques DESCOTES

**Tél.** : 04 72 11 69 92 - **Télécopie** : 04 72 11 69 85

**Courriel** : jacques.descotes@chu-lyon.fr

**CEIP MARSEILLE** - CEIP, Centre Antipoison - Hôpital Salvator

249, Boulevard Sainte Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 9

**Responsable** : Mme le Dr. Jocelyne ARDITTI

**Tél.** : 04 91 74 50 90 - **Télécopie** : 04 91 74 50 54

**Courriel** : jocelyne.arditti@ap-hm.fr

#### Correspondants

- Mr le Pr. Jean-Louis SAN-MARCO

Faculté de Médecine - Laboratoire de Santé Publique

27 boulevard Jean Moulin - 13385 MARSEILLE CEDEX

**Tél.** : 04 91 38 75 73 - **Télécopie** : 04 91 79 75 20

Mr le Pr. Xavier THIRION

Faculté de Médecine - Laboratoire de Santé Publique

27 boulevard Jean Moulin - 13385 MARSEILLE CEDEX

**Tél.** : 04 91 38 75 84 - **Télécopie** : 04 91 79 75 20 - **Courriel** : ceip@medecine.univ-mrs.fr

- Mme le Dr. Joëlle MICALLEF-ROLL

Fédération de Pharmacologie et de Toxicologie - CHU Hôpital de la Timone

264 rue Saint-Pierre - 13385 MARSEILLE CEDEX 5

**Tél.** : 04 91 38 75 73 - **Télécopie** : 04 91 79 75 20 - **Courriel** : joelle.micallef@mail.ap-hm.fr

**CEIP MONTPELLIER** - CHU Montpellier - Hôpital Lapeyronie

191, avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 MONTPELLIER Cedex 5

**Responsable :** Mr. le Pr. Jean-Pierre BLAYAC  
**Tél. :** 04 67 33 67 49/57 - **Télécopie :** 04 67 33 67 51 -  
**Courriel :** pharmacodependance@chu-montpellier.fr

**CEIP NANCY** - Pavillon Bruillatre Balbatre  
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY CEDEX  
**Responsable :** Mr. le Pr. Henri LAMBERT  
**Tél. :** 03 83 85 29 17 - **Télécopie :** 03 83 85 97 71  
**Courriel :** ceip@chu-nancy.fr

#### **Correspondants**

- Mr. le Dr. Jacques MANEL  
Centre antipoison - CHU Nancy - Hôpital Central  
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY CEDEX  
**Tél. :** 03 83 85 21 92 - **Télécopie :** 03 83 85 26 15 - **Courriel :** ceip@chu-nancy.fr
- Mr. le Pr. Patrick NETTER  
Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie Clinique - Hôpital Central  
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - CO n°34 - 54035 NANCY CEDEX  
**Tél. :** 03 83 85 13 84 - **Télécopie :** 03 83 85 27 54 - **Courriel :** pharmaco@chu-nancy.fr

**CEIP NANTES** - C.H.R.U. Hôtel Dieu - Service de Pharmacologie clinique - Institut de biologie  
9, quai Moncousu - 44093 NANTES CEDEX  
**Responsable :** Mme. le Pr. Pascale JOLLIET  
**Tél. :** 02 40 08 40 96 - **Télécopie :** 02 40 08 40 97  
**Courriel :** pharmacodependance@chu-nantes.fr

**CEIP PARIS** - Clinique Toxicologique - Hôpital Fernand Widal  
200, Rue du Faubourg Saint Denis - 75475 PARIS Cedex 10  
**Responsable :** Mr. le Pr. Sylvain DALLY - Dr. Samira DJEZZAR  
**Tél. :** 01 40 05 42 70 - **Télécopie :** 01 40 05 42 67 -  
**Courriel :** samira.djezzar@lrb.ap-hop-paris.fr

#### **Correspondants**

- Mme. le Pr. Martine GALLIOT-GUILLEY  
Hôpital Lariboisière - Laboratoire de Toxicologie Biochimique  
2, Rue Ambroise Paré - 75475 PARIS Cedex 10  
**Tél. :** 01 49 95 65 88 - **Télécopie :** 01 49 95 65 71 - **Courriel :** gaillot.lab-tox-fw@lrb.ap-hop-paris.fr
- Mme. le Dr. Dominique WAROT - Mr. le Dr. Ivan BERLIN  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Service de Pharmacologie  
47-83, Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13  
**Tél. :** 01 42 16 16 66/61 - **Télécopie :** 01 42 16 16 88
- Mr. le Pr. Sylvain DALLY (Chef de service intérimaire)  
Mr. le Dr. Robert GARNIER (Adjoint au chef de service)  
Centre Antipoison - Hôpital Fernand Widal  
200, Rue du Faubourg Saint Denis - 75475 PARIS Cedex 10  
**Tél. :** 01 40 05 43 38 - **Télécopie :** 01 40 05 48 56

**CEIP TOULOUSE** - Faculté de médecine  
37, Allées Jules Guesde - 31073 TOULOUSE CEDEX  
**Responsable :** Mme. le Dr. Maryse LAPEYRE-MESTRE  
**Tél. :** 05 62 26 06 90 - **Télécopie :** 05 61 25 51 16 - **Courriel :** ceip.toulouse@cict.fr



## ANNEXE 2

### Parcours du TRANXENE® 50mg

La spécialité TRANXENE® 50mg a reçu son AMM en 1974 (celles du 5mg et 10mg datent de 1966), révisée pour la 8<sup>ème</sup> fois en juin 2004. Il est inscrit sur la liste I.

Il a été soumis, comme tout anxiolytique et hypnotique, à l'arrêté du 7 octobre 1991, qui en limite la durée de prescription à 12 semaines.

Des enquêtes réalisées auprès de patients en traitement de substitution ou pharmacodépendants, ont montré que le TRANXENE® 50mg était parmi les 3 médicaments les plus cités et utilisés depuis 1999 par ces patients.

En 2001, 25,6% de la population interrogée pour l'enquête OPPIDUM consomme du TRANXENE® 50mg contre 22,6% en 1999 et, les doses maximales journalières progressent, passant de 144mg en 1999 à 250mg en 2001. De surcroît, le TRANXENE® 50mg est obtenu sur ordonnance dans seulement 73% des cas.

Par ailleurs, une enquête de consommation de la CNAMTS en 2001 érige un dépassement de la posologie recommandée dans 25% des cas, et ce essentiellement par prescription en médecine générale.

Interviennent alors les modifications concernant la spécialité ROHYPNOL® en 2001 et les enquêtes suivantes de montrer un report de la consommation sur le TRANXENE® 50mg.

La CNSP constate que le détournement de cette molécule par les toxicomanes ne diminue pas et que la prescription à posologies supérieures à celles recommandées par l'AMM reste le problème majeur.

Dès 2002, il apparaît pour la 1<sup>ère</sup> fois dans les résultats de l'enquête OPPIDUM que le TRANXENE® 50mg est la 1<sup>ère</sup> benzodiazépine consommée. Les signes de pharmacodépendance et de détournement sont importants.

L'arrêté du 23 décembre 2003 (JO du 8 janvier 2004) modifie les conditions de prescriptions et de délivrance du TRANXENE® 50mg. Cette spécialité reste inscrite sur la Liste I des substances vénéneuses mais est soumise à la réglementation des stupéfiants, à savoir :

- prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée pour une durée limitée à 28 jours ;
- prescription non renouvelable ;
- conservation des ordonnances pendant 3 ans par les pharmaciens.

Fin Octobre 2005, des réévaluations régulières de son potentiel d'abus et de dépendance aboutissent à la publication d'un mauvais rapport bénéfices/risques et, à l'arrêt de sa commercialisation.

La spécialité TRANXENE® 50mg est remplacée par la spécialité TRANXENE® 20mg, dont les indications ont été restreintes et sont les suivantes : « traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères ou invalidantes ; prévention du traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique ».

Les résultats de l'enquête OPPIDUM place, en 2005, la spécialité TRANXENE® 50mg, en 6<sup>ème</sup> position des produits détournés, alors qu'il était encore second, en 2004.

## Parcours du STILNOX® 10mg

Son AMM date de juin 1987, il est alors inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses de la Convention de Vienne. Il se présente sous forme de boîtes de 20cp.

Les diverses modifications concernant cette spécialité ont été :

1995 : apparition du conditionnement boîtes de 7cp.

1997 : Modification de la posologie à maxi. 1 cp / jour ; ½ cp pour les plus de 65 ans, les insuffisants rénaux, hépatiques et respiratoires (prise juste avant le coucher).

1998 : apparition des boîtes de 14 cp

décembre 1999 : suppression du conditionnement boîtes de 20cp et proposition de remboursement des boîtes de 14 cp.

1999 : il est inscrit sur une annexe spéciale de la liste des psychotropes commercialisés, pour contrôle spécifique d'abus et de trafic éventuel (non rattachée à la convention de Vienne).

2000 : modification du mode d'administration, devient « administration continue ou à la demande , selon les symptômes du patient ».

**arrêté du 15 juillet 2002** : le médicament est radié de l'annexe spéciale de la liste des psychotropes et rejoint la liste du tableau IV de la Convention de Vienne.

En Octobre 2002, l'AFSSAPS demande l'ouverture d'une enquête nationale concernant l'évaluation de son potentiel d'abus et de dépendance.

En 2004, commercialisation de 2 génériques.

En ce qui concerne les abus et détournements :

- zolpidem est signalé en augmentation dans les ordonnances falsifiées : la spécialité concerne 0,42% des ordonnances falsifiées en 1995 et 10,4% en 2004 ;
- 12<sup>ème</sup> dans le classement des médicaments détournés en 1997, il occupe la seconde position en 2002 ;
- dans les notifications spontanées , il est en cause pour 0,93% des recueils en 1993 et 5,59% en 2002 ;
- OPPIDUM : 0% de citation en 1996, 4% en 2000 et 8<sup>ème</sup> position en 2005.

## ANNEXE 3

### Questionnaires de mesure des dépendances.

Mini-test de Fagerström	
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	
-10 ou moins.....0	
-11 à 20.....1	
-21 à 30 .....2	
-31 ou plus.....3	
Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
-moins de 5 minutes?...3	
-6 à 30 minutes.....2	
-31 à 60 minutes.....1	
-après plus d'1 heure....0	
0-1 pas de dépendance	2-3 dépendance modérée    4-5-6 forte dépendance

Test de Fagerström	
Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
-moins de 5 minutes.....3	
-6 à 30 min.....2	
-31 à 60 min.....1	
-après plus d'1 heure.....0	
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	
-oui.....1	
-non.....0	
Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?	
-la première.....1	
-une autre.....0	
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	
-10 ou moins.....0	
-11 à 20 .....1	
-21 à 30 .....2	
-31 ou plus.....3	
Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la 1 <sup>o</sup> heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?	
-oui.....1	
-non.....0	
Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	
-oui.....1	
-non.....0	
Score total	
Interprétation : 0 à 2 pas de dépendance	3 à 4 dépendance
faible	5 à 6 dépendance moyenne    7 à 8 dépendance
forte	9 à 10 dépendance très forte

Questionnaire DETA	
1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de <b>diminuer</b> votre consommation de boissons alcoolisées ?	
2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?	
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez <b>trop</b> ?	
4. Avez-vous déjà eu besoin d' <b>alcool</b> dès le matin pour vous tenir en forme ?	
Deux réponses positives à ces questions ou plus, évoquent une consommation nocive.	

### Questionnaire AUDIT

	0	1	2	3	4	Score de ligne
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	au moins 4 fois par semaine	
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus	
3. Avec quelle fréquence buvez-vous 6 verres ou plus lors d'une occasion particulière ?	jamais	moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	jamais	moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	jamais	moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un 1 <sup>er</sup> verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	jamais	moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	jamais	moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	tous les jours ou presque	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	jamais	moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	tous les jours ou presque	
9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	non		Oui mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année écoulée	
10. Un parent, un ami, un médecin ou autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool, ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année écoulée	
TOTAL						

Un total supérieur à 9 évoque une consommation nocive d'alcool  
 Un total supérieur à 13 évoque une dépendance à l'alcool.

### ***Questionnaire d'auto-évaluation de consommation nocive de cannabis***

1. Votre entourage s'est-il plaint de votre usage de cannabis ?
2. Avez-vous des problèmes de mémoire immédiate ?
3. Avez-vous déjà eu des épisodes délirants lors d'usage de cannabis ?
4. Considérez-vous qu'il est difficile de passer une journée sans « joint » ?
5. Manquez-vous d'énergie pour faire les choses que vous faisiez habituellement ?
6. Vous êtes-vous déjà senti préoccupé par les effets de votre usage de cannabis ?
7. Avez-vous plus de difficultés à étudier ? à intégrer des informations nouvelles ?
8. Avez-vous déjà essayé sans succès de diminuer ou d'arrêter votre usage de cannabis ?
9. Aimez-vous « planer » « être défoncé » (stoned) dès le matin ?
10. Êtes-vous de plus en plus souvent « défoncé(e) » ?
11. Avez-vous ressenti « le manque », des maux de tête, de l'irritabilité ou des difficultés de concentration quand vous diminuez ou arrêtez l'usage de cannabis ?

**Trois réponses positives ou plus, suggèrent un usage problématique de cannabis.**

### **CAGE-Cannabis**

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de **diminuer** votre consommation de cannabis ?
2. Votre **entourage** vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
3. Avez-vous eu l'impression que vous fumiez **trop de cannabis** ?
4. Avez-vous déjà eu besoin de fumer du **cannabis** dès le matin pour vous sentir en forme ?

**Deux réponses positives à ces questions ou plus évoquent une consommation nocive**

## Questionnaire d'auto-évaluation de consommation de drogues de synthèse

(éléments fournis par RESTIM « techno plus » aux consommateurs de psychostimulants lors de soirées festives)

### ECSTASY , TRIPS , SPEED , COKE , KETA tu gères, JUSQU'OU ?

Si une ou plusieurs de ces phrases te correspondent,  
Peut-être devrais-tu te demander où tu en es de ta conso ?

- Tu as déjà fait un (ou des) bad(s) trip(s). Cela t'inquiète, tu y repenses souvent ; mais tu continues quand même à prendre le même type de produit.
- Tu as perdu beaucoup de poids depuis que tu consommes ces produits.
- Même en semaine tu as du mal à dormir ; tu prends régulièrement des médicaments pour dormir.
- Tes études/ ton travail ne te motivent plus. La semaine n'a aucun intérêt, tu attends le week-end ; le quotidien, c'est beaucoup trop fade.
- Un week-end sans sortir, ou une teuf sans consommer, est-ce insupportable pour toi ?
- Tu es toujours fatigué, tu as du mal à te concentrer sur une activité(travail, lecture...).
- Tu ne peux pas aller en teuf sans gober, tu t'y ennuierais trop.
- Tu ne vois plus d'autres amis que ceux qui vont en teuf avec toi ; ce sont quasiment tous des gobeurs. Les autres n'ont pas d'intérêt, tu n'as rien à leur dire.
- Tu ne peux pas affronter les « descentes » sans prendre des tranquillisants ou des opiacés.
- Tu prends systématiquement plusieurs produits différents dans la nuit, un seul effet c'est pas assez pour s'éclater.
- Plusieurs personnes de ton entourage t'ont dit que tu étais irritable, parfois « parano ».
- Ton(ta) petit(e) ami(e) te fait des remarques sur ta consommation ; c'est source de conflits entre vous.
- Quand tu sors, tu commences ta soirée par des bières et des joints avant la teuf, mais tu ne sais pas combien tu en prends au total au cours de la nuit. Tu n'y fais pas attention.
- Tu es souvent morose, tu t'ennuies facilement.
- Quand tu entends parler d'un nouveau produit, tu cherches systématiquement à l'essayer.
- Même si tu n'es pas dans de bonnes conditions (humeur, entourage...) tu consommes chaque fois que tu en as l'occasion.

## ECHELLE COGNITIVE D'ATTACHEMENT AUX BENZODIAZEPINES

élaborée en collaboration avec P.Hardy

Attribuer 1 point en cas de réponse "vrai", sauf pour la question 10  
(1 point en cas de réponse "faux")

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case "vrai" ; cochez la case "faux" dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse "vrai" ou "faux", même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse

Médicament concerné : .....

	Vrai	Faux
1- Où que j'aïlle, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Je prends ce médicament parce que j'ai mal quand je l'arrête	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10- Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d'après Péliissolo A. et Naja W., Synapse – décembre 1996





**MEDICAL STATUS**

- M1. How long have you been hospitalized for a physical disability? (Exclude psychiatric disability.) 0-No 1-Yes
- M2. How long ago was your last hospitalization for a physical problem?   Years   Months
- M3. Do you have any chronic medical problems that continue to interfere with your life? 0-No 1-Yes
- M4. Are you taking any prescribed medication on a regular basis for a physical problem? 0-No 1-Yes
- M5. How troubled or bothered have you been by these medical problems in the past 30 days?
- M6. How many days have you experienced medical problems in the past 30 days?
- M7. How troubled or bothered have you been by these medical problems in the past 30 days?

- M8. How important to you now is treatment for these medical problems?

**INTERVIEWER SEVERITY RATING**

- M9. How would you rate the patient's need for medical treatment?

**CONFIDENCE RATINGS**

Is the above information significantly distorted by:

- M10. Patient's misrepresentation 0-No 1-Yes
- M11. Patient's inability to understand 0-No 1-Yes

**FOR QUESTIONS M7 & M8, PLEASE ASK PATIENT TO USE THE PATIENT'S RATING SCALE**

**COMMENTS**

**EMPLOYMENT/SUPPORT STATUS**

- E1. Education completed   Years   Months
- E2. Training or technical education completed   Months
- E3. Do you have a profession, trade, or skill? 0-No 1-Yes
- E4. Do you have a valid driver's license? 0-No 1-Yes
- E5. Do you have an automobile available for use? (Answer No if no valid driver's license.) 0-No 1-Yes
- E6. How long was your longest full-time job?   Years   Months
- E7. Usual (or last) occupation?
- E8. Does someone contribute to your support in any way? 0-No 1-Yes
- E9. (ONLY IF ITEM E8 IS YES) Does this constitute the majority of your support? 0-No 1-Yes
- E10. Usual employment pattern, past 3 years.
- E11. How many days were you paid for working in the past 30 days? (Include "under the table" work.)
- E12. Employment (net income)
- E13. Unemployment compensation
- E14. Welfare
- E15. Pension, benefits, or Social Security
- E16. Mate, family, or friends (money for personal expenses)
- E17. Illegal

- E18. How many people depend on you for the majority of their food, shelter, etc?
- E19. How many days have you experienced employment problems in the past 30 days?

**FOR QUESTIONS E20 & E21, PLEASE ASK PATIENT TO USE THE PATIENT'S RATING SCALE**

- E20. How troubled or bothered have you been by these employment problems in the past 30 days?
- E21. How important to you now is counseling for these employment problems?

**INTERVIEWER SEVERITY RATING**

- E22. How would you rate the patient's need for employment counseling?

**CONFIDENCE RATINGS**

Is the above information significantly distorted by:

- E23. Patient's misrepresentation? 0-No 1-Yes
- E24. Patient's inability to understand? 0-No 1-Yes

**COMMENTS**

**DRUG/ALCOHOL USE**

	PAST 30 DAYS	YEARS REGULAR USE	ROUTE OF ADMIN.*
D1. Alcohol—any use at all	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D2. Alcohol—5 or more drinks	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D3. Heroin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D4. Methadone	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D5. Other opiates/analgesics	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D6. Barbiturates	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D7. Other sedatives/hypnotics/tranquilizers	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D8. Cocaine	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D9. Amphetamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D10. Cannabis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D11. Hallucinogens	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D12. Inhalants	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D13. More than one substance per day (including alcohol)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Note: See manual for representative examples for each drug class.

\*Route of Administration: 1 = Oral, 2 = Nasal, 3 = Smoking, 4 = Non IV injection, 5 = IV injection

- D14. According to the interviewer, which substance(s) is/are the major problem? (Code D1–D12 or 00–No problem; 15–Alcohol & Drug; 16–Polydrug.)
- D15. How long was your last period of voluntary abstinence from this major substance?  Months  
00–never abstinent
- D16. How many months ago did this abstinence end?   
00–never abstinent
- How many times have you:
- D17. Had alcohol DTs?
- D18. Overdosed on drugs?
- How many times in your life have you been treated for:
- D19. Alcohol Abuse
- D20. Drug Abuse
- How many of these were detox only?
- D21. Alcohol
- D22. Drug
- How much money would you say you spent during the past 30 days on:
- D23. Alcohol
- D24. Drugs

- D25. How many days have you been treated in an outpatient setting for alcohol or drugs in the past 30 days? (Include NA, AA.)
- How many days in the past 30 days have you experienced:
- D26. Alcohol Problems
- D27. Drug Problems

**FOR QUESTIONS D28-D31, PLEASE ASK PATIENT TO USE THE PATIENT'S RATING SCALE**

- How troubled or bothered have you been in the past 30 days by these:
- D28. Alcohol Problems
- D29. Drug Problems
- How important to you now is treatment for these:
- D30. Alcohol Problems
- D31. Drug Problems

**INTERVIEWER SEVERITY RATING**

- How would you rate the patient's need for treatment for:
- D32. Alcohol Problems
- D33. Drug Problems

**CONFIDENCE RATINGS**

- Is the above information significantly distorted by:
- D34. Patient's misrepresentation? 0–No 1–Yes
- D35. Patient's inability to understand? 0–No 1–Yes

**COMMENTS**

---



---



---



---



---



---



---

## LEGAL STATUS

<p>L1. Was this admission prompted or suggested by the criminal justice system (judge, probation/parole officer, etc.)? 0-No 1-Yes <input type="checkbox"/></p> <p>L2. Are you on probation or parole? 0-No 1-Yes <input type="checkbox"/></p> <p>How many times in your life have you been arrested and <b>charged</b> with the following:</p> <p>L3. Shoplifting/vandalism <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L4. Parole/probation violations <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L5. Drug charges <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L6. Forgery <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L7. Weapons offense <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L8. Burglary, larceny, B&amp;E <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L9. Robbery <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L10. Assault <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L11. Arson <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L12. Rape <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L13. Homicide, manslaughter <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L14. Prostitution <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L15. Contempt of court <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L16. Other <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p>	<p>L17. How many of these charges resulted in convictions? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>How many times in your life have you been charged with the following:</p> <p>L18. Disorderly conduct, vagrancy, public intoxication <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L19. Driving while intoxicated <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L20. Major driving violations (reckless driving, speeding, no license, etc.) <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L21. How many months were you incarcerated in your life? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Months</p> <p>L22. How long was your last incarceration? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Months</p> <p>L23. What was it for? (Use codes L3-L16 and L18-L20. If multiple charges, code the most severe.) <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L24. Are you presently awaiting charges, trial, or sentence? 0-No 1-Yes <input type="checkbox"/></p> <p>L25. What for? (If multiple charges, use the most severe.) <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p>	<p>L26. How many days in the past 30 days were you detained or incarcerated? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>L27. How many days in the past 30 days have you engaged in illegal activities for profit? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>FOR QUESTIONS L28 &amp; L29, PLEASE ASK PATIENT TO USE THE PATIENT'S RATING SCALE</b></p> <p>L28. How serious do you feel your present legal problems are? (Exclude civil problems.) <input type="checkbox"/></p> <p>L29. How important to you now is counseling or referral for these legal problems? <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>INTERVIEWER SEVERITY RATING</b></p> <p>L30. How would you rate the patient's need for legal services or counseling? <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>CONFIDENCE RATINGS</b></p> <p>Is the above information significantly distorted by:</p> <p>L31. Patient's misrepresentation 0-No 1-Yes <input type="checkbox"/></p> <p>L32. Patient's inability to understand 0-No 1-Yes <input type="checkbox"/></p>
<b>COMMENTS</b>		

## FAMILY HISTORY

Have any of your **blood-related** relatives had what you would call a significant drinking, drug use or psychiatric problem—one that did lead or should have led to treatment?

Mother's Side				Father's Side			Siblings				
	Alc.	Drug	Psych.		Alc.	Drug	Psych.		Alc.	Drug	Psych.
H1. Grandmother	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H6. Grandmother	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H11. Brother	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H2. Grandfather	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H7. Grandfather	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H3. Mother	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H8. Mother	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H12. Sister	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H4. Aunt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H9. Aunt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H5. Uncle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H10. Uncle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Directions: Use "0" in relative category where the answer is clearly no for **all** relatives in the category; "1" where the answer is clearly yes for **any** relative within the category; "X" where the answer is uncertain or "I don't know"; and "N" where there never was a relative in that category.

**FAMILY/SOCIAL RELATIONSHIPS**

F1. Marital Status   
 1-Married  
 2-Remarried  
 3-Widowed  
 4-Separated  
 5-Divorced  
 6-Never Married

F2. How long have you been in this marital status? (If never married, since age 18.)  
 Years   Months

F3. Are you satisfied with this situation?   
 0-No  
 1-Indifferent  
 2-Yes

F4. Usual living arrangements (past 3 years)   
 1-With sexual partner and children  
 2-With sexual partner alone  
 3-With children alone  
 4-With parents  
 5-With family  
 6-With friends  
 7-Alone  
 8-Controlled environment  
 9-No stable arrangements

F5. How long have you lived in those arrangements? (If with parents or family, since age 18.)  
 Years   Months

F6. Are you satisfied with these living arrangements?   
 0-No  
 1-Indifferent  
 2-Yes

Do you live with anyone who:

F7. Has a current alcohol problem?   
 0-No 1-Yes

F8. Uses nonprescribed drugs?   
 0-No 1-Yes

F9. With whom do you spend most of your free time:   
 1-Family  
 2-Friends  
 3-Alone

F10. Are you satisfied with spending your free time this way?   
 0-No  
 1-Indifferent  
 2-Yes

F11. How many close friends do you have?

Directions for F12-F26: Place "0" in relative category where the answer is clearly *no for all relatives in the category*; "1" where the answer is clearly *yes for any relative within the category*; "X" where the answer is *uncertain or "I don't know"*; and "N" where there *never was a relative in that category*.

Would you say you have had close, long-lasting personal relationships with any of the following people in your life:

F12. Mother

F13. Father

F14. Brothers/Sisters

F15. Sexual Partner/Spouse

F16. Children

F17. Friends

Have you had significant periods in which you have experienced serious problems getting along with:

PAST 30 DAYS IN YOUR LIFE

F18. Mother

F19. Father

F20. Brothers/Sisters

F21. Sexual Partner/Spouse

F22. Children

F23. Other Significant Family

Specify \_\_\_\_\_

F24. Close friends

F25. Neighbors

F26. Coworkers

Has anyone ever abused you:   
 0-No 1-Yes  
 PAST 30 DAYS IN YOUR LIFE

F27. Emotionally (made you feel bad through harsh words)?

F28. Physically (caused you physical harm)?

F29. Sexually (forced sexual advances or sexual acts)?

How many days in the past 30 days have you had serious conflicts:

F30. With your family?

F31. With other people? (excluding your family)

**FOR QUESTIONS F32-F35, PLEASE ASK PATIENT TO USE THE PATIENT'S RATING SCALE**

How troubled or bothered have you been in the past 30 days by these:

F32. Family problems

F33. Social problems

How important to you now is treatment or counseling for these:

F34. Family problems

F35. Social problems

**INTERVIEWER SEVERITY RATING**

F36. How would you rate the patient's need for family and/or social counseling?

**CONFIDENCE RATINGS**

Is the above information significantly distorted by:

F37. Patient's misrepresentation?   
 0-No 1-Yes

F38. Patient's inability to understand?   
 0-No 1-Yes

**COMMENTS**

---



---



---



---





## ANNEXE 4

### Equivalences posologiques des diverses benzodiazépines

Les posologies élevées facilitent l'apparition d'une dépendance. La dose moyenne est de 15mg de diazépam, ou une dose équivalente d'une autre benzodiazépine que l'on trouvera dans la tableau suivant. Toute dose journalière supérieure à cette limite constitue un important facteur de risque (134).

DCI	Nom commercial	Milligrammes
Alprazolam	Xanax	0,375
Bromazépam	Lexomil	3
Triazolam	Halcion	0,25
Lorazépam	Temesta	1
Clorazépate	Tranxène	15
Chlordiazépoxyde	Librium	15
Clobazam	Urbanyl	20
Diazépam	Valium	5
Loflazépate d'éthyl	Victan	2
Prazépam	Lysanxia	20
Témazépam	Normison	10
Oxazépam	Seresta	10
Nitrazépam	Mogadon	2,5
Loprazolam	Havlane	1
Flunitrazépam	Rohypnol	0,5

**Benzodiazépines rencontrées dans l'étude,  
caractéristiques et demi-vies (Vidal)**

DCI	Nom commercial	propriétés	1/2 vies	
Bromazépam	ANXYREX	Anxio+hypno	moyenne	20h
Loprazolam	HAVLANE	Hypno.	moyenne	8h
Zopiclone	IMOVANE	Hypno.	courte	3-4h
Bromazépam	LEXOMIL	Anxio.	longue	20h
Prazépam	LYSANXIA	Anxio.	longue	30-150h
Nitrazépam	MOGADON	Hypno.	longue	16-48h
Tetrazépam	MYOLASTAN	Anx.+hyp.+myo.	longue	20-26h
Clorazépate, acéprométazine	NOCTRAN	Anxio.	longue	30-150h
Nordazépam	NORDAZ	Anxio.	longue	30-150h
Témazépam	NORMISON	Hypno.	courte	5-8h
Estazolam	NUCTALON	Hypno.	moyenne	17h
Tetrazépam	PANOS	Anx.+hyp.+myo.	longue	18-26h
Clonazépam	RIVOTRIL	Aconv.	longue	30-40h
Flunitrazépam	ROHYPNOL	Hypno.	longue	20h
Oxazépam	SERESTA	Anxio.	moyenne	8h
Zolpidem	STILNOX	Hypno.	courte	2-4h
Lorazépam	TEMESTA	Anxio.	moyenne	10-20h
Clorazépate	TRANXENE	Anxio. + Aconv.	longue	80-150h
Clobazam	URBANYL	Anxio.+ Aconv.	longue	20h
Diazépam	VALIUM	Anxio.	longue	30-50h
Clotiazépam	VERATRAN	Anxio.	courte	4h
Alprazolam	XANAX	Anxio.	moyenne	10-20h



## ANNEXE 5

### Questionnaires de diagnostic des troubles anxio-dépressifs

#### QUESTIONNAIRE HAD

**A Je me sens tendu ou énervé :**

- 3 La plupart du temps
- 2 Souvent
- 1 De temps en temps
- 0 Jamais

**Je prends du plaisir aux mêmes choses qu'autrefois : D**

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

**A J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver**

- 3 Oui, très nettement
- 2 Oui, mais c'est pas trop grave
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas
- 0 Pas du tout

**Je ris facilement et je vois le bon côté des choses D**

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

**A Je me fais du souci**

- 3 Très souvent
- 2 Assez souvent
- 1 Occasionnellement
- 0 Très occasionnellement

**Je suis de bonne humeur D**

- Jamais 0
- Rarement 1
- Assez souvent 2
- La plupart du temps 3

**A Je peux rester tranquillement assis sans rien faire et me sentir décontracté**

- 3 oui, quoi qu'il arrive
- 2 oui, en général
- 1 rarement
- 0 jamais

**J'ai l'impression de fonctionner au ralenti D**

- Presque toujours 0
- Très souvent 1
- Parfois 2

Jamais 3

**A J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué**

3 Jamais  
2 Parfois  
1 Assez souvent  
0 Très souvent

**Je ne m'intéresse plus à mon apparence D**

Plus du tout 0  
Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 1  
Il se peut que je n'y fasse pas autant attention 2  
J'y prête autant d'attention que par le passé 3

**A J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place**

3 Oui, c'est tout à fait le cas  
2 Un peu  
1 Pas tellement  
0 Pas du tout

**Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses D**

Autant qu'avant 0  
Un peu moins qu'avant 1  
Bien moins qu'avant 2  
Presque jamais 3

**A J'éprouve des sensations soudaines de panique**

3 Vraiment souvent  
2 Assez souvent  
1 Pas très souvent  
0 Jamais

**Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision D**

souvent 0  
parfois 1  
rarement 2  
très rarement 3

Seuil d'anxiété= ..... (de 0 à 21) sensibilité =69,4% spécificité= 87,6%  
Seuil de dépression=..... (de 0 à 21) sensibilité = 82% spécificité= 94%

Cet auto-questionnaire développé par Zigmond et Snath (1983) a été validé en France par le Dr Lepine en 1985 .

Il permet une évaluation rapide et simultanée des dimensions dépressives et anxieuses, il ne prend pas en compte les dimensions somatiques de ces deux symptomatologies, ni les manifestations pathologiques anciennes ou la durée des troubles.

En revanche ,il permet de suivre l'évolution de la symptomatologie au cours du temps lors d'un traitement, grâce à sa reproductibilité.

# DIAGNOSTIC

## MINI

→ Allez directement à la (aux) case(s) diagnostique(s), entourez non dans chacune et passez au module suivant

### Episode Dépressif Majeur

- A1 Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) particulièrement triste, NON OUI 1  
cafardeux(se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous  
les jours ?
- A2 Au cours des deux dernières semaines, aviez vous presque tout le temps le sentiment de NON OUI 2  
n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous  
plaisent habituellement ?

*A1 ou A2 sont-elles cotées OUI?*

→  
NON OUI

A3 Au cours de ces deux dernières semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e)  
et/ou sans intérêt pour la plupart des choses :

- a- Votre appétit a-t-il notablement changé, ou avez-vous pris ou perdu du poids sans en NON OUI 3  
avoir l'intention ? (Variation au cours du mois de  $\pm 5\%$ , c.à.d.  $\pm 3,5$  kg /  $\pm 8$  lbs., pour une  
personne de 65 kg / 120 lbs.) *coter OUI, si OUI à l'un et à l'autre*
- b- Aviez-vous des problèmes de sommeil presque toutes les nuits (endormissement, réveils NON OUI 4  
nocturnes ou précoces, dormir trop) ?
- c- Parliez-vous ou vous déplaciez-vous plus lentement que d'habitude, ou au contraire vous NON OUI 5  
sentiez-vous agité(e), et aviez-vous du mal à rester en place, presque tous les jours ?
- d- Vous sentiez-vous presque tout le temps fatigué(e), sans énergie, et ce presque tous les NON OUI 6  
jours ?
- e- Vous sentiez-vous sans valeur ou coupable, et ce presque tous les jours ? NON OUI 7
- f- Aviez vous du mal à vous concentrer ou à prendre des décisions, et ce presque tous les NON OUI 8  
jours ?
- g- Avez-vous eu à plusieurs reprises des idées noires comme penser qu'il vaudrait mieux que NON OUI 9  
vous soyez mort(e), ou avez-vous pensé à vous faire du mal ?

A4 Y a-t-il au moins 3 OUI en A3 ?

NON OUI

*(Ou 4 si A1 ou A2 est cotée NON)*

→  
Episode dépressif  
majeur actuel

*Si le patient présente un épisode dépressif majeur actuel*

- A5 a) Au cours de votre vie, avez-vous eu d'autres périodes de 2 semaines ou plus durant →  
lesquelles vous vous sentiez déprimé(e) ou sans intérêt pour la plupart des choses et où NON OUI 10  
vous aviez les problèmes dont nous venons de parler ?
- b) Cette fois-ci, avant de vous sentir déprimé(e) et/ou sans intérêt pour la plupart des NON OUI 11  
choses, vous sentiez-vous bien-depuis au moins 2 mois ?

*A5 b) est-elle cotée OUI?*

NON OUI

→  
Episode dépressif  
majeur passé



## ANNEXE 6

### Références médicales opposables des antidépresseurs et neuroleptiques

#### **Les références médicales opposables pour les antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur.**

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé n'est qu'un aspect de sa prise en charge qui comporte d'autres thérapeutiques (psychothérapies personnelles, psychothérapies comportementales...) et la prise en charge de facteurs sociaux.

Sont exclus de ce thème les troubles panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, l'énurésie de l'enfant et les algies rebelles.

- 1- Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement, à un antidépresseur, un anxiolytique, ou un hypnotique, ou un neuroleptique, ou un thymorégulateur.  
Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.
- 2- Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.
- 3- Il n'y a pas lieu de poursuivre, sans le réévaluer, un traitement antidépresseur de plus de six mois après l'obtention de la rémission complète\* de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés, récurrents ou rapprochés.

(\*) rémission complète : période durant laquelle est observée une amélioration d'une qualité suffisante pour que le patient soit considéré comme asymptotique.

## **Recommandations sur les indications générales des neuroleptiques.**

Les indications essentielles de ces neuroleptiques, et les seules à avoir été confirmées par un nombre suffisant d'études contrôlées, sont les différents états psychotiques. Au sein de la symptomatologie psychotique, les neuroleptiques sont plus efficaces sur la symptomatologie positive(productive) que sur la symptomatologie négative(déficitaire) de ces affections.

Toutes les autres utilisations actuelles

- ne reposent pas sur des études dûment validées
- ne sont que des indications de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention
- ne doivent par conséquent être utilisée qu'encas d'échec des médications appropriées
- doivent être accompagnées de surveillance minutieuse...
- ne doivent pas constituer des cures prolongées.

### **Références médicales opposables, Prescription des neuroleptiques.**

■ Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risques(personnes âgées, antécédents de syndrome parkinsonien).

■ Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels(augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques.

■ Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée.

# ANNEXE 7

## QUESTIONNAIRE DEPENDANCE Patients hospitalisés à l'UAUP après IMV

Numéro de la fiche : .....

Date : .....

### 1. Renseignements généraux

Age : .....

Sexe :  M  F

Traité(e) par psychotropes(s) :  non  oui

### 2. Motif de l'hospitalisation (si IMV : médicaments en cause et quantité ingérée)

.....  
.....  
.....

### 3. Antécédents

Chirurgicaux :  non  oui

Médicaux :  non  oui

Psychiatriques :  non  oui .....

### 4. Habitudes toxiques

#### Tabac

non  oui

Si oui : ..... cigarettes/jour

#### Alcool

jamais

rarement

occasionnellement

régulièrement

quotidiennement

Nature :

.....

.....

.....

.....

Quantité :

.....

.....

.....

.....

#### Substances illicites

jamais

rarement

occasionnellement

régulièrement

quotidiennement

Nature :

.....

.....

.....

.....

Quantité :

.....

.....

.....

.....

## 5. Traitements psychotropes en cours

Nom	Posologie	Date de début	Prescripteur
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....

## 6. Recherche d'une dépendance aux benzodiazépines ou analogues

Spécialités	Posologie	Date de début	Date de fin
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....

## 7. Critères CIM10

- Désir compulsif d'utilisation  non  oui
- Tolérance  non  oui
- Syndrome de sevrage  non  oui
- Prise plus importante que prévu et/ou désir vain de diminuer ou de contrôler les prises  non  oui
- Beaucoup de temps passé pour la recherche ou la prise et/ou abandon des activités importantes  non  oui
- Conscience des effets néfastes  non  oui

Conséquences nocives dues à la substances à préciser

.....  
.....  
.....

## 8. Commentaires, impressions

.....  
.....  
.....

## 9. Conclusion

- Usage nocif
- Non dépendant
- Dépendant
- Suspicion de dépendance



## Guide de remplissage de la fiche IMV

### 1. BUT DE L'ENQUÊTE

Cette enquête a pour but d'établir la présence ou l'absence de dépendance à tout produit listé dans le questionnaire (substances licites ou non, médicaments connus pour provoquer une dépendance) et éventuellement aussi pour rechercher des substances à potentiel dépendogène suspecté ou encore inconnue à ce jour, selon les critères du DSM-IV. *CIM 10 ?*

### 2. COMMENT REMPLIR LE QUESTIONNAIRE ?

**!! BIEN PRÉCISER AU DÉBUT DE L'ENTRETIEN QU'IL S'AGIT D'UN QUESTIONNAIRE ANONYME !!**

- **Items A- Renseignements généraux, B- Motif de l'hospitalisation, C- Antécédents**  
À remplir à l'aide du dossier du patient
- **Item D- Habitudes toxiques**  
À remplir au moment de l'entretien avec le patient  
Substances illicites : héroïne, cocaïne, crack, X, amphétamines, hallucinogènes, solvants  
Remplir un critère pour chaque produit citer.
- **Item E- Traitements psychotropes en cours**  
À remplir à l'aide du dossier du patient
- **Item F- Recherche d'une dépendance aux benzodiazépines ou analogues**  
À remplir au moment de l'entretien avec le patient

#### *Critères CIM 10*

- Désir compulsif d'utilisation  
Le patient éprouve-t-il le besoin d'utiliser systématiquement le médicament X ?
- Tolérance  
Le patient a-t-il eu besoin d'augmenter les doses pour obtenir l'effet souhaité ?  
Le patient a-t-il remarqué une diminution d'effet en cas d'utilisation prolongée ?
- Syndrome de sevrage  
Le patient a-t-il remarqué l'apparition de symptômes à l'arrêt du médicament X ?  
Symptômes : tremblements, nausées, sueurs, céphalées, insomnies, palpitations
- Prise plus importante que prévu et/ou ...  
Le patient prend-t-il le médicament X en quantité plus élevée que celle prescrite ?  
Le patient exprime-t-il un désir persistant d'arrêter l'utilisation du médicament X ?
- Beaucoup de temps passé pour la recherche ou la prise et/ou ...  
Le patient a-t-il interrompu ou diminué des activités (loisirs ou professionnelles) qu'il avait l'habitude de pratiquer depuis qu'il consomme le médicament X ?
- Conscience des effets néfastes  
Le patient estime-t-il que la prise du médicament X joue un rôle dans les difficultés qu'il rencontre ?

*Commentaires, impressions*

Sentiment que les renseignements sont faux ?

Difficultés rencontrées au cours de l'entretien ?

...

*Conclusion*

Le nombre de « OUI » cochés dans les critères CIM 10 décrit le mode d'utilisation compulsive d'une substance qui caractérise la dépendance :

- Plus de 3 « OUI » : usage nocif
- 3 « OUI » : dépendant
- 2 « OUI » : suspicion de dépendance
- moins de 2 « OUI » : non dépendant

VU

NANCY, le 3 septembre 2007

Le Président de Thèse

**Professeur H. LAMBERT**

NANCY, le 10 septembre 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 13 septembre 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

**Professeur J.P. FINANCE**



---

## RESUME DE LA THESE

La France est l'un des pays où la consommation de médicaments psychotropes est la plus importante. Parmi ceux-ci la classe des benzodiazépines, molécules connues pour avoir un fort potentiel de dépendance. Si la dépendance aux substances illicites pose un vrai problème de santé publique, la dépendance aux médicaments, bien moins connue, pose également un vrai problème. Des structures internationales et même nationales comme les Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances ont pour mission de recueillir les cas graves d'abus et de pharmacodépendance ainsi que l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des nouvelles substances psychotropes à venir sur le marché.

Une enquête a été menée afin d'évaluer la pharmacodépendance chez des patients hospitalisés à l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques du CHU de Nancy pour intoxication médicamenteuse volontaire.

---

## TITRE EN ANGLAIS

DEPENDENCE ASSESSMENT AMONG A 345 PATIENTS VOLUNTARY  
MEDICAMENOUS POISONED

---

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2007

---

## MOTS CLEFS : (1)

Substances psychoactives - Médicaments psychotropes - Benzodiazépines -  
Comportements de consommation - Pharmacodépendance - Intoxication  
médicamenteuse volontaire

---

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 - VANDŒUVRE LES NANCY Cédex

---

(1) Déterminés par le candidat en liaison avec la bibliothèque universitaire