Médicaments psychotropes

Consommations et pharmacodépendances

Médicaments psychotropes - Consommations et pharmacodépendances

ISBN 978-2-85598-892-6

© Les éditions Inserm, 2012 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Dans la même collection

- Alcool. Effets sur la santé. 2001
- Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
- Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
- Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
- Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
- Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003
- Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. 2003
- Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
- Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
- Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
- Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
- Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
- Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
- Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
- Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
- Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
- Cancers. Pronostics à long terme. 2006
- Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006
- Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant. 2006
- Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006
- La voix. Ses troubles chez les enseignants. 2006
- Dyslexie, dysorthographie, dyscalculie. Bilan des données scientifiques. 2007
- Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007
- Croissance et puberté. Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. 2007
- Activité physique. Contextes et effets sur la santé. 2008
- Autopsie psychologique. Mise en œuvre et démarches associées. 2008
- Saturnisme. Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant. 2008
- Jeux de hasard et d'argent. Contextes et addictions. 2008
- Cancer et environnement. 2008
- Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales. 2008
- Santé de l'enfant. Propositions pour un meilleur suivi. 2009
- Transplantation d'organes. Quelles voies de recherche ? 2009
- Santé des enfants et des adolescents. Propositions pour la préserver. 2009
- Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. 2010
- Téléphone et sécurité routière. 2011
- Stress au travail et santé. Situation chez les indépendants. 2011
- Reproduction et environnement. 2011

DANGER
LE PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.
Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Couverture: conception graphique © Frédérique Koulikoff, DISC Inserm

Médicaments psychotropes

Consommations et pharmacodépendances

Expertise collective

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective (annexe 1), pour répondre à la demande de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) concernant les consommations de médicaments psychotropes et le phénomène de pharmacodépendance.

Ce travail s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du second semestre 2011. Près de 1 100 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm, rattaché à l'Institut thématique multi-organismes Santé publique d'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), a assuré la coordination de cette expertise collective.

Pour citer ce document :

INSERM. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Collection Expertise collective, Inserm, Paris, 2012

Groupe d'experts et auteurs

Agnès CADET-TAÏROU, Pôle Tendances récentes et phénomènes émergents, Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), Saint-Denis La Plaine

Tiphaine CANARELLI, Pôle Indicateurs, Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), Saint-Denis La Plaine

Serge ESCOTS, Institut d'anthropologie clinique, Toulouse

Françoise FACY, Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance transport travail environnement (Umrestte), UMR 9405, Ifsttar-Université Lyon 1, Bron

Laurence LANFUMEY-MONGREDIEN, Équipe Physiopathologie des troubles de l'humeur et de l'addiction, Centre de psychiatrie et neurosciences, Inserm, UMR-S 894, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Maryse LAPEYRE-MESTRE, Équipe Pharmaco-épidémiologie, Laboratoire d'Épidémiologie et analyses en santé publique, Inserm, UMR 1027, Université Paul Sabatier ; Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse, Service de pharmacologie clinique, CHU, Université Paul Sabatier, Toulouse

Philippe LE MOIGNE, Cermes3 (Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société), Inserm U 988, CNRS UMR 8211, EHESS, Université Paris Descartes, Paris

Florence NOBLE, Unité de Neuropsychopharmacologie des addictions, Inserm UMR-S 705 / CNRS UMR 8206, Université Paris Descartes, Paris

Xavier THIRION, Équipe Évaluation hospitalière – Mesure de la santé perçue EA 3279, Laboratoire de Santé publique, Faculté de médecine de Marseille ; Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille

Marie TOURNIER, Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations, Inserm U 657, Centre hospitalier Charles Perrens, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux

Florence VORSPAN, Csapa (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie) Espace Murger, Hôpital Fernand Widal, AP-HP ; Unité de Neuropsychopharmacologie des addictions, Inserm UMR-S 705 / CNRS UMR 8206, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris

Ont présenté une communication

Frédéric BAUD, Réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris

Emmanuel LAGARDE et Ludivine ORRIOLS, Prévention et prise en charge des traumatismes, Épidémiologie et biostatistique, Inserm U 897, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), Université Bordeaux Segalen, Bordeaux

Ivana OBRADOVIC, Pôle Évaluation des politiques publiques, Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), Saint-Denis La Plaine

Caroline VICTORRI-VIGNEAU, Équipe Biostatistique, pharmaco-épidémiologie et mesures subjectives en santé EA 4275 ; Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) de Nantes, Université de Nantes

Remerciements

L'Inserm et le groupe d'experts remercient François BECK et Romain GUIGNARD (Département Enquêtes et analyses statistiques, Inpes), pour les premières analyses des données du Baromètre santé 2010 sur la consommation de médicaments psychotropes.

L'Inserm et le groupe d'experts remercient également Bruno FALISSARD (Inserm U 669, santé mentale et santé publique ; Faculté de médecine Paris-Sud, Université Paris-Sud), Nathalie RICHARD (Département Stupéfiants et psychotropes, Afssaps) et Nadia YOUNES (Service de psychiatrie adulte, Centre Hospitalier de Versailles, Université Versailles Saint Quentin) pour leur relecture attentive de l'ouvrage et leurs conseils.

Coordination scientifique, éditoriale, bibliographique et logistique

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jean-Luc DAVAL, chargé d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ETIEMBLE, directrice de recherche émérite, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Cécile GOMIS, secrétaire, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Marie-Christine LECOMTE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Anne-Laure PELLIER, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Iconographie

Jean-Pierre LAIGNEAU, Inserm

Sommaire

Avant-propos XI

I. Consommations et mésusages : données épidémiologiques 1

1. Consommation en Europe : position de la France 5
2. Consommation en population générale en France 37
3. Consommation et mésusages chez les usagers de drogues 59
4. Consommation et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés 93
5. Consommation et mésusages en prison 117

II. Pharmacodépendances et mésusages 151

6. Pharmacodépendances en population générale 155
7. Pharmacodépendances et mésusages chez les usagers de drogues .. 175
8. Pharmacodépendances et mésusages en population psychiatrique 197
9. Pharmacodépendances et mésusages : relations avec le suicide 217
10. Conséquences d'une exposition précoce : approche clinico-épidémiologique 229
11. Conséquences d'une exposition précoce : approche neurobiologique 261
12. Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques 271
13. Pharmacodépendance : facteurs génétiques et épigénétiques 301

III. Politiques publiques : réglementation, programmes et dispositifs 317

14. Réglementation et systèmes de vigilance 321
15. Programmes de surveillance : exemples aux États-Unis 343
16. Programmes de surveillance en France 359
17. État des lieux sur le détournement 373
18. Politiques publiques et perspectives de prévention 395

Synthèse 421

Recommandations 471

Communications 483

Évolution des intoxications admises en réanimation : données CUB-Réa 1997-2008 489

Intérêt de l'approche galénique dans le contexte du mésusage 501

Médicaments psychotropes et insécurité routière 517

Traitement des dépendances en prison 537

Annexes

Expertise collective Inserm : Principes et méthodes 559

Médicaments psychotropes cités dans l'expertise collective 563

Liste des sigles des institutions citées dans l'expertise 567

Sources de données utilisées pour estimer la consommation de certaines classes de médicaments psychotropes 569

Questions posées pour l'évaluation de la consommation de médicaments psychotropes dans différentes enquêtes 575

Critères d'abus et dépendance à une substance selon le DSM-IV 579

Durées maximales de prescription des médicaments classés comme stupéfiants, anxiolytiques ou hypnotiques en France 581

CIM-10 : Codes sélectionnés pour définir une intoxication 585

Avant-propos

Les médicaments composés de substances classées comme psychotropes ou stupéfiants sont soumis à un cadre réglementaire de prescription et de délivrance qui tient compte de leur statut. Cette réglementation vise à encadrer l'utilisation et à limiter le mésusage et l'abus éventuels de ces médicaments psychotropes tout en garantissant l'accès pour leur intérêt thérapeutique.

En France, plusieurs rapports publics ont souligné les niveaux élevés de consommation de médicaments psychotropes dans la population générale et ont analysé les conditions ou les conséquences de leur usage. Ce sont principalement le rapport Legrain (1990)[1], le rapport Zarifian (1996)[2] et le rapport plus récent de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Opeps) sur le bon usage des médicaments psychotropes (2006)[3].

Du fait de leurs propriétés psychoactives, les médicaments psychotropes sont parfois consommés en dehors de tout contexte médical et ils peuvent faire l'objet de détournements voire de trafic au même titre que les drogues illicites. Les médicaments de substitution prescrits face à une dépendance aux opiacés sont également concernés. Dans les populations usagères de drogues, la polyconsommation et la polydépendance sont souvent la règle.

Conformément aux recommandations du Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011, la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) a sollicité l'Inserm pour la réalisation d'une expertise selon la procédure d'expertise collective, sur le thème « Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances » avec l'objectif d'identifier de nouvelles stratégies de santé publique adaptées à la situation française actuelle.

Pour répondre à cette demande, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire de 11 experts dans les champs de l'épidémiologie, la pharmaco-épidémiologie, la pharmacovigilance, la santé publique, la sociologie, l'anthropologie, la toxicologie, la psychiatrie, la neurobiologie. La réflexion a été engagée sur la base des principales questions suivantes :

• Comment se situe la France parmi les autres pays européens quant à la consommation globale de différents médicaments psychotropes ? Quels sont les phénomènes émergents concernant l'usage des divers médicaments ?

---

1. LEGRAIN M. Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et tranquillisants en France. Paris : SNIP, 1990
2. ZARIFIAN E. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. Paris : Odile Jacob, 1996
3. OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ (OPEPS). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes par Mme Maryvonne Briot, Députée. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Ed.) 2006

• Quelles sont les données disponibles sur la consommation de médicaments psychotropes en population générale française ? Comment se répartit la consommation dans les différentes tranches d'âge (jeunes, adultes, personnes âgées) ? Quelles sont les évolutions observées ?

• Quelles sont les données de consommation de médicaments psychotropes dans les populations spécifiques (usagers de drogues, personnes détenues...), et quels sont les contextes d'usage et les facteurs de risques ? Quels sont les médicaments détournés et quelles évolutions observe-t-on ?

• Comment définir et appréhender la pharmacodépendance en population générale ? Comment définir et appréhender le mésusage et la pharmacodépendance chez les usagers de drogues, les personnes alcoolo-dépendantes, dans les populations psychiatriques... ?

• Quelles sont les conséquences cliniques (sur le neurodéveloppement, les dépendances ultérieures...) d'une exposition précoce aux médicaments psychotropes ? Quels sont leurs fondements neurobiologiques ?

• Existe-t-il des spécificités neurobiologiques de la dépendance aux médicaments psychotropes ? Comment se manifestent les interactions médicamenteuses en cas de polyconsommation ? Quelle est la part des vulnérabilités individuelles (facteurs génétiques et épigénétiques) ?

• Quelle est la réglementation en France régissant la prescription et la délivrance des médicaments psychotropes à risque d'abus et de dépendance ?

• Quels sont les modes de détournement de médicaments psychotropes ?

• Quelles sont les politiques publiques visant à prévenir le mésusage, la dépendance et le détournement des médicaments psychotropes ? Quelles sont les perspectives de prévention ?

Au cours d'une dizaine de séances de travail en 2010-2011, le groupe d'experts a effectué une analyse critique des données disponibles en s'appuyant sur près de 1 100 publications scientifiques sélectionnées à partir des bases bibliographiques internationales, ainsi que sur différents rapports nationaux et internationaux. Dans cette expertise, quatre communications complètent l'analyse de la littérature sur des points particuliers : la place des médicaments psychotropes dans l'insécurité routière ; les traitements des dépendances en prison ; l'apport du développement de nouvelles formes galéniques dans la lutte contre le mésusage ; l'évolution, entre 1997 et 2008, des intoxications admises en réanimation en Île-de-France. La réflexion collective des experts prenant appui sur les données scientifiques récentes a permis d'émettre un certain nombre de recommandations d'actions et d'identifier quelques axes de recherche à développer.

I

Consommations et mésusages : données épidémiologiques

Introduction

La partie I est consacrée aux données de consommation des médicaments psychotropes, qu'ils soient utilisés dans le cadre d'une prescription médicale ou hors prescription. Les médicaments psychotropes[1] auxquels les différentes enquêtes font référence sont principalement : les tranquillisants ou anxiolytiques ; les somnifères ou hypnotiques ; les neuroleptiques ou antipsychotiques ; les antidépresseurs. Sont également pris en considération les psychostimulants, des médicaments à base d'opiacés utilisés dans le traitement de la douleur (médicaments à base de morphine et codéine) et les traitements de substitution aux opiacés (méthadone et buprénorphine haut dosage ou BHD).

D'après les statistiques fournies par les États sur la fabrication, le commerce, les ventes, des données d'utilisation globale peuvent être produites au niveau des différents pays et comparées entre elles. En France, l'Afssaps[2] rédige chaque année un rapport sur les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux, ce qui permet de suivre les évolutions des niveaux d'utilisation.

Les données de consommation fournies par les enquêtes transversales déclaratives menées à l'échelle européenne, comme par exemple l'enquête ESEMeD (*European Study of Epidemiology of Mental Disorders*) ou Espad (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*) chez les jeunes, permettent également des comparaisons entre pays.

En France, les enquêtes déclaratives du Baromètre santé, menées tous les 5 ans par sondage téléphonique sur un échantillon aléatoire de la population générale de 15 à 75 ans, s'intéressent aux comportements, attitudes, opinions et connaissances des Français en matière de santé. Parmi plusieurs centaines de questions, certaines concernent la consommation de médicaments psychotropes au cours de la vie, des 12 derniers mois ou encore des 30 derniers jours. D'autres enquêtes ciblent des sous-groupes de la population générale comme la population des jeunes (Espad ; Escapad : Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense) à intervalles réguliers.

Les enquêtes déclaratives de consommation fournissent des indicateurs précieux pour étudier les comportements en fonction du genre, de l'âge et de critères sociodémographiques. Toutefois, les données recueillies ne permettent pas toujours de distinguer la consommation hors prescription de celle prescrite ni de qualifier le type de mésusage éventuellement pratiqué par l'utilisateur (doses, fréquences...).

---

1. La liste des médicaments psychotropes cités dans le rapport d'expertise fait l'objet de l'annexe 2.
2. Une liste des sigles des institutions est présente en annexe 3.

L'exploitation des données issues du codage des médicaments délivrés en officine et remboursés par l'Assurance maladie renseigne sur la consommation des médicaments prescrits. Cependant, les médicaments prescrits ne sont pas nécessairement consommés. De plus, là encore, ces données ne documentent pas le type de mésusage qui peut en être fait.

Telles qu'elles sont réalisées, les enquêtes en population générale ne permettent pas d'atteindre des populations précaires fortement consommatrices de médicaments psychotropes telles que celles des usagers de drogues. D'autres approches sont nécessaires pour appréhender la consommation dans ces dernières populations. La grande majorité bénéficiant d'une prise en charge sanitaire et sociale en relation avec leur usage de drogues, c'est par le biais des différentes structures d'accueil ou de soins que des données peuvent être recueillies et analysées. Dans ces populations, la polyconsommation (associant toutes les substances psychoactives et en premier lieu l'alcool) et le mésusage (en termes de mode d'administration, de doses, de fréquence…) sont très fréquents. Des analyses qualitatives précisent les différents types de mésusages et caractérisent les profils des usagers. En milieu carcéral, les données restent insuffisantes sur la consommation et le mésusage de médicaments psychotropes.

1
Consommation en Europe : position de la France

Différentes sources d'information disponibles sur l'utilisation et la consommation de médicaments psychotropes, comparant la France à d'autres pays européens ont été examinées. Parmi ces sources, certaines fournissent des données d'utilisation globale, ciblant des catégories de médicaments du système nerveux central, avec un potentiel d'abus avéré ou non.

Parmi les sources institutionnelles de données figurent au premier rang les informations recueillies à l'échelle internationale par l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) à partir des statistiques fournies par les gouvernements sur la production et le commerce.

D'autres sources institutionnelles disposent de données de vente, de prescription ou de remboursement, dont la disponibilité, le niveau de précision, la périodicité sont extrêmement variables. Ces données qui reflètent la consommation globale au niveau de la population générale, ne permettent pas toujours d'identifier la part de mésusage et/ou d'abus.

Les autres sources d'information correspondent à des études observationnelles le plus souvent transversales et répétées dans le temps. Elles renseignent sur la prévalence de consommation de médicaments, soit dans des échantillons de population générale, soit dans des populations ciblées (adolescents), soit encore dans des échantillons de sujets caractérisés par une symptomatologie particulière (sujets présentant des troubles anxieux et/ou dépressifs, patients algiques).

Données institutionnelles de type « études d'utilisation de médicaments »[3]

Le suivi des consommations médicamenteuses intéresse de nombreux intervenants : les décideurs de politiques de santé, les industries pharmaceutiques, les

3. La définition proposée par l'OMS pour les études d'utilisation des médicaments est la suivante : « *Drug utilization research was defined by WHO in 1977 as "the marketing, distribution, prescription, and use of drugs in a society, with special emphasis on the resulting medical, social and economic consequences"* » (WHO, 2003).

professionnels de santé, les économistes, les sociologues, ainsi que les consommateurs. Différentes sources institutionnelles fournissent des données sur l'utilisation de médicaments psychotropes, le terme « utilisation » faisant référence aux données de vente, de remboursement, voire de production ; ces données ne permettent donc pas d'apprécier directement les niveaux réels de consommation.

Principaux repères européens ou internationaux

La comparaison de l'utilisation de médicaments, dans le temps ou l'espace, nécessite de disposer d'une unité de mesure applicable aux différentes méthodes de recueil de données permettant la description la plus précise possible des utilisations. Du fait de la multiplicité des parties prenantes dans ce champ, différentes unités de mesure ont été proposées (unités monétaires, poids de substances, unités de traitement…). Par ailleurs, les médicaments sont regroupés selon des classifications standardisées pour faciliter les comparaisons.

Classifications des médicaments

Plusieurs classifications des médicaments ont été proposées. Aujourd'hui, deux classifications sont reconnues et largement utilisées pour les comparaisons internationales : la classification ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) (tableau 1.I), couplée au concept de DDJ (dose définie journalière, ou DDD pour *Defined Daily Dose*) et la classification EphMRA (*European Pharmaceutical Marketing Research Association*), développée par l'industrie pharmaceutique dans le cadre de ses études de marché.

Le système ATC/DDJ a vu le jour au début des années 1970 dans les pays nordiques. Les premières publications utilisant ce système paraissent en 1976, à la suite des travaux du groupe de recherche sur l'utilisation des médicaments (*Drug Utilization Research Group*, DURG) (Bergman, 2006). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît en 1996 la nécessité de développer son utilisation en tant qu'outil standardisé international avec la création à Genève d'un groupe de travail international pour la « Méthodologie et les Statistiques du Médicament » (*Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) représentant les 6 régions de l'OMS[4]. Constitué de douze experts spécialisés en pharmacologie clinique, en évaluation et régulation du médicament, en statistiques, en médecine, ce groupe évalue régulièrement les modifications nécessaires à apporter à la classification et à la définition des doses standardisées, en fonction de l'apparition de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications.

4. Les 6 régions de l'OMS sont les suivantes : Afrique, Amériques, Asie du Sud-Est, Europe, Méditerranée Orientale, et Pacifique Occidental (http://www.who.int/about/regions/fr/index.html)

Tableau 1.I : Classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) des médicaments psychotropes et stupéfiants ayant un potentiel de mésusage, d'abus ou de pharmacodépendance

Niveau I	Libellé	Niveau II	Libellé
A	**Voies digestives et métabolisme**	**A08**	**Médicaments de l'obésité à l'exclusion des produits diététiques**
		A08AA	Agents d'action centrale : amphétamines
N	**Système nerveux**	**N01**	**Anesthésiques généraux**
		N01A	Anesthésiques généraux
		N02	**Analgésiques**
		N02A	Analgésiques opiacés
		N03	**Antiépileptiques**
		N03A	Antiépileptiques
		N03AA	Barbituriques et dérivés
		N03AE	Benzodiazépines et dérivés
		N03AX	Autres antiépileptiques
		N04	**Antiparkinsoniens**
		N04A	Anticholinergiques
		N05	**Psycholeptiques**
		N05A	Antipsychotiques
		N05B	Anxiolytiques
		N05C	Hypnotiques et sédatifs
		N06	**Psychoanaleptiques**
		N06A	Antidépresseurs
		N06B	Psychostimulants, médicaments du TDAH
		N07	**Autres médicaments du système nerveux**
		N07B	Médicaments utilisés dans les troubles addictifs
R	**Système respiratoire**	**R01**	**Décongestionnants**
		R01A	Sympathomimétiques par voie nasale
		R05	Médicaments de la toux
		R05DA	Opiacés antitussifs

Le comité de l'EphMRA a développé et modifié sa classification en fonction de l'évolution des marchés pharmaceutiques et, en liaison avec l'OMS, de façon à permettre aux deux classifications de converger. Aussi, ne seront présentés ici que les grands principes de la classification ATC, utilisée par les institutions publiques. Dans celle-ci, les médicaments sont divisés selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Cette classification est hiérarchisée en cinq niveaux : le premier niveau correspond au système ou organe ciblé par le médicament (représenté par une lettre), le deuxième au groupe pharmacologique ou thérapeutique, les troisième et quatrième à des

sous-groupes chimiques, thérapeutiques ou anatomiques, et le cinquième à la substance active elle-même. Dans la classification ATC[5], on retrouve la classification des psychotropes de Delay et Deniker proposant une classification des « drogues » incluant des médicaments ou des substances illicites, en trois grands groupes selon leur activité au niveau du système nerveux central (psycholeptiques, psychoanaleptiques et psychodysleptiques). Les médicaments psychotropes sont ainsi répertoriés au premier niveau de la classification ATC dans la classe N correspondant au système nerveux, puis se déclinent dans les différentes classes thérapeutiques (tableau 1.I), selon leurs indications thérapeutiques principales.

Dans le cadre de cette expertise, sont également inclus d'autres médicaments, non rattachés à la classe N de la classification ATC, mais ayant des propriétés pharmacologiques leur conférant un potentiel d'abus et de pharmacodépendance, et appartenant à d'autres classes thérapeutiques (tableau 1.I).

Indicateurs de l'utilisation de médicaments

Les études en Europe sur l'utilisation des médicaments en population datent de la fin des années 1960. Les indicateurs les plus souvent choisis étaient les unités de ventes, celles-ci restent encore largement utilisées aujourd'hui. Cette information s'avère en effet facilement disponible auprès des industriels du médicament ou des pharmacies. Les données s'expriment en valeur absolue (unité financière) ou en valeur relative : par exemple la part d'un budget consacré aux médicaments (pourcentage). Cependant, les variations du prix d'un médicament d'un pays à l'autre ainsi que la part croissante des génériques rendent difficiles l'interprétation de ces données et une comparaison internationale correcte.

Afin de pallier les inconvénients liés aux unités de mesure économiques, des unités de mesures quantitatives ont été proposées. On peut citer la masse de principe actif, la dose équipotentielle (en standardisant pour une même classe thérapeutique une quantité d'effet, utilisée par exemple pour les analgésiques opiacés, équivalent en dose équi-analgésique). On retrouve également le nombre de conditionnements ou d'unités vendues comme unité de mesure quantitative aisée à obtenir. Les données de ventes fournies par IMS-Health[6] sont généralement présentées sous cette forme[7] (unité standard US). Cette

5. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
6. IMS-Health : *Intercontinental Marketing Service–Health*, spécialiste mondial des études et du conseil pour les industries du médicament et les acteurs de la santé.
7. L'« unité standard » de l'IMS Health désigne la plus petite quantité possible (portion/dose) de médicament pouvant être absorbée ou appliquée. Pour les formes solides (comprimés et gélules par exemple), il s'agit donc du nombre de comprimés ou de gélules, pour les formes liquides comme les gouttes ophtalmiques ou le sirop, de la quantité en millilitres (par exemple, 1 ml ou 5 ml), et pour les formes semi-liquides comme les pommades ou les crèmes, de la quantité en grammes (par exemple, 1 g).

valeur reste difficile à utiliser pour les comparaisons, en raison de l'existence de différents dosages de principe actif par unité, ou de la différence de formes galéniques.

Pour toute comparaison dans le temps et/ou l'espace de l'utilisation des médicaments à l'échelle d'une population, l'OMS recommande d'utiliser la dose définie journalière (DDJ). Cette DDJ (ou DDD) correspond à la posologie journalière théorique (exprimée le plus souvent en gramme) d'une substance médicamenteuse utilisée dans son indication principale pour un adulte de 70 kg. Les formes pédiatriques sont soumises aux mêmes DDJ que les formes adultes. Il s'agit d'une dose théorique, s'approchant mais ne reflétant pas nécessairement la dose recommandée ou la dose prescrite. Sa valeur est fixée par le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS à Oslo lors de l'entrée de toute nouvelle substance dans la classification ATC. L'indication principale correspond donc à celle définie pour la classification ATC. Les DDJ sont systématiquement revues trois ans après l'introduction de la substance dans la classification ATC par le groupe de travail de l'OMS de Genève. Le groupe n'effectue aucune modification dans les cinq années suivantes. Ensuite, il peut proposer une modification en fonction des demandes des utilisateurs du système ATC/DDJ. La DDJ se définit donc comme un paramètre de quantité, à rapporter à un dénominateur pour obtenir un indicateur de consommation standardisé. En population générale, on rapporte le plus souvent le nombre de DDJ à 1 000 habitants/jour (DDD/1 000 *inhabitants/day* – DID). Certains auteurs ont montré que cet indicateur pouvait donner une idée de la prévalence d'un phénomène sanitaire particulier, considérant le médicament comme un traceur. Cette approche est très largement utilisée par exemple pour estimer la prévalence du diabète en France. Elle sert également de référence pour l'analyse de la prescription inappropriée des antibiotiques, et elle a été utilisée plus récemment pour comparer des consommations chroniques d'antalgiques dans des populations de patients atteints de maladies chroniques invalidantes (Brefel-Courbon et coll., 2009).

Rapports annuels de l'OICS

Parmi les données institutionnelles les plus systématiques, les rapports annuels de l'OICS sur les stupéfiants et les psychotropes permettent de suivre l'évolution des niveaux d'utilisation par pays. Ces données sont présentées en s-DDD[8] (en français, s-DDJ), unité adaptée à partir des définitions de la DDD

8. L'OICS utilise le terme « doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques (s-DDD) » depuis 2008, en remplacement du terme « doses quotidiennes déterminées » utilisé précédemment. La s-DDD est une unité de mesure technique relativement arbitraire, utilisée aux fins de l'analyse statistique et non une recommandation posologique. Les s-DDD indiquées sont considérées comme approximatives et sujettes à modification. Pour le regroupement des substances, l'OICS se fonde, dans la mesure du possible, sur le système de classification ATC recommandé par l'OMS pour les études sur l'utilisation des médicaments.

(en français, DDJ) par l'OMS. Ces données quantitatives standardisées sont rapportées à un dénominateur plus large, c'est-à-dire au million d'habitants pour les stupéfiants (elles sont exprimées par millier d'habitants pour les psychotropes). Elles concernent le champ des stupéfiants (qu'il s'agisse de substances ayant un statut de médicament ou non) et les psychotropes (stimulants, sédatifs-hypnotiques, anxiolytiques et antiépileptiques). Dans le dernier rapport publié en 2010, sur l'utilisation pour la période 2007-2009, l'OICS a inclus la buprénorphine dans les stupéfiants (OICS, 2010a). Ces données correspondent aux informations transmises par les gouvernements, et sont le plus souvent déterminées à partir de la différence entre la quantité produite ou importée du principe actif et celle exportée. Par ailleurs, pour pallier l'impact des fluctuations d'une année à l'autre de la fabrication et du commerce sur l'utilisation annuelle calculée, l'OICS présente dans ses rapports la moyenne correspondant à la période des 3 dernières années (OICS, 2008). Dans les pays qui ne fabriquent pas ou n'exportent pas de substances psychotropes, les quantités importées signalées sont considérées comme étant destinées à la consommation. Pour les pays fabricants et exportateurs de substances psychotropes, les quantités annuelles moyennes fabriquées sont ajoutées aux quantités annuelles moyennes importées ; les exportations annuelles moyennes et les quantités de substances psychotropes servant à la transformation en d'autres substances psychotropes ou non psychotropes sont déduites.

L'interprétation de la comparaison est parfois difficile du fait qu'il s'agit de données agrégées, et que les renseignements sur la fabrication et le commerce fournis par les États peuvent être incomplets ou ne pas porter sur toutes les substances. De plus, lorsque les données d'utilisation sont globalisées (en particulier pour l'analyse des psychotropes), on ne sait pas toujours précisément quels sont les médicaments disponibles dans certains pays (notamment en médecine ambulatoire) pour pouvoir interpréter correctement des niveaux différents d'utilisation.

Niveaux d'utilisation globale de médicaments psychotropes et opiacés

Exploitation des rapports de l'OICS : médicaments psychotropes

Les rapports les plus récents de l'OICS permettent de comparer les niveaux d'utilisation des psychotropes (OICS, 2010b). La figure 1.1 présente les niveaux pour les 27 pays de l'Union Européenne, la Norvège, l'Islande et la Suisse.

Ces éléments ne permettent pas une comparaison globale du niveau d'utilisation de l'ensemble des psychotropes mais ciblent certains d'entre eux comme les anxiolytiques et les hypnotiques de façon agrégée, les benzodiazépines (anxiolytiques, hypnotiques, antiépileptiques), le méthylphénidate et le méprobamate.

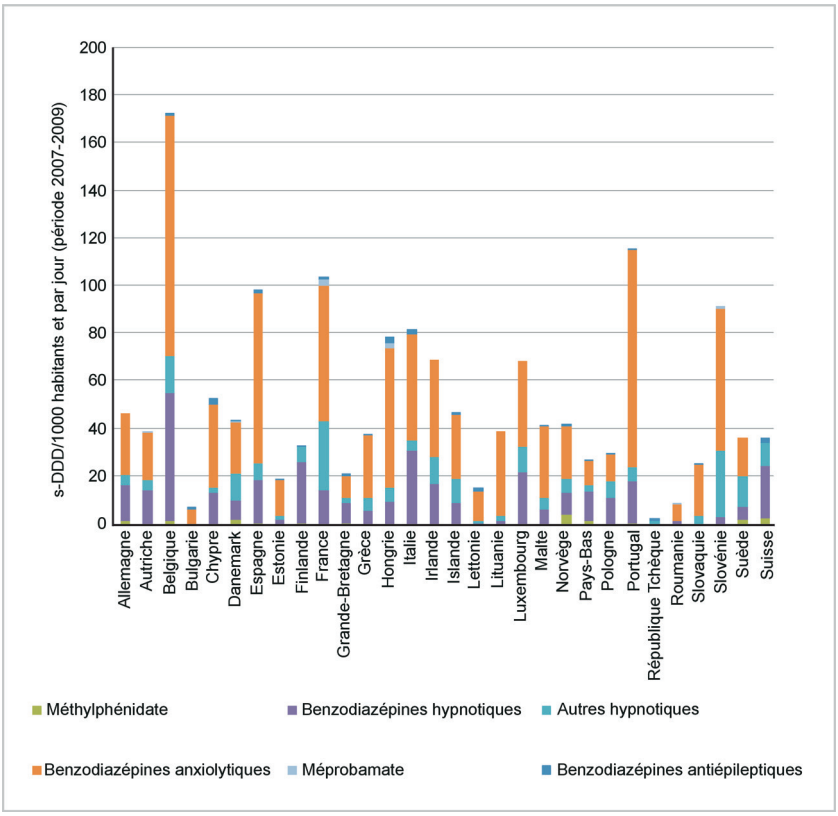


Figure 1.1 : Niveaux de consommation* en France et dans les autres pays européens pour certains médicaments classés comme psychotropes (d'après OICS, 2010b)

* Les niveaux de consommation en doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques (s-DDD) par millier d'habitants et par jour sont calculés d'après les statistiques sur la fabrication et le commerce fournies par les États.

La France apparaît parmi les pays avec le niveau le plus élevé pour les benzodiazépines anxiolytiques, avec 57,0 s-DDJ/1 000 habitants/jour, en 4e position après la Belgique (101,2 s-DDJ/1 000 habitants/jour), le Portugal, et l'Espagne. La France est en 2e position après la Belgique (69,6 s-DDJ/1 000 habitants/jour) pour les hypnotiques en général (benzodiazépines et autres), avec un niveau de consommation estimé à 43,7 s-DDJ/1 000 habitants/jour. Notons que parmi les anxiolytiques, figure le méprobamate avec une utilisation erratique en Europe, en dehors de la France avec le niveau le plus élevé en Europe (et dans le monde) avec 2,6 s-DDJ/1 000 habitants/jour, suivi par la Hongrie (1,95 s-DDJ/1 000 habitants/jour), puis la Slovénie (0,6 s-DDJ/1 000 habitants/jour). Les données de l'OICS montrent également une utilisation peu importante du méthylphénidate dans

tous les pays européens. L'utilisation la plus élevée est observée en Islande (11 s-DDJ/1 000 habitants/jour), puis en Norvège (4,9 s-DDJ/ 1 000 habitants/jour), suivie par la Suisse, le Danemark, la Suède, les Pays-Bas, l'Allemagne et la Belgique avec des niveaux variant de 3,1 à 2,16 s-DDJ. La France apparaît avec un niveau d'utilisation 10 fois inférieur à celui de la Belgique (0,26 s-DDJ/1 000 habitants/jour).

Exploitation des rapports de l'OICS : stupéfiants et buprénorphine

En 2010, l'OICS a inclus la buprénorphine dans son rapport sur les stupéfiants (OICS, 2010a). Concernant l'ensemble des substances opiacées, la France se positionne en 14e position au niveau européen (l'Allemagne étant en tête) (figure 1.2). Le fentanyl représente une part importante de la consommation des substances classées comme stupéfiants en Europe. En France, le niveau d'utilisation de 2007 à 2009 est de 5 055 DDJ/1 000 000 habitants/jour ; on peut estimer que chaque jour 5 personnes sur 1 000 ont été exposées à une dose journalière de fentanyl (soit 1,2 mg par jour par voie transdermique), alors que le nombre était environ 12 pour 1 000 en Allemagne et 1,2 pour 1 000 en Grande-Bretagne. On note également le niveau particulièrement élevé d'utilisation de buprénorphine en Grande-Bretagne et en Belgique, très largement supérieur à celui de la France. L'Islande présente un niveau d'utilisation très élevé pour la codéine. À l'inverse, des substances comme l'hydrocodone, l'hydromorphone ou la péthidine présentent un niveau d'utilisation marginal, voire nul dans certains pays de l'Union Européenne, alors que l'oxycodone est assez largement utilisée dans les pays du Nord de l'Europe. Les différences entre pays doivent être interprétées avec prudence car les données peuvent correspondre, selon les pays, soit à de véritables données d'utilisation en population, soit à la différence entre la quantité fabriquée déclarée et la quantité exportée déclarée. L'utilisation de la méthadone est plus importante dans les pays scandinaves, en Grande-Bretagne et Irlande, et surtout en Suisse où le niveau est plus de 5 fois plus élevé qu'en France.

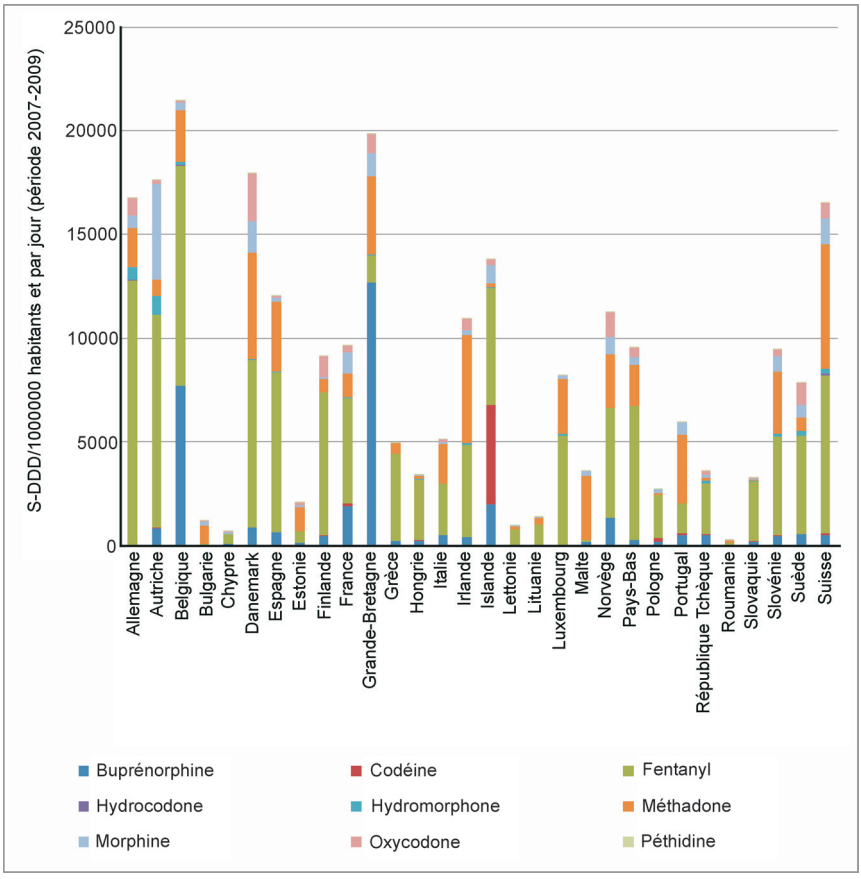


Figure 1.2 : Niveaux de consommation* en France et dans différents pays européens pour 8 médicaments classés stupéfiants et la buprénorphine sur la période 2007-2009 (d'après OICS, 2010a)

* Les niveaux de consommation en doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques (s-DDD) par million d'habitants et par jour sont calculés d'après les statistiques sur la fabrication et le commerce fournies par les États.

La nécessité d'être prudent dans l'interprétation des données a été soulignée par Hamunen et coll. (2008). En effet, ces auteurs ont comparé dans les Pays Scandinaves, les Pays-Bas et l'Allemagne, les données de l'année 2002 exprimées en s-DDJ/1 000 habitants/jour, présentées dans les rapports de l'OICS à celles disponibles au niveau national, établies à partir de bases de données de prescription ou de délivrance. Pour l'ensemble des analgésiques opiacés (disponibles dans ces pays), le niveau d'utilisation estimé par les données nationales (prescription ou délivrance) dans les pays nordiques (Danemark, Islande, Finlande, Norvège et Suède) pouvait être jusqu'à 10 fois supérieur à celui estimé par l'OICS.

Exploitation de données de vente, de prescription ou délivrance

La plupart des statistiques publiées – notamment par l'OCDE (*Organisation for Economic Cooperation and Development*, 2010) – retracent les montants des dépenses de médicaments et la part que celles-ci représentent dans les dépenses de santé ou dans le produit intérieur brut. Limitées à leur expression monétaire, ces données favorisent les comparaisons directes sur les dépenses pharmaceutiques et sur leur évolution, mais ne renseignent pas sur l'utilisation en termes quantitatifs ou qualitatifs. Seules des études conduites à partir d'étalons comme la DDJ ou, à défaut, en « unités standard » (c'est-à-dire en unités de prise) peuvent aboutir à des résultats pertinents.

En France, depuis 1998, l'Afssaps publie un rapport annuel sur l'analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux, exprimées en DDJ/1 000 habitants/jour, permettant d'apprécier l'évolution de la consommation nationale dans le temps, et éventuellement de la comparer à d'autres pays présentant également ce type de données (Afssaps, 2010). À ce jour, en raison de difficultés de collecte et de traitement des informations, aucune étude comparative n'est produite en « routine » au niveau européen, à l'exception des principales classes d'anti-infectieux.

Cependant, plusieurs agences nationales accordent un libre accès à des bases de données sur la consommation de médicaments. Élaborées à partir de la classification ATC et utilisant différents indicateurs dont les DDJ, ces données apportent une information très détaillée sur la consommation pharmaceutique. Comme ces agences ou instituts sont tous situés dans le nord de l'Europe, leurs résultats ne sauraient refléter une consommation européenne moyenne à partir de laquelle la situation française pourrait être appréciée.

Il existe des comparaisons internationales entre quelques pays d'Europe, réalisées à partir des données de vente IMS-Health, abordées principalement sous l'angle des dépenses pharmaceutiques. La plupart de ces travaux comparatifs incluent la France, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni. Les dernières publications disponibles (rapport Le Pen 2007 pour le Leem[9], comparaison Cnam-TS 2007 sur 8 classes de médicaments[10]) positionnent la France en tête ou dans le trio de tête pour la classe des « tranquillisants », avec une tendance à la diminution entre 2001 et 2005 (ramenant la France au même niveau d'utilisation en 2005 que l'Espagne).

À partir d'informations recueillies sur des sources d'information officielles dans quelques pays au niveau européen (agences de régulation, ministères de la santé, données d'assurance maladie, données françaises issues du rapport

9. AMALRIC F, LE PEN C. Consommation pharmaceutique et indicateurs de santé publique. Rapport d'étude préparé pour le LEEM. Mai 2009. www.leem.org/leem-image/leem/document/1429.pdf

10. Communiqué de presse de la CNAM-TS, 19 octobre 2007 http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Consommation_et_depenses_de_medicaments_-_Europe.pdf

annuel de l'Afssaps sur l'analyse des ventes) (annexe 4), des données d'utilisation de certaines classes de médicaments psychotropes (analgésiques opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, psychostimulants) sont présentées dans différents pays européens entre 2002 et 2009 (figures 1.3 à 1.6) (Lapeyre-Mestre, communication personnelle). La comparaison des données pour établir un classement des pays reste problématique compte tenu des limites signalées plus haut. De plus, une comparaison avec les classements établis d'après les données de l'OICS est difficile, les données accessibles directement ou sur demande pouvant être parcellaires, voire totalement absentes dans certains pays. Néanmoins, globalement les niveaux d'utilisation, en particulier pour la France et d'autres pays voisins, sont cohérents avec ceux décrits plus haut, avec quelques nuances.

Les données montrent une grande disparité dans l'utilisation des médicaments analgésiques opiacés (N02A) dans les différents pays d'Europe[11]. La France apparaît très largement en tête de la consommation, avec plus de 50 DDJ/1 000 habitants/jour (figure 1.3) depuis 2002, soit une consommation de plus de 2 fois supérieure à celle des pays nordiques (Islande, Norvège, Danemark) classiquement reconnus comme ayant un haut niveau d'utilisation. Ces données sont donc différentes de celles présentées par l'OICS (figure 1.2). Cette différence serait expliquée par la part importante du dextropropoxyphène en France (non intégré dans les données de l'OICS, comme souligné dans le travail de Hamunen et coll., 2008) (Afssaps, 2011). Depuis mars 2011, ce médicament a été retiré définitivement du marché européen, un transfert de prescription vers d'autres substances est à surveiller (Gaubert et coll., 2009).

Concernant la classe des anxiolytiques, la France occupe le 2e rang après le Portugal, avec une discrète décroissance depuis 2002, passant de 60 DDJ/1 000 habitants/jour en 2002 à 53 DDJ/1 000 habitants/jour en 2009 (figure 1.4). Ce classement est identique à celui établi d'après les données des rapports de l'OICS (figure 1.1).

L'utilisation des hypnotiques en France est stable (autour de 33 DDJ/1 000 habitants/jour). Elle figure en 5e position derrière les pays du Nord de l'Europe (Islande, Finlande, Norvège, Suède) dont l'utilisation a tendance à augmenter (2003 : entre 37,8 et 61,8 DDJ/1 000 habitants/jour ; 2009 : entre 48 et 72 DDJ/1 000 habitants/jour) et juste avant le Danemark dont l'utilisation tend à diminuer (2004 : 30,9 DDJ/1 000 habitants/jour ; 2009 : 21,3 DDJ/1 000 habitants/jour) (figure 1.5). Récemment, un rapport de l'Afssaps montre que la consommation totale de benzodiazépines et apparentés entre 2000 et 2010 en France a globalement diminué, passant de 90 DDJ/1 000 habitants/jour à 82,9 DDJ/1 000 habitants/jour, le plus bas niveau de

11. Contrairement aux données de l'OICS, la buprénorphine et la méthadone correspondant à la classe N07B ne sont pas prises en compte.

consommation étant atteint en 2008 avec 81,2 DDJ/1 000 habitants/jour (Afssaps, 2012).

Les pays nordiques sont les plus grands utilisateurs de psychostimulants (figure 1.5). Quant à la France, elle est parmi les pays les moins utilisateurs de ces médicaments (incluant en France, méthylphénidate et modafinil), avec un niveau en 2009 près de 40 fois inférieur à celui de l'Islande et 10 fois inférieur à celui du Danemark (figure 1.5).

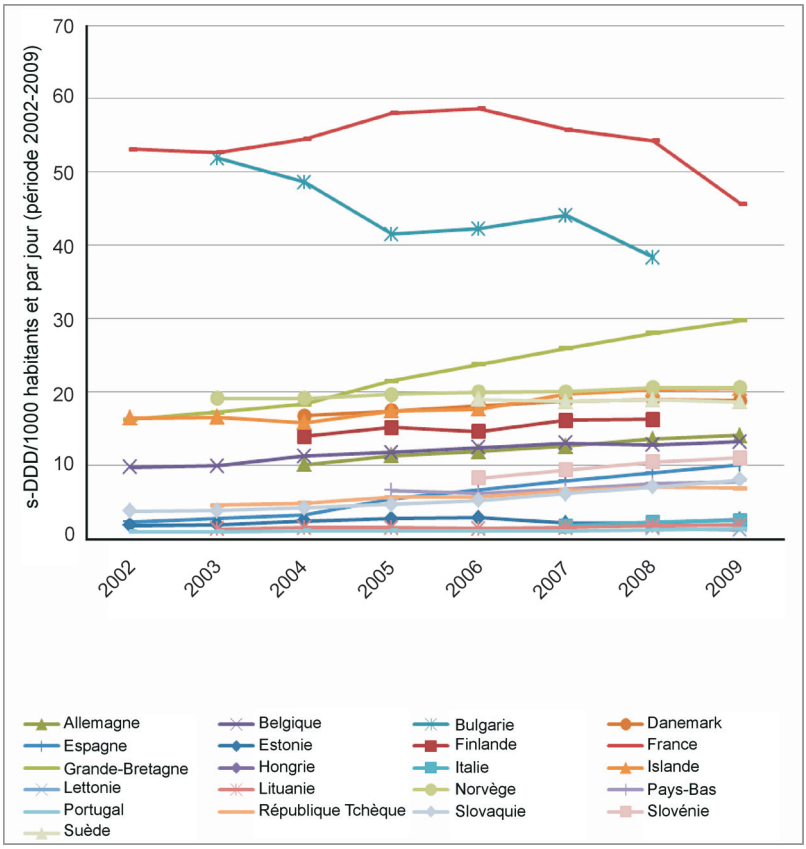


Figure 1.3 : Évolution des niveaux d'utilisation de médicaments analgésiques opiacés (classe ATC N02A) dans différents pays d'Europe dont la France, sur la période 2002-2009 (Lapeyre-Mestre, communication personnelle)

Les sources de données utilisées pour estimer la consommation dans différents pays d'Europe en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour sont présentées dans l'annexe 4.

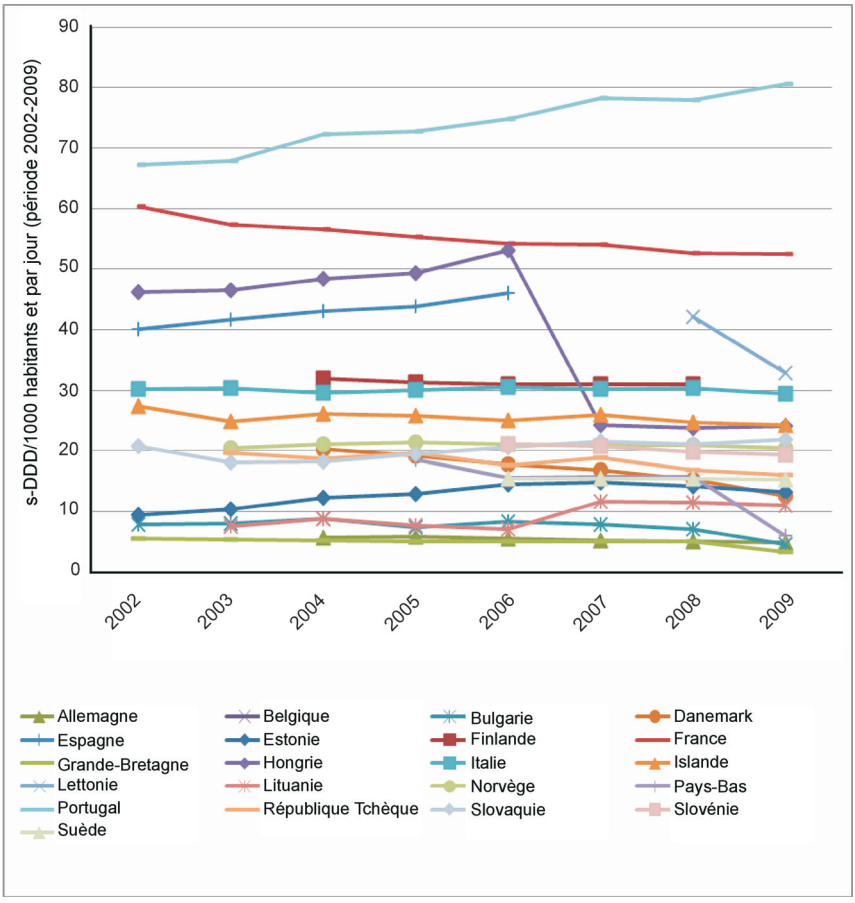


Figure 1.4 : Évolution des niveaux d'utilisation d'anxiolytiques (classe ATC N05B) dans différents pays d'Europe dont la France, sur la période 2002-2009 (Lapeyre-Mestre, communication personnelle)

Les sources de données utilisées pour estimer la consommation dans différents pays d'Europe en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour sont présentées dans l'annexe 4.

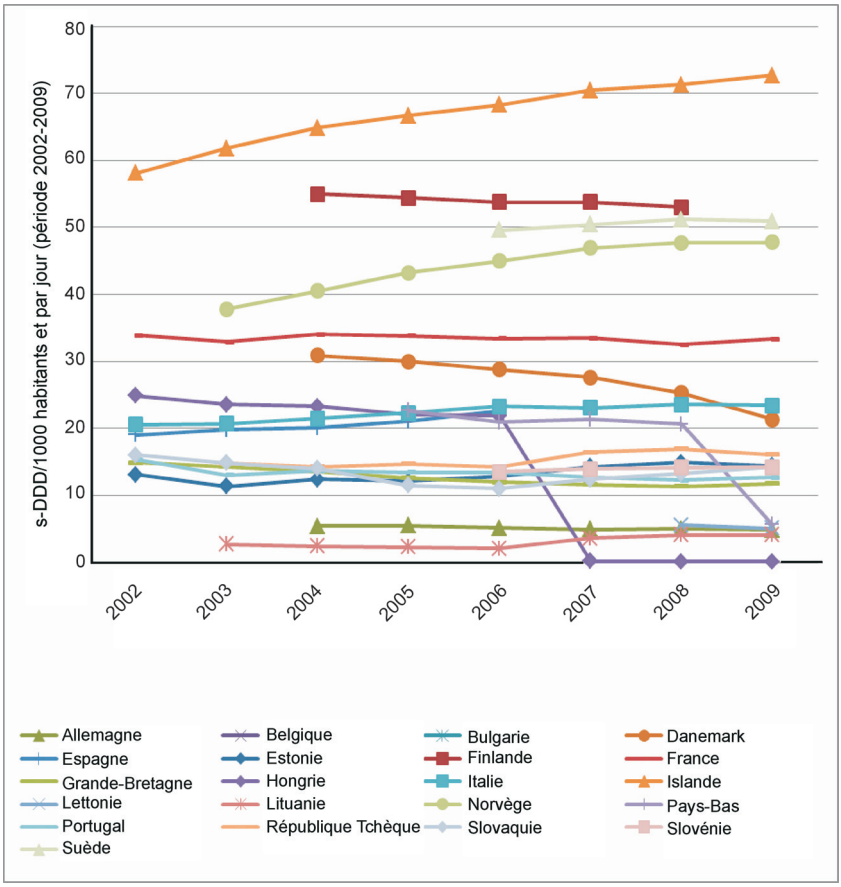


Figure 1.5 : Évolution des niveaux d'utilisation d'hypnotiques (classe ATC N05C) dans différents pays d'Europe dont la France, sur la période 2002-2009 (Lapeyre-Mestre, communication personnelle)

Les sources de données utilisées pour estimer la consommation dans différents pays d'Europe en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour sont présentées dans l'annexe 4.

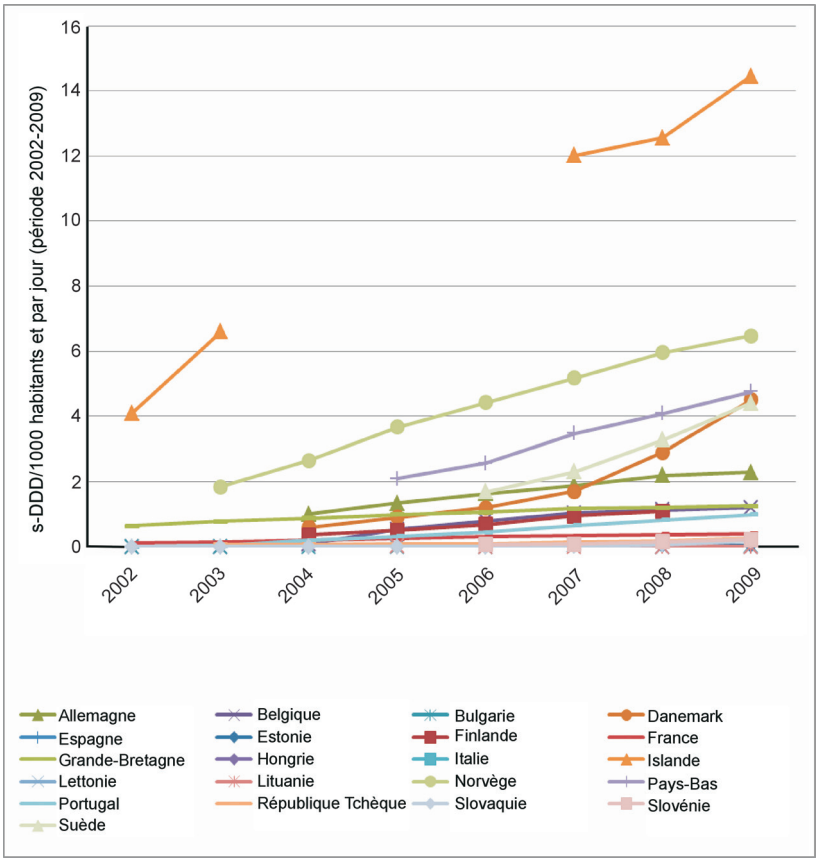


Figure 1.6 : Évolution des niveaux d'utilisation de médicaments psychostimulants (classe ATC N06BA) dans différents pays d'Europe dont la France, sur la période 2002-2009 (Lapeyre-Mestre, communication personnelle)

Les sources de données utilisées pour estimer la consommation dans différents pays d'Europe en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour sont présentées dans l'annexe 4.

Enquêtes ou études épidémiologiques en population en Europe

Plusieurs études déclaratives en population générale, à vocation internationale comparative ont été menées au cours des dernières décennies (Ohayon et coll., 1998 ; Alonso et coll., 2004 ; Gasquet et coll., 2005 ; Lepine et Gasquet, 2006 ; Demyttenaere et coll., 2008). Certaines ont été commentées dans leur méthodologie et leurs résultats dans différents rapports, notamment dans le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Opeps, 2006), dernier rapport en date sur « le bon usage des médicaments psychotropes ». Seront présentées ici l'étude ESEMeD (*European Study of Epidemiology of Mental Disorders*), étude la plus récente (Alonso et coll., 2004) menée

en population adulte dans 6 pays européens, et l'étude Espad (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*)[12] (Hibell et coll., 2009) qui compare la consommation chez les jeunes scolarisés de 16 ans dans 35 pays.

Consommation en population adulte

Consommation de médicaments psychotropes (étude ESEMeD)

L'étude ESEMeD, dernière étude internationale européenne disponible (conduite entre 2001-2003), porte sur l'épidémiologie des troubles mentaux et aborde la prévalence de consommation de 4 groupes de médicaments (antidépresseurs, anxiolytiques-hypnotiques, antipsychotiques, thymorégulateurs) dans 6 pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas). Cette étude a été réalisée en population générale adulte non institutionnalisée, par entretien auprès de 21 425 personnes, dont 2 894 interrogées en France. L'évaluation des troubles psychiatriques (dépression, troubles anxieux, abus et dépendance à l'alcool) était réalisée par un outil validé par l'OMS (WMH-CIDI 2000[13]) ; des questions sur la consommation de médicaments ont été incluses dans chaque section diagnostique correspondant aux troubles mentaux spécifiques (les principales questions sur les médicaments sont présentées en annexe 5, tableau I) (Alonso et coll., 2004).

L'étude a mesuré la prévalence de l'usage de médicaments psychotropes (antidépresseurs, benzodiazépines, autres anxiolytiques, thymorégulateurs et neuroleptiques) au cours des 12 derniers mois (tableau 1.II).

Tableau 1.II : Prévalence annuelle d'usage des médicaments psychotropes[a] dans 6 pays européens d'après l'étude ESEMeD 2001-2003 (d'après Opeps, 2006)

	Prévalence annuelle (%)	OR [IC 95 %]
France	21,4	3,0 [2,4-3,8]
Espagne	15,5	2,3 [1,9-2,9]
Italie	13,7	2,0 [1,6-2,5]
Belgique	13,2	1,9 [1,4-2,6]
Pays-Bas	7,4	1,0 [référence][b]
Allemagne	5,9	0,8 [0,6-1,0]

[a] Antidépresseurs, anxiolytiques (catégorie incluant également les hypnotiques benzodiazépiniques ou apparentés), antipsychotiques et stabilisateurs de l'humeur. [b] *Odds Ratio* ajusté sur le sexe, évaluant la probabilité relative d'usage de psychotrope par rapport au pays de référence, qui est ici les Pays-Bas.

12. http://www.espad.org/

13. Le questionnaire WMH-CIDI (*World Mental Heath – Composite International Diagnostic Interview*) a été utilisé pour le recueil des données sur les troubles psychiatriques.

Par rapport aux 5 autres pays européens, la prévalence d'usage sur 12 mois et sur le mois précédent est plus élevée en France pour toutes les classes de médicaments psychotropes (tableau 1.III) (Gasquet et coll., 2005 ; Lepine et Gasquet, 2006). Cette étude confirme les résultats des études précédentes (Ohayon et coll., 1998), soit une prévalence de consommation déclarée plus élevée en France que dans les autres pays européens pour les anxiolytiques-hypnotiques.

Tableau 1.III : Prévalence d'usage des différentes catégories de psychotropes au cours des 12 derniers mois et des 30 derniers jours en France, en comparaison avec l'ensemble des 6 pays participant à l'étude ESEMeD (d'après Gasquet et coll., 2005)

	France (n=2 894)				Six pays (n=21 425)			
	Nombre de jours de traitement				Nombre de jours de traitement			
	n	%[a]	Moyenne (écart-type)[a]	Médiane[a]	n	%[a]	Moyenne (écart-type)[a]	Médiane[a]
Au moins une prise dans les 12 derniers mois								
Anxiolytique ou hypnotique	511	18,6	105 (175)	30	2 329	10,2	127 (187)	30
Antidépresseur	180	6,0	182 (167)	126	856	3,5	202 (168)	180
Antipsychotique	36	0,8	198 (150)	180	269	1,0	171 (171)	90
Thymorégulateur	9	0,4	239 (200)	365	30	0,2	281 (169)	365
Tout psychotrope	590	21,4	111 (174)	30	2 853	12,4	134 (191)	42
Au moins une prise dans les 30 derniers jours								
Anxiolytique ou hypnotique	320	11,3	158 (196)	60	1 697	7,0	175 (191)	100
Antidépresseur	138	4,9	211 (176)	210	661	2,7	241 (162)	362
Antipsychotique	28	0,8	215 (163)	365	186	0,7	213 (170)	280
Thymorégulateur	8	0,4	238 (213)	365	28	0,2	281 (172)	365
Tout psychotrope	399	14,1	155 (190)	70	2 120	8,7	178 (194)	120

[a] Statistiques pondérées

Parallèlement, l'étude met en évidence une prévalence nettement plus élevée en France pour les troubles dépressifs et surtout pour les troubles anxieux par rapport à la prévalence moyenne des six pays européens (tableau 1.IV) (Lépine et coll., 2005).

Tableau 1.IV : Prévalence sur douze mois des troubles psychiatriques en France et dans les six pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas) (d'après Lépine et coll., 2005)

	Prévalence sur 12 mois en France % [IC 95 %]	Prévalence sur 12 mois dans les six pays européens % [IC 95 %]
Troubles dépressifs	6,7 [5,8-7,6]	4,2 [3,8-4,6]
Troubles anxieux	9,8 [8,7-10,9]	6,4 [6,0-6,8]
Troubles liés à l'alcool	0,8 [0,4-1,1]	1,0 [0,8-1,2]

Malgré la prévalence d'utilisation globalement deux fois plus élevée en France par rapport aux autres pays inclus dans l'étude, les durées de traitement apparaissent ici en moyenne plus courtes en France par rapport aux autres pays (155 jours en moyenne pour tous les médicaments psychotropes confondus *versus* 178 jours pour les 6 pays), ceci concernant aussi bien les anxiolytiques ou hypnotiques (158 jours *versus* 175 jours) que les antidépresseurs (211 jours *versus* 241 jours). En dehors de ces informations sur la durée d'utilisation et sur l'adéquation incomplète entre troubles psychiatriques et consommation de médicaments psychotropes qui concerne tous les pays (Demyttenaere et coll., 2008), l'étude ESEMeD n'explore pas l'usage abusif, le mésusage ou la dépendance aux médicaments psychotropes.

Consommation de médicaments antalgiques

Quelques études comparent la consommation d'antalgiques dans les pays nordiques (Hamunen et coll., 2009). Cependant, peu d'études comparent la situation française à celle de ses voisins. Breivik et collaborateurs ont exploré la prévalence et les caractéristiques de la douleur chronique dans une étude internationale en population générale (Breivik et coll., 2006) (figure 1.7). Cette étude a été menée en 2003 dans 13 pays européens, la Norvège, la Suisse et Israël, par entretien téléphonique avec réponse sur ordinateur (méthode CATI : *Computer Assisted Telephone Interview*). Elle s'est déroulée en deux étapes : un premier questionnaire permettait de dépister les personnes présentant une douleur chronique, le deuxième questionnaire spécifique notamment sur l'utilisation de médicaments antalgiques ne concernait que les sujets sélectionnés à l'issue de la première étape. Au total, 46 394 sujets ont été recrutés (3 846 en France) et 4 839 ont été sélectionnés pour le questionnaire approfondi sur la douleur chronique (dont 300 en France).

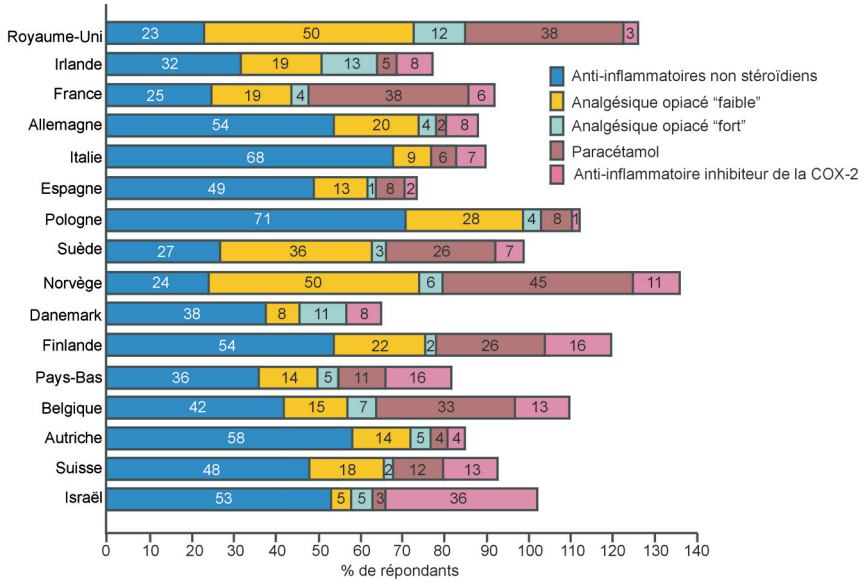


Figure 1.7 : Usage de médicaments antalgiques chez les répondants à l'enquête menée dans 13 pays européens, la Norvège, la Suisse et Israël (d'après Breivik et coll., 2006)

Il s'agissait des réponses à l'item du questionnaire structuré « Quel médicament antalgique prenez-vous pour votre douleur actuelle ? ».

Dans cette étude, la prévalence d'utilisation des analgésiques opiacés « faibles » (tramadol, codéine, dextropropoxyphène) et « forts » (morphine, fentanyl, oxycodone...) apparaît très largement inférieure en France par rapport à d'autres pays comme le Royaume-Uni, l'Irlande, la Norvège ou la Suède (par exemple, plus de deux fois inférieure à celle du Royaume-Uni et trois fois inférieure à celle de la Norvège pour les analgésiques opiacés « faibles »). Les données de l'OICS, plus récentes (2007-2009), ne présentent pas une différence aussi importante (figure 1.2) avec les autres pays. Quant aux données issues des agences du médicament nationales (figure 1.3), le volume d'utilisation des analgésiques opiacés très largement supérieur en France par rapport à l'ensemble des autres pays, est principalement dû à l'utilisation des spécialités à base de dextropropoxyphène (Afssaps, 2011). Cette observation souligne la nécessité de prudence dans l'interprétation des données d'études déclaratives, et l'intérêt de combiner plusieurs sources de données de manière à avoir une approche plus objective.

Par ailleurs, dans cette étude une faible proportion des sujets ayant arrêté leur traitement antalgique (5 %) signalait comme motif un abus ou une addiction.

Consommation chez les adolescents

Des études abordent la consommation de médicaments dans des sous-groupes de population, par exemple l'étude internationale Espad chez les adolescents (Kokkevi et coll., 2008 ; Hibell et coll., 2009).

Initié par le *Swedish Council* au début des années 1980[14], le projet européen Espad s'intéresse à la consommation de substances psychoactives des jeunes collégiens et lycéens de 12 à 18 ans. Cette étude internationale soutenue par le Conseil de l'Europe est réalisée tous les 4 ans, les deux dernières enquêtes disponibles ayant eu lieu en 2003 et 2007 (Hibell et coll., 2004 et 2009). Le recueil 2011 est actuellement en cours.

L'étude Espad de 2007 a inclus 35 pays et plus de 100 000 adolescents âgés de 16 ans[15]. En moyenne, dans la plupart des pays, 6 % des adolescents (garçons : 5 % ; filles : 9 %) ont rapporté une utilisation vie entière non médicale[16] des anxiolytiques-hypnotiques. Dans plusieurs pays (France, Italie, Lituanie, Pologne et la Principauté de Monaco), les prévalences s'élèvent à plus de 10 % (tableau 1.V). L'usage d'alcool en association avec des médicaments est rapporté par 6 % des adolescents (filles : 8 % ; garçons : 5 %). En parallèle, la prévalence de l'utilisation médicale (avec prescription médicale) d'anxiolytiques-hypnotiques était de 8 % pour l'ensemble des pays (Hibell et coll., 2009). Par comparaison, la prévalence d'usage de toute drogue illicite autre que le cannabis au cours de la vie est 7 % (tableau 1.V).

En France, la prévalence vie entière de l'utilisation non médicale d'anxiolytiques-hypnotiques représentait 15 % des jeunes interrogés (tableau 1.V) (garçons : 12 % ; filles : 18 %), soit deux fois plus que la prévalence moyenne européenne. La prévalence élevée d'usage non médical d'anxiolytiques-hypnotiques en France s'accompagne d'une prévalence élevée d'autres types de consommation, à l'exception de l'usage concomitant d'alcool et de médicaments pour obtenir un « *high* » (tableau 1.V). Ainsi, la prévalence de ce mésusage particulier serait de 6 % à 16 ans en France, soit parfaitement superposable à la moyenne européenne, et à celle des pays voisins (Allemagne, Suisse, Irlande, Suède, Royaume-Uni, Danemark) mais plus élevée que les pays méditerranéens (Chypre, Grèce, Italie, Portugal). Par comparaison, la prévalence d'usage de toute drogue illicite autre que le cannabis au cours de la vie est de 11 % (tableau 1.V). Même si les données de l'enquête Espad soulèvent la question d'une prévalence élevée d'usage non médical de médicaments psychotropes, elles ne permettent pas d'explorer de façon précise les médicaments impliqués (d'autant que la définition et le champ des médicaments abordés dans les différents pays peuvent varier) ni de

14. http://www.espad.org/documents/Espad/Documents/Overview_of_the_ESPAD_Project.pdf
15. Plus précisément, l'étude Espad 2007 a porté sur 104 828 questionnaires valides.
16. L'utilisation non médicale dans l'étude Espad signifie que le médicament n'a pas été prescrit directement au sujet, il pouvait s'agir entre autres d'automédication ou de médicament donné par les parents.

s'assurer des motivations et de la finalité (abus, usage non conforme, dépendance) de cette utilisation non médicale. En parallèle, la prévalence de l'utilisation médicale (avec prescription médicale) d'anxiolytiques-hypnotiques était d'environ 13 % en France (Hibell et coll., 2009).

Tableau 1.V : Pourcentage d'utilisation ou de comportement d'usage dans les 35 pays ayant participé à l'enquête Espad 2007 (d'après Hibell et coll., 2009)

	Cigarette 30 derniers jours	Alcool 12 derniers mois	Cannabis Au cours de la vie	Toute drogue illicite autre que l'usage de cannabis au cours de la vie[a]	Tranquillisants/ Sédatifs non prescrits Au cours de la vie	Alcool avec comprimés Au cours de la vie[b]
Arménie	7	66	3	2	0	1
Autriche	45	92	17	11	2	12
Belgique (Flandres)	23	83	24	9	9	4
Bulgarie	40	83	22	9	3	3
Croatie	38	84	18	4	5	8
Chypre	23	79	5	5	7	3
République tchèque	41	93	45	9	9	18
Estonie	29	87	26	9	7	5
Îles Féroé	33		6	1	3	6
Finlande	30	77	8	3	7	9
France	**30**	**81**	**31**	**11**	**15**	**6**
Allemagne (7 Bundesländer)	33	91	20	8	3	7
Grèce	22	87	6	5	4	3
Hongrie	33	84	13	7	9	12
Islande	16	56	9	5	7	4
Irlande	23	78	20	10	3	7
Île de Man	24	93	34	16	7	12
Italie	37	81	23	9	10	4
Latvie	41	89	18	11	4	8
Lituanie	34	87	18	7	16	5
Malte	26	87	13	9	5	11
Monaco	25	87	28	10	12	5
Pays-Bas	30	84	28	7	7	4

	Cigarette 30 derniers jours	Alcool 12 derniers mois	Cannabis Au cours de la vie	Toute drogue illicite autre que l'usage de cannabis au cours de la vie[a]	Tranquillisants/ Sédatifs non prescrits Au cours de la vie	Alcool avec comprimés Au cours de la vie[b]
Norvège	19	66	6	3	4	4
Pologne	21	78	16	7	18	5
Portugal	19	79	13	6	6	3
Roumanie	25	74	4	3	4	4
Russie	35	77	19	5	2	4
République slovaque	37	88	32	9	5	12
Slovénie	29	87	22	8	5	4
Suède	21	71	7	4	7	7
Suisse	29	85	33	7	8	6
Ukraine	31	83	14	4	4	1
Royaume-Uni	22	88	29	9	2	7
Moyenne (non pondérée)	**29**	**82**	**19**	**7**	**6**	**6**
Danemark[c]	32	94	25	10	5	6

[a] « Toute drogue illicite autre que le cannabis » inclut l'ecstasy, les amphétamines, le LSD ou autres hallucinogènes, le crack, la cocaïne et l'héroïne ; [b] Pour obtenir un « *high* » excepté pour Chypre (« pour se sentir différemment ») et la Roumanie (« pour se sentir mieux ») ; [c] Danemark : comparabilité limitée

Les quatre enquêtes Espad menées à ce jour permettent de suivre l'évolution de la prévalence vie entière de l'usage non médical d'anxiolytiques et hypnotiques, pour l'ensemble des pays européens, entre 1995 et 2007 ; globalement, très peu de changements sont observés (figure 1.8) (Hibell et coll., 2009).

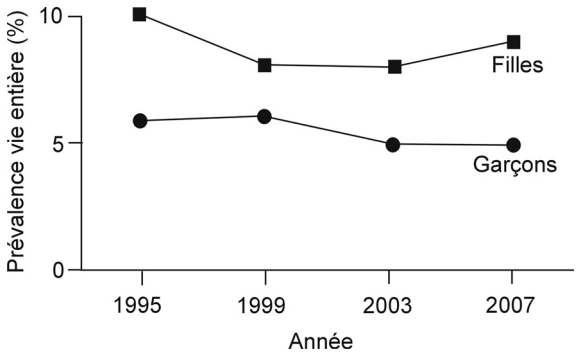


Figure 1.8 : Évolution de la prévalence vie entière de l'usage non médical d'anxiolytiques-hypnotiques, par genre, entre 1995 et 2007 dans l'enquête Espad (pourcentages moyens pour 20 pays) (d'après Hibell et coll., 2009)

En revanche, la situation en France paraît s'aggraver avec le temps, puisque on observe depuis 1999 une augmentation progressive de la prévalence de l'usage non médical vie entière de médicaments anxiolytiques-hypnotiques (12 %, 13 % et 15 % en 1999, 2003 et 2007 respectivement) (Hibell et coll., 2009). Dans l'étude Espad de 2003 (qui incluait 31 pays et 85 049 adolescents âgés de 16 ans), la prévalence vie entière de l'utilisation non médicale des anxiolytiques-hypnotiques était de 12,6 % en France, soit plus de deux fois la prévalence moyenne européenne qui était alors de l'ordre de 5,6 %.

L'augmentation de la prévalence vie entière de l'utilisation non médicale des anxiolytiques-hypnotiques est encore plus patente en Pologne et Lituanie (respectivement au 1er et 2e rang), et l'évolution a été particulièrement marquée en Italie (au 4e rang en 2007). À l'inverse, cette prévalence paraît avoir diminué dans d'autres pays, mais cette observation doit être mise en balance avec la consommation d'autres substances psychotropes licites ou illicites.

Évaluation du mésusage de médicaments psychotropes

La plupart des études réalisées pour comparer la prévalence d'usage des médicaments psychotropes en population générale ou ciblée sur des catégories d'âge spécifique dans une approche comparative internationale ne permettent généralement pas de mesurer la part de l'abus, du mésusage ou de l'usage problématique à l'échelle de la population générale. En comparaison avec la prévalence d'exposition globale à ces produits obtenus par prescription médicale licite, l'estimation de la prévalence de l'abus ou du mésusage médicamenteux à l'échelle de la population s'avère délicate.

Cependant, les médicaments susceptibles de faire l'objet d'abus ou de mésusage peuvent être identifiés à partir de sources de données spécifiques. Par

exemple, l'analyse systématisée des falsifications de prescriptions médicales permet d'identifier dans la vie réelle et à l'échelle de la population générale les médicaments présentant un risque d'abus. Cette approche a été développée dans les années 1980 en Suède (Bergman et Griffiths, 1986 ; Bergman et Dahl-Puustinen, 1989 ; Bergman et Lee, 1989). Elle a ensuite été appliquée également en France par le réseau des CEIP-A (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance) quelques années après leur création (Baumevieille et coll., 1997 ; Lapeyre-Mestre et coll., 1997 ; Llau et coll., 2002). Depuis 2001, la surveillance des médicaments détournés à partir des ordonnances suspectes est réalisée à l'échelle nationale par l'enquête Osiap (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), au travers d'un recueil bimensuel en sollicitant un réseau de pharmaciens sentinelles sur l'ensemble du territoire (Boeuf et Lapeyre-Mestre, 2007). Ce recueil n'a pas vocation à déterminer de façon exhaustive l'ensemble des ordonnances suspectes, mais de suivre les tendances des médicaments détournés, le vol, la falsification ou la modification d'une ordonnance correspondant potentiellement à un comportement transgressif lié à un abus ou un mésusage médicamenteux.

En rapportant le nombre de citations pour un médicament donné à ses chiffres de vente pendant les périodes de recueil, il est possible de classer les médicaments, le taux de détournement le plus important étant évocateur d'un plus fort potentiel d'abus, dans le contexte de la vie réelle et compte tenu de l'accessibilité au médicament. Ainsi, les résultats 2009 montrent que le flunitrazépam présente un taux de détournement élevé, de même que le zolpidem, et on note une augmentation régulière bien que plus faible du taux de détournement d'alprazolam, de clonazépam ou de méthylphénidate (Afssaps et CEIP, 2011). À l'opposé, cette approche ne permet pas d'estimer la proportion de patients modifiant ou falsifiant les ordonnances, mais en tenant compte du taux de participation des pharmacies et du nombre de pharmacies confrontées au moins à une ordonnance suspecte pendant les deux mois d'enquête systématique, on peut faire l'estimation de plus de 50 000 ordonnances falsifiées présentées aux officines chaque année.

Phénomènes émergents en France

Les études comparant la France aux autres pays européens concernent principalement la consommation de médicaments « psychotropes classiques », à savoir les anxiolytiques-hypnotiques (correspondant à des benzodiazépines ou apparentés ou autres substances comme les carbamates ou des antihistaminiques H1) et les antidépresseurs.

L'identification de phénomènes émergents repose le plus souvent sur des études menées auprès de sous-groupes de population très spécifiques (par exemple dans des populations de sujets dépendants ou dans le milieu festif),

telles que le dispositif Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues) et l'enquête Oppidum (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).

Concernant le méthylphénidate par exemple, très peu d'études comparent la France à ses voisins européens. Le méthylphénidate est peu utilisé en France en comparaison d'autres pays européens, probablement en raison de son statut national de stupéfiant et de l'encadrement strict de sa prescription, PIH[17] (Knellwolf et coll., 2008 ; Acquaviva et coll., 2009). Concernant les analgésiques opiacés, on ne retrouve pas de données comparatives impliquant la France, publiées dans la littérature internationale, en dehors de l'étude de Breivik citée plus haut (Breivik et coll., 2006).

Le mésusage des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ayant une AMM (méthadone, buprénorphine, buprénorphine combinée à la naloxone) fait l'objet d'une littérature abondante, notamment en France (Vidal-Trecan et coll., 2003 ; Pradel et coll., 2004 ; Cazorla et coll., 2005 ; Pradel et coll., 2009 ; Comer et coll., 2010 ; Dasgupta et coll., 2010 ; Moratti et coll., 2010) ; les données sont analysées dans un autre chapitre de l'expertise.

L'analyse de l'enquête Oppidum permet d'identifier (en dehors des médicaments de substitution précités) des phénomènes émergents en termes de médicaments, en ciblant les substances déclarées obtenues illégalement par les sujets participant à l'enquête. Afin de comparer l'importance relative du détournement des médicaments obtenus illégalement, Frauger et coll. (2011a) ont calculé un ratio d'acquisition illégale (proportion de citation du médicament avec un mode d'obtention illégal par rapport à l'ensemble des citations pour ce médicament dans l'enquête Oppidum 2008), identifiant en tête la kétamine (100 % d'obtention illégale), le flunitrazépam (61 %), la morphine (55,9 %), le trihexyphénidyle (50 %), le méthylphénidate (46,7 %) et le clonazépam (36,6 %) (tableau 1.VI).

Plusieurs études ont souligné le potentiel d'abus important du flunitrazépam et du clonazépam[18] parmi les benzodiazépines (Pradel et coll., 2010 ; Frauger et coll., 2011b). Ces médicaments ont fait l'objet de mesures réglementaires et de recommandations visant à limiter le phénomène d'abus (Victorri-Vigneau et coll., 2003 ; Baumevieille et coll., 2009 ; Pradel et coll., 2010 ; Frauger et coll., 2011b). Il est donc probable, comme cela a été observé avec le clonazépam suite à la modification de réglementation du flunitrazépam, que d'autres benzodiazépines, en raison de leur accessibilité et/ou de propriétés pharmacocinétiques particulières, fassent l'objet de mésusage ou d'abus important.

17. PIH : Prescription initiale hospitalière
18. Depuis le 15 mars 2012, le Rivotril® (clonazépam) doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée. Par ailleurs, la prescription ne peut être initiée que par un neurologue ou un pédiatre.

Tableau 1.VI : Ratio d'acquisition illégale (marché de rue, don, vol, ordonnances falsifiées, internet) pour les médicaments cités dans l'enquête Oppidum 2008 (d'après Frauger et coll., 2011a)

Médicament psychotrope	Nombre d'acquisitions décrites	Nombre d'acquisitions illégales	Ratio d'acquisitions illégales (%)
Kétamine	17	17	100
Flunitrazépam	59	36	61,0
Morphine	59	33	55,9
Trihexyphénidyle	14	7	50,0
Méthylphénidate	15	7	46,7
Clonazépam	131	48	36,6
Codéine (associés)	13	3	23,1
Oxazépam	199	44	22,1
Lorazépam	32	7	21,9
Bromazépam	191	41	21,5
Alprazolam	111	22	19,8
Diazépam	198	34	17,2
Clorazépate	85	14	16,5
Buprénorphine haut dosage	1 721	232	13,5
Mianserine	43	4	9,3
Zolpidem	93	8	8,6
Zopiclone	143	11	7,7
Lormétazépam	28	2	7,1
Méthadone	2 518	148	5,9
Cyamémazine	141	7	5,0
Méprobamate (associés)	51	2	3,9
Hydroxyzine	93	2	2,2

La kétamine citée dans l'étude Oppidum est obtenue entièrement par voie illégale, il est difficile de savoir si elle provient de production parallèle ou s'il s'agit de médicament détourné (Gandilhon et coll., 2010 ; Frauger et coll., 2011a). Des complications somatiques liées à cet usage sont rapportées dans la littérature, mais on ne connaît pas exactement l'origine du produit (Rollin et coll., 2011). Actuellement, la kétamine à usage humain (elle est également utilisée comme anesthésique général en médecine vétérinaire) est utilisée principalement en milieu hospitalier. Depuis plusieurs années, son utilisation s'est développée en raison de sa capacité à limiter l'hyperalgésie liée aux opiacés, soit en post-opératoire (Nappo et coll., 2005) soit dans la douleur chronique. La diffusion de son utilisation dans la prise en charge analgésique,

et notamment dans la douleur chronique, pourrait faciliter son mésusage (Muller, 2007).

Le trihexyphénidyle, médicament atropinique de synthèse agissant sur les récepteurs muscariniques, est utilisé comme antiparkinsonien, soit à visée symptomatique dans la maladie de Parkinson, soit chez les patients traités par neuroleptiques pour diminuer le risque de complications extrapyramidales. Dans le dernier rapport Trend disponible (Cadet-Taïrou et coll., 2010), ce produit est cité en 2008 dans peu de sites en France, et ne constitue pas réellement un phénomène émergent, puisque les mentions de son abus par des utilisateurs dans certaines zones géographiques (régions Île-de-France et PACA, Île de la Réunion) remontent au début des années 2000. Dans la classe des médicaments antiparkinsoniens atropiniques, le trihexyphénidyle est présenté comme ayant le potentiel d'abus et de dépendance le plus important. Il est souvent consommé en association avec d'autres drogues illicites, l'alcool ou des benzodiazépines (Frauger et coll., 2003 ; Nappo et coll., 2005). Les données disponibles dans la littérature internationale suggèrent que l'abus et le mésusage des médicaments antiparkinsoniens, et du trihexyphénydile en particulier, reste un phénomène marginal et très limité géographiquement (Gjerden et coll., 2009 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010).

Comme mentionné précédemment, l'utilisation du méthylphénidate en France apparaît limitée en comparaison avec le niveau d'usage observé dans d'autres pays européens ou en Amérique du Nord (Knellwolf et coll., 2008). Quelques articles rapportent des cas de mésusage ou d'abus en France (Pelissier-Alicot et coll., 2006). Ces cas sont peu fréquents au regard de ce qui a été observé par exemple aux États-Unis (Setlik et coll., 2009). Cependant, l'analyse de bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie de la région PACA entre 2005 et 2008 montre une nette progression de l'utilisation de méthylphénidate dans cette région (+ 84 %). Parallèlement à l'augmentation de la fréquence d'utilisation, l'analyse met également en évidence, une augmentation de la proportion des sujets déviants (ayant recours à de multiples prescripteurs et visitant de nombreuses pharmacies pour l'obtention de grandes quantités de médicament). La proportion des sujets ayant bénéficié d'un remboursement est passé de 0,5 % en 2005 à 2 % en 2007 (Frauger et coll., 2011c).

En conclusion, plusieurs études mettent en évidence la position de la France dans les premières places des pays européens pour la consommation de médicaments psychotropes. Cette consommation élevée concerne principalement les médicaments à visée anxiolytique ou hypnotique, avec près d'un français adulte sur 5 consommateur de ces médicaments au cours de l'année écoulée. Cependant, ce niveau élevé ne concerne pas de façon homogène l'ensemble des médicaments de cette classe, et bien peu d'études sont disponibles pour apprécier des différences de consommation plus spécifiques. Ces difficultés sont accrues par des définitions variables des médicaments concernés, des

sources de données et des méthodes de mesure diverses, rendant compliquées des comparaisons internationales pertinentes. Malgré ces limites, qui pourraient être contournées si les données de consommation globale étaient accessibles de façon appropriée en France comme dans d'autres pays européens, les études de consommation en population générale, exprimées par exemple en DDJ/1 000 habitants/jour, permettent de façon rapide, reproductible et non coûteuse, de suivre des évolutions dans le temps et l'espace et d'apprécier l'impact de mesures de santé publique. Ces études permettraient également d'anticiper des phénomènes de report vers des substances parfois plus problématiques en cas de mesure de retrait de médicaments. Les données obtenues à travers des enquêtes spécifiques en population générale ou ciblée sont confrontées aux biais de sélection (excluant le plus souvent les sujets les plus à risque d'abus ou de mésusage), et sont souvent peu précises dans la définition des médicaments retenus dans l'étude, en raison du large champ qu'elles explorent. Elles ne permettent que de façon exceptionnelle d'aborder à l'échelle de la population générale l'abus, le mésusage ou l'usage problématique, et ne sont pas disponibles sur des périodes de temps continu. Elles sont donc peu pertinentes pour identifier des phénomènes émergents en termes de détournement de médicaments.

Bibliographie

ACQUAVIVA E, LEGLEYE S, AULELEY GR, DELIGNE J, CAREL D, et coll. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009, **9** : 72

AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1998-2008. 10e édition, mai 2010, 126p. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3b13d02741902933e1f930db3d882603.pdf.

AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1999-2009. 11e édition, juillet 2011, 132p

AFSSAPS (AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ). État des lieux sur la consommation des benzodiazépines en France. Rapport d'expertise, janvier 2012, 45 p

AFSSAPS, CEIP. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), Résultats de l'enquête 20 (octobre 2008). 2010

AFSSAPS, CEIP. OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible). Résultats de l'enquête 2009. 2011, 7p

ALONSO J, ANGERMEYER MC, BERNERT S, BRUFFAERTS R, BRUGHA TS, et coll. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004, **109** : (suppl. 20) : 55-64

BAUMEVIEILLE M, HARAMBURU F, BEGAUD B. Abuse of prescription medicines in southwestern France. *The Annals of Pharmacotherapy* 1997, **31** : 847-850

BAUMEVIEILLE M, DAVELUY A, MAURAIN C, BEGAUD B, HARAMBURU F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam Clin Pharmacol* 2009, **23** : 345-349

BERGMAN U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006, **15** : 95-98

BERGMAN U, GRIFFITHS RR. Relative abuse of diazepam and oxazepam: prescription forgeries and theft/loss reports in Sweden. *Drug and Alcohol Dependence* 1986, **16** : 293-301

BERGMAN U, DAHL-PUUSTINEN ML. Use of prescription forgeries in a drug abuse surveillance network. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989, **36** : 621-623

BERGMAN U, LEE D. Current approaches to measurement of drug use and abuse in Sweden. *NIDA Research Monograph* 1989, **92** : 267-286

BOEUF O, LAPEYRE-MESTRE M, FRENCH NETWORK OF CENTERS FOR EVALUATION AND INFORMATION PHARMACODEPENDENCE (CEIP). Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf* 2007, **30** : 265-276

BREFEL-COURBON C, GROLLEAU S, THALAMAS C, BOURREL R, ALLARIA-LAPIERRE V, et coll. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 2009, **141** : 14-18

BREIVIK H, COLLETT B, VENTAFRIDDA V, COHEN R, GALLACHER D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006, **10** : 287-333

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, CHALUMEAU M, COQUELIN A, TOUFIK A. Drogues et usages de drogues en France : État des lieux et tendances récentes 2007-2009 - Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2010, 281p

CAZORLA C, GRENIER DE CARDENAL D, SCHUHMACHER H, THOMAS L, WACK A, et coll. Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine. *Presse Med* 2005, **34** : 719-724

COMER SD, SULLIVAN MA, VOSBURG SK, MANUBAY J, AMASS L, et coll. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 2010, **105** : 709-718

DASGUPTA N, BAILEY EJ, CICERO T, INCIARDI J, PARRINO M, et coll. Post-marketing surveillance of methadone and buprenorphine in the United States. *Pain Med* 2010, **11** : 1078-1091

DEMYTTENAERE K, BONNEWYN A, BRUFFAERTS R, DE GIROLAMO G, GASQUET I, et coll. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord* 2008, **110** : 84-93

FRAUGER E, THIRION X, CHANUT C, NATALI F, DEBRUYNE D, et coll. Misuse of trihexyphenidyl (Artane, Parkinane): recent trends. *Therapie* 2003, **58** : 541-547

FRAUGER E, NORDMANN S, ORLEANS V, PRADEL V, PAULY V, et coll. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundam Clin Pharmacol* 2011a, May 12. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00950.x. [Epub ahead of print]

FRAUGER E, PAULY V, PRADEL V, ROUBY F, ARDITTI J, et coll. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol* 2011b, **25** : 633-641. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00882.x. [Epub ahead of print]

FRAUGER E, PAULY V, NATALI F, PRADEL V, REGGIO P, et coll. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 2011c, **25** : 415-424

GANDILHON M, CADET-TAÏROU A, LAHAIE E, CHALUMEAU M. Drogues illicites : les observations du dispositif TREND en 2009. OFDT, Tendances 2010, n° 73 : 6p

GASQUET I, NEGRE-PAGES L, FOURRIER A, NACHBAUR G, EL-HASNAOUI A, et coll. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *Encephale* 2005, **31** : 195-206

GAUBERT S, VIE M, DAMASE-MICHEL C, PATHAK A, MONTASTRUC JL. Dextropropoxyphene withdrawal from a French university hospital: impact on analgesic drug consumption. *Fundam Clin Pharmacol* 2009, **23** : 247-252

HAMUNEN K, LAITINEN-PARKKONEN P, PAAKKARI P, BREIVIK H, GORDH T, et coll. What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002? *European Journal of Pain* 2008, **12** : 705-715

HAMUNEN K, PAAKKARI P, KALSO E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002-2006. *European Journal of Pain* 2009, **13** : 954-962

HIBELL B, ANDERSSON B, BJARNASON T, AHLSTRÖM S, BALAKIREVA O, et coll. The ESPAD report 2003. Alcohol and other drug use among students in 35 european countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and the Pompidou Group at the Council of Europe. Stockholm: Sweden. 2004, 436p

HIBELL B, GUTTORMSSON U, AHLSTRÖM S, BALAKIREVA O, BJARNASON T, et coll. The 2007 ESPAD report. Substance use among students in 35 european countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and the Pompidou Group at the Council of Europe. Stockholm: Sweden. 2009, 408p

KNELLWOLF AL, DELIGNE J, CHIAROTTI F, AULELEY GR, PALMIERI S, et coll. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, **64** : 311-317

KOKKEVI A, FOTIOU A, ARAPAKI A, RICHARDSON C. Prevalence, patterns, and correlates of tranquilizer and sedative use among European adolescents. *J Adolesc Health* 2008, **43** : 584-592

LAPEYRE-MESTRE M, DAMASE-MICHEL C, ADAMS P, MICHAUD P, MONTASTRUC JL. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. Community pharmacists of the Midi-Pyrenees. *Eur J Clin Pharmacol* 1997, **52** : 37-39

LEPINE JP, GASQUET I. Psychotropic drug use in France: changes over time and comparison with other European countries. *Bull Acad Natl Med* 2006, **190** : 1139-1144

LÉPINE J.-P, GASQUET I, KOVESS V, ARBABZADEH-BOUCHEZ S, NÈGRE-PAGÈS L, et coll. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale* 2005, **31** : 182-194

LLAU ME, LAPEYRE-MESTRE M, PLAS L, DAMASE-MICHEL C, MONTASTRUC JL. Forged medical prescriptions in a community pharmacy network in Midi-Pyrenees area: Assessment of a falsification ratio. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002, **57** : 911-912

MORATTI E, KASHANPOUR H, LOMBARDELLI T, MAISTO M. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clin Drug Investig*2010, **30** : (Suppl 1)3-11

NAPPO SA, DE OLIVEIRA LG, SANCHEZ ZM, CARLINI EDE A. Trihexyphenidyl (Artane): a Brazilian study of its abuse. *Subst Use Misuse* 2005, **40** : 473-482

OHAYON MM, CAULET M, PRIEST RG, GUILLEMINAULT C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998, **51** : 273-283

OECD (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT). Health at a Glance: Europe 2010, OECD Publishing. 2010. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2010-en

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Substances psychotropes - Statistiques pour 2007 - Prévisions des besoins annuels médicaux et scientifiques. Nations Unies, 2008, 378p

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2009. Nations Unies, 2010a, 182p

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Substances Psychotropes. Statistiques pour 2009. Rapports techniques 3e partie. Nations Unies, 2010b

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Substances Psychotropes. Statistiques pour 2009. Prévisions des besoins annuels médicaux et scientifiques. Nations Unies, 2010c, 388p

OPEPS (OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, par Mme Maryvonne Briot, Députée. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Ed.). 2006, 500p

PÉLISSIER-ALICOT AL, PIERCECCHI-MARTI MD, BARTOLI C, KUHLMANN E, COIFFAIT PE, et coll. Abusive prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci* 2006, **51** : 407-410

PRADEL V, THIRION X, RONFLE E, MASUT A, MICALLEF J, BÉGAUD B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004, **13** : 473-481

PRADEL V, FRAUGER E, THIRION X, RONFLE E, LAPIERRE V, et coll. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18** : 36-43

PRADEL V, DELGA C, ROUBY F, MICALLEF J, LAPEYRE-MESTRE M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using 'doctor shopping' as an indicator. *CNS Drugs* 2010, **24** : 611-620

ROLLIN A, MAURY P, GUILBEAU-FRUGIER C, BRUGADA J. Transient ST elevation after ketamine intoxication: a new cause of acquired brugada ECG pattern. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011, **22** : 91-94

SETLIK J, BOND GR, HO M. Adolescent prescription ADHD medication abuse is rising along with prescriptions for these medications. *Pediatrics* 2009, **124** : 875-880

VICTORRI-VIGNEAU C, BASSET G, BOURIN M, JOLLIET P. Impacts of the new flunitrazepam regulations on the consumption of hypnotics. *Therapie* 2003, **58** : 425-430

VIDAL-TRECAN G, VARESCON I, NABET N, BOISSONNAS A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug Alcohol Depend* 2003, **69** : 175-181

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Introduction to drug utilization research. WHO, Oslo, 2003 : 48 p

2

Consommation en population générale en France[19]

En France, la consommation de médicaments psychotropes en population générale peut être suivie à travers différentes enquêtes déclaratives régulières mises en place depuis plusieurs années. La répétition de ce type d'enquête permet de suivre dans le temps les comportements de consommation, complétant ainsi le dispositif français de surveillance épidémiologique.

Depuis 1992, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) conduit tous les 5 ans une enquête, le Baromètre santé, représentative de la population générale de 15 à 75 ans (et jusqu'à 85 ans en 2010) sur les attitudes et comportements en matière de santé (Beck, 2011). En particulier, sont explorés les comportements à risque et principalement la consommation de substances psychoactives illicites et licites, y compris celle de médicaments psychotropes.

D'autres enquêtes sont menées régulièrement dans des populations ciblées telles que les jeunes en milieu scolaire (enquête Espad : *European School Survey on Alcohol and other Drugs* ; enquête HBSC : *Health Behaviour in School-Aged Children*) et lors de la journée d'appel de préparation à la défense (Escapad : Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense).

Après une première enquête réalisée en 1993 en milieu scolaire sur les consommations de tabac, d'alcool et de drogues illicites (Choquet et Ledoux, 1994), la France a intégré le dispositif Espad en 1999 (Choquet et coll., 2000). Il s'agit d'une enquête quadriennale qui porte entre autres sur les habitudes de consommation de substances psychoactives dont les médicaments psychotropes (usages médical et non médical). Cette étude réalisée dans 35 pays européens concerne les adolescents de 16 ans. En France, l'étude s'étend aux élèves âgés de 12 à 18 ans.

L'enquête HBSC, mise en place depuis 1983 sous l'égide du bureau régional Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est conduite tous les quatre ans (depuis 1993 en France). Cette enquête vise à mieux appréhender la santé et les comportements de santé des élèves de 11, 13 et 15 ans.

---

19. L'Inserm et le groupe d'experts remercient vivement François Beck et Romain Guignard (Département Enquêtes et analyses statistiques, Inpes), pour les premières analyses des données du Baromètre santé 2010 sur la consommation de médicaments psychotropes.

L'enquête Escapad, mise en œuvre par l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) depuis 2000 en partenariat avec la Direction du service national, permet d'interroger des adolescents des deux sexes, majoritairement âgés de 17 ans, dans le cadre de leur « journée d'appel de préparation à la défense ». Cette enquête permet d'une part de mesurer les niveaux de consommation pour une douzaine de substances psychoactives dont les médicaments psychotropes et d'autre part de croiser ces consommations avec des indicateurs sociodémographiques, géographiques, scolaires et comportementaux.

Il existe également des études menées dans d'autres populations ciblées telles que les personnes âgées (par exemple, à partir de cohortes : Paquid, Eva) ainsi qu'en milieu du travail.

Par ailleurs, les études fondées sur l'exploitation des bases de données de remboursement de l'Assurance maladie apportent des informations sur les prescriptions de médicaments psychotropes et permettent d'estimer indirectement la consommation. Cependant, le remboursement ne signifie pas une consommation effective. A contrario, l'intérêt de l'utilisation de ces bases réside dans l'exhaustivité et la limitation du biais de mémorisation pour les médicaments soumis au remboursement. On dispose actuellement d'une étude réalisée en 2000 par la CnamTS portant sur un large échantillon (976 134 personnes bénéficiaires du régime général) et concernant plusieurs classes de médicaments (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques...) (Lecadet et coll., 2003a et b). Des données beaucoup plus récentes sur la consommation de benzodiazépines à partir des bases de l'Assurance maladie viennent d'être publiées dans un rapport de l'Afssaps (Afssaps, 2012).

Consommations de médicaments psychotropes en population générale

Données du Baromètre santé

Les questions sur les médicaments psychotropes ayant évolué depuis le début des années 1990, il n'est pas toujours possible de comparer les données des différentes enquêtes. À partir des données du Baromètre santé 2010 (Beck et coll., 2012), l'expérimentation[20] ou la consommation de médicaments psychotropes sont exprimées en regard d'autres substances psychotropes licites ou illicites ainsi que selon l'âge, le genre et autres caractéristiques de la population. En 2010, les questions sur la consommation de médicaments psychotropes ont été posées à un sous-échantillon aléatoire, les données restant représentatives de la population résidant en France métropolitaine (annexe 5, tableau II).

20. Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population)

Selon l'âge et le sexe

Selon l'édition 2010[21], 35,1 % de la population de 18 à 64 ans déclarent avoir expérimenté (prévalence vie) les médicaments psychotropes[22], et 17,5 % en ont consommé au cours de l'année écoulée[23] (Beck et coll., 2012) (tableau 2.I). Les femmes consomment davantage de médicaments psychotropes par rapport aux hommes : 42,8 % *versus* 26,9 % au cours de la vie, 21,4 % *versus* 13,3 % au cours de l'année écoulée, et ceci quelle que soit la tranche d'âge (tableaux 2.I et 2.II ; figure 2.1). L'expérimentation de médicaments psychotropes apparaît en 3e position chez les femmes (après celles de l'alcool et du tabac) et en 4e position (après le cannabis) pour les hommes. L'expérimentation de médicaments psychotropes la plus basse est observée chez les jeunes de 18-25 ans (23,2 %), nettement inférieure à celle de l'alcool (91,8 %), du tabac (76,3 %) et du cannabis (47,3 %) (tableau 2.I).

Tableau 2.I : Expérimentation (prévalence vie) de substances psychoactives[a] suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18 à 64 ans (en %) (d'après Beck et coll., 2012 : Baromètre santé 2010, Inpes)

	Ensemble N=21 818	18-25 ans N=2 899	26-44 ans N=9 240	45-64 ans N=9 679	Hommes N=9 866	Femmes N=11 952
Alcool	94,9	91,8	94,1	96,7	96,5	93,3
Tabac	78,3	76,3	79,6	77,9	82,7	74,2
Médicaments psychotropes[b]	**35,1**	**23,2**	**31,9**	**43,0**	**26,9**	**42,8**
Cannabis	32,9	47,3	44,1	16,7	40,6	25,4
Poppers	5,3	10,8	7,2	1,5	7,2	3,4
Cocaïne	3,8	6,0	5,4	1,5	5,5	2,2
Champignons hallucinogènes	3,2	4,9	4,6	1,2	4,9	1,6
Ecstasy	2,7	4,2	4,4	0,4	4,0	1,4
Colles et solvants	1,9	2,7	2,6	0,9	2,7	1,1
LSD	1,8	2,1	2,3	1,1	2,7	0,9
Amphétamines	1,7	2,1	2,1	1,3	2,2	1,3
Héroïne	1,2	1,4	1,8	0,7	1,9	0,6

[a] Les questions sur la consommation de médicaments psychotropes n'ont été posées qu'à un sous-échantillon aléatoire n. Ensemble : n=3 543 ; 18-25 ans : n=476 ; 26-44 ans : n=1 536 ; 45-64 ans : n=1 531 ; Hommes : n=1 552 ; Femmes : n=1 991

[b] Usage d'anxiolytiques (tranquillisants), d'hypnotiques (somnifères), d'antidépresseurs, de thymorégulateurs ou de neuroleptiques quels que soient le motif et le contexte d'usage.

21. L'enquête Baromètre Santé 2010 porte sur 27 653 individus âgés de 15 à 85 ans.
22. Selon leur réponse à la question « Au cours de votre vie, avez-vous pris des médicaments pour les nerfs, pour dormir, comme des tranquillisants, des somnifères ou des antidépresseurs ? ». Cette formulation a été inspirée par les travaux ethnologiques de Claudie Haxaire (2002) sur les consommations de médicaments psychotropes en milieu populaire.
23. À partir du recodage des médicaments psychotropes cités par les enquêtés. Sont pris en compte les antidépresseurs, les anxiolytiques, les hypnotiques, les thymorégulateurs et les neuroleptiques.

Les données du Baromètre santé 2010 montrent une augmentation de la prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes en fonction de l'âge puis une stabilisation voire une diminution pour la tranche d'âge supérieure à 75 ans (tableaux 2.I et 2.II ; figure 2.1). Au cours de la vie, cette augmentation est très importante chez les femmes pour la tranche d'âge 26-44 ans puis se stabilise vers 45-54 ans, alors que chez les hommes l'augmentation est continue et plus lente (figure 2.1). Au cours de l'année, la prévalence de sujets consommateurs de médicaments psychotropes augmente régulièrement jusqu'à 55-64 ans chez les femmes (> 30 %), et jusqu'à 45-54 ans chez les hommes (environ 18 %) (figure 2.1).

Les données du Baromètre santé 2010 sur la consommation de médicaments psychotropes ont été comparées avec les données de 2005 pour la population des 18-75 ans. Alors que la prévalence de consommateurs de médicaments psychotropes au cours de la vie se révèle stable entre 2005 (36,5 %) et 2010 (36,1 %), la prévalence dans l'année apparaît en hausse, passant de 15,1 % à 18,3 % ($p<0,001$)[24]. Cette hausse significative se retrouve aussi bien chez les hommes que chez les femmes (13,4 % *versus* 10,4 % chez les hommes ; 22,9 % *versus* 19,7 % chez les femmes) (tableau 2.II). En revanche, selon l'âge, seule la hausse importante chez les femmes de 55 à 75 ans apparaît significative (+ 8 points) (tableau 2.II), mais on ne peut écarter un manque de puissance lié à la taille de l'échantillon chez les hommes.

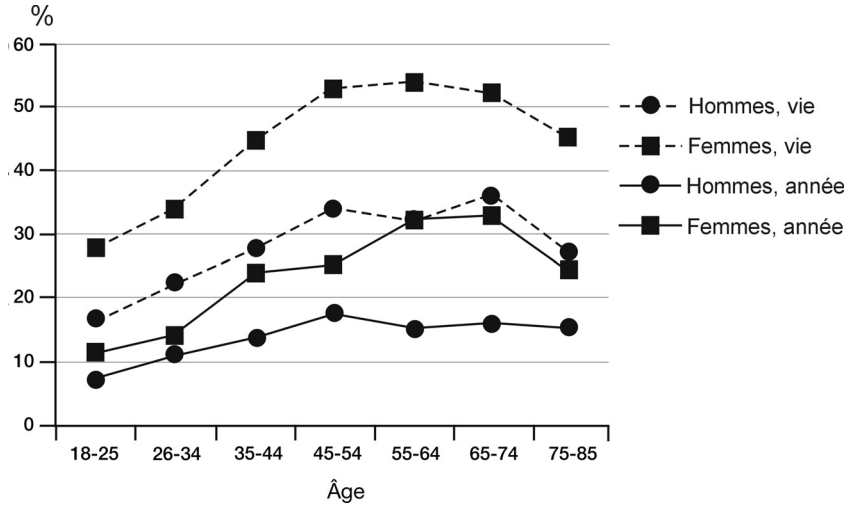


Figure 2.1 : Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes (%) au cours de la vie et au cours de l'année selon l'âge et le sexe (d'après Beck et coll., 2012 : Baromètre santé 2010, Inpes)

24. Test du chi-deux effectué à partir de la prévalence obtenue chez les détenteurs de ligne fixe en 2010 (17,8 %), ces questions n'ayant pas été posées en 2005 parmi les détenteurs exclusifs de téléphone mobile.

Tableau 2.II : Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes dans l'année selon le sexe et l'âge, en 2005 et 2010[a]

	Hommes			Femmes		
	2005	2010	p	2005	2010	p
18-34 ans	6,7 %	9,8 %	ns	12,2 %	12,3 %	ns
35-54 ans	12,4 %	15,6 %	ns	21,5 %	23,5 %	ns
55-75 ans	11,7 %	14,1 %	ns	24,6 %	32,6 %	***
Total	10,4 %	13,4 %	*	19,7 %	22,9 %	**

[a] Tests du chi-deux effectués à partir de la prévalence obtenue chez les détenteurs de ligne fixe en 2010
*** p<0,001 ; ** p<0,01 ; * p<0,05

Selon la classe de médicaments

Dans l'enquête du Baromètre santé 2010, les données de prévalence des consommateurs de médicaments psychotropes au cours de l'année ont été analysées par type de médicaments psychotropes (Beck et coll., 2012). Les prévalences au cours de l'année sont relativement élevées en particulier pour les anxiolytiques (10,4 %), suivis par les somnifères (6,3 %) et les antidépresseurs (6,2 %). La prévalence de consommation de thymorégulateurs au cours de l'année est de 0,7 %, celle des neuroleptiques est de 0,9 %. La prévalence de l'usage d'antidépresseurs est restée stable entre 2005 et 2010 parmi les 18-75 ans. En revanche, la prévalence d'usage d'anxiolytiques ou d'hypnotiques dans l'année a augmenté entre 2005 (12,4 %) et 2010 (14,8 %) (p<0,01)[25].

Quelle que soit la classe des médicaments psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques), leur usage apparaît plus élevé chez les femmes, notamment pour les antidépresseurs et anxiolytiques ; cet usage augmente avec l'âge puis diminue ou se stabilise au-delà de la tranche 55-64 ans (Beck et coll., 2012) (figure 2.2).

25. Test du chi-deux effectué à partir de la prévalence obtenue chez les détenteurs de ligne fixe en 2010. L'amélioration du processus de codification entre 2005 et 2010 ne permet pas de mesurer les évolutions séparément pour les anxiolytiques et les hypnotiques.

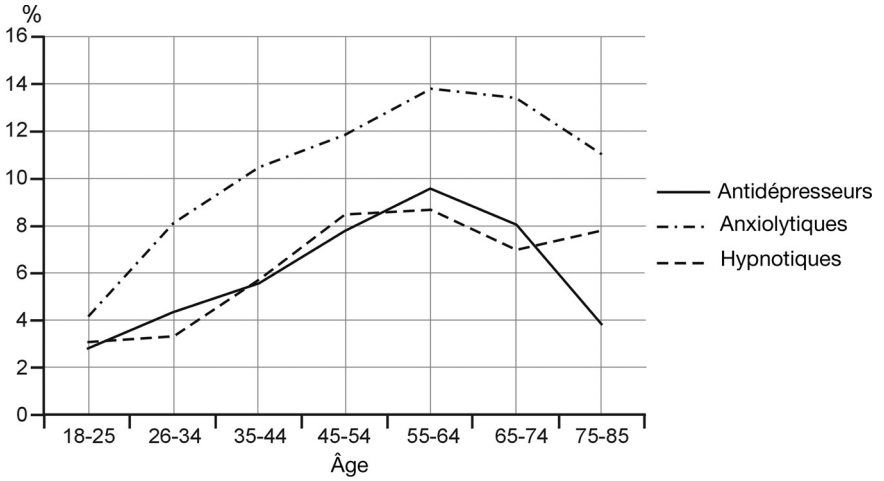


Figure 2.2 : Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes (%) au cours de l'année selon la classe de médicaments et l'âge (d'après Beck et coll., 2012 : Baromètre santé 2010, Inpes)

Selon les catégories socio-professionnelles et le statut d'activité

Selon le Baromètre santé 2010 (Beck et coll., 2012), parmi les actifs âgés de 16 à 64 ans, la comparaison de la prise de médicaments psychotropes au cours des 12 derniers mois entre les catégories socioprofessionnelles (ouvriers ; agriculteurs ; artisans, commerçants ou chefs d'entreprise ; cadres et professions intellectuelles supérieures ; professions intermédiaires ; employés) relève peu de différences, à l'exception des cadres et professions intellectuelles supérieures qui sembleraient en consommer moins (ORa=0,7 ; p<0,05), après ajustement sur le sexe et l'âge et en prenant comme référence les ouvriers. Les ouvriers, employés et professions intermédiaires sont ceux qui semblent en consommer le plus (tableau 2.III).

Selon les données du Baromètre santé 2010, la prévalence de consommateurs de médicaments psychotropes chez les 16-64 ans au cours des douze derniers mois n'est pas associée à la situation professionnelle travail *versus* chômage (17,4 % chez les chômeurs *versus* 16,7 % chez les actifs ; non significatif) (Beck et coll., 2012), contrairement à ce qui était observé en 2005 (17,4 % chez les chômeurs *versus* 13,8 % chez les actifs ; p<0,001) (Beck et coll., 2007). Ces données révèlent une augmentation significative du recours aux médicaments psychotropes au sein de la population active occupée (16,4 % en 2010 *versus* 13,4 % en 2005). Parmi les actifs considérant que leurs conditions de travail se sont dégradées par rapport à 2005, 23,6 % ont pris des médicaments psychotropes dans l'année, contre seulement 14,4 % pour les autres (p<0,001).

Par ailleurs, à partir des données du Baromètre santé 2005 dans lequel les questions sur les médicaments psychotropes étaient posées à l'ensemble de l'échantillon, il était observé que la consommation de médicaments

psychotropes augmentait significativement avec la durée du chômage : ils étaient 13,8 % à prendre des médicaments pour une durée de chômage inférieure à un an et 22,2 % pour une durée supérieure à 2 ans.

Tableau 2.III : Facteurs associés à la prise de médicaments psychotropes dans l'année parmi les actifs de 16-64 ans (d'après Beck et coll., 2012 : Baromètre santé 2010, Inpes)

Variables explicatives	%	OR	IC 95 %
Genre[a]	***		
Homme (réf.) (n=1 217)	12,7	- 1 -	
Femme (n=1 448)	21,0	2,0***	[1,6-2,5]
Âge	***		
16-25 ans (réf.) (n=257)	10,7	- 1 -	
26-34 ans (n=611)	12,8	1,2	[0,8-1,9]
35-44 ans (n=821)	16,1	1,6*	[1,0-2,4]
45-54 ans (n=657)	21,1	2,3***	[1,5-3,6]
55-64 ans (n=319)	23,6	2,7***	[1,7-4,4]
PCS[b]	*		
Agriculteurs exploitants (n=36)	7,4	0,4	[0,1-1,3]
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise (n=111)	11,3	0,7	[0,4-1,2]
Cadres, professions intellectuelles supérieures (n=482)	13,5	0,7*	[0,5-1,0]
Professions intermédiaires (n=761)	18,9	1	[0,8-1,4]
Employés (n=775)	19,2	0,9	[0,7-1,2]
Ouvriers (réf.) (n=500)	14,8	- 1 -	

[a] n=2 665 observations ; [b] PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles (chômeurs reclassés)
Lecture : Les femmes sont nettement plus nombreuses que les hommes à avoir consommé des médicaments psychotropes au cours de l'année (21,0 % contre 12,7 %, écart significatif à p<0,001). Cet écart est confirmé après contrôle de certains effets de structure, les femmes ayant plus de chances (2,0 fois) que les hommes d'en avoir consommé (p<0,001). L'intervalle de confiance (IC) de l'*odds ratio* (OR) est compris entre 1,6 et 2,5.
*** : p<0,001 ; ** : p<0,01 ; * : p<0,05

Chez les 55-64 ans, l'usage dans l'année des médicaments psychotropes n'est pas significativement différent entre les actifs et les retraités (24 % dans les deux cas), alors que l'usage quotidien de tabac par exemple est significativement plus élevé chez les actifs (21 %) que chez les retraités (14 %) (Beck et coll., 2012).

Chez les 60-85 ans inactifs, on ne note pas de différence significative d'usage dans l'année selon le diplôme et le revenu par unité de consommation. En revanche, en 2005, une prévalence légèrement plus élevée est observée chez les employés et professions intermédiaires, et une différence nette apparaît selon le statut marital. Les personnes seules (veuves ou non) ont une prévalence de consommation légèrement supérieure à 30 %. De même, la prévalence de l'usage quotidien de tabac (16 %) est deux fois plus élevée chez les personnes seules (Le Nézet et coll., 2009).

Données de l'enquête Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense)

D'après les données de l'enquête de 2005, 20 % des jeunes de 17-18 ans ont expérimenté (prévalence vie entière) les médicaments psychotropes. Ils étaient 25 % en 2003. Entre 2003 et 2005, on note chez les filles une diminution de la prévalence vie entière de 35,5 % à 29 % et chez les garçons une diminution de 14 % à 11 %. En 2005, la consommation des médicaments psychotropes au cours du dernier mois était de 12 % chez les filles et de 4 % chez les garçons. Sur la même période, les filles étaient 22 % à avoir consommé du cannabis et les garçons 33 % (Legleye et coll., 2007).

Dans l'enquête de 2008, les questions sur les usages de médicaments psychotropes ont été profondément modifiées afin de mieux prendre en compte les différents types de médicaments et les comportements de consommations (annexe 5 : tableau III). En contrepartie, la comparaison de la consommation entre les enquêtes 2005 et 2008 n'est pas possible. En revanche, des comparaisons pourront être effectuées avec les données 2011.

Les résultats de l'enquête de 2008 montrent la place de la consommation des différents médicaments psychotropes chez les jeunes de 17-18 ans : ils sont 18 % à avoir expérimenté (prévalence vie) des tranquillisants, 15 % des somnifères, 7 % des antidépresseurs, 2 % des thymorégulateurs, 1 % des neuroleptiques et 1 % du méthylphénidate (Ritaline®) (Legleye et coll., 2009). À titre de comparaison, 30 % des jeunes interrogés disent avoir expérimenté un produit de phytothérapie ou homéopathique. Selon les premiers résultats de l'enquête Escapad 2011 (Spilka et coll., 2012), 15 % des jeunes de 17 ans ont pris au cours de leur vie des tranquillisants, 11 % des somnifères et 5,6 % des antidépresseurs ; les prévalences apparaissent en baisse par rapport à celles de 2008. Concernant les thymorégulateurs, les neuroleptiques et les psychostimulants, les prévalences de l'enquête 2011 ne semblent pas différentes de celles de 2008. La consommation des médicaments psychotropes concerne davantage les jeunes filles : 23,1 % d'entre elles pour les tranquillisants (*vs.* 13,9 %), 17,1 % pour les somnifères (*vs.* 12,1 %) et 9,6 % pour les antidépresseurs (*vs.* 4,8 %) d'après l'enquête de 2008. En revanche, la consommation de méthylphénidate (Ritaline®) est deux fois plus répandue chez les garçons (Legleye et coll., 2009).

Parmi les usagers de l'un de ces médicaments psychotropes au cours de l'année écoulée, près de 55 % rapportent l'avoir obtenu la dernière fois par prescription médicale ; les autres usagers déclarent l'avoir obtenu par leurs parents (30 %), par un ami (3 %), ou déclarent l'avoir pris de leur propre chef (8 %) ou par un autre moyen (4 %). C'est dans le cadre d'une prescription médicale que les antidépresseurs, les neuroleptiques et le méthylphénidate (Ritaline®) sont principalement consommés (par 74 % des sujets), suivis par les tranquillisants et les régulateurs de l'humeur (62 %), et les somnifères (34 %). Ces derniers sont les médicaments les plus consommés hors de tout contrôle médical : lors de la dernière prise, les adolescents les ont obtenus par leurs

parents (37 % des cas) ou les ont pris de leur propre initiative (20 % des cas) (Legleye et coll., 2009).

Données de l'enquête Espad (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*)

Selon les données de l'enquête Espad 2003, la prise de tranquillisants ou somnifères se fait le plus souvent dans le cadre d'une prescription et elle augmente avec l'âge (tableau 2.IV) (Choquet et coll., 2004 ; Hibell et coll., 2004). Si à l'âge de 12-13 ans, la consommation de médicaments psychotropes avec ou sans ordonnance est légèrement supérieure chez les garçons (14,5 % des garçons et 13,2 % des filles), cette tendance s'inverse pour les 14-15 ans et la différence se creuse pour les 16-17 ans : 18,8 % et 26,3 %. Toutefois, seulement 2 % des garçons et 3 % des filles ont déjà pris de tels médicaments psychotropes sur ordonnance pendant au moins 3 semaines et 1 % des garçons et des filles en ont pris sans prescription au moins dix fois au cours de leur vie (Choquet et coll., 2004).

Tableau 2.IV : Expérimentation des médicaments psychotropes en 2003 (d'après Choquet et coll., 2004 : Espad 2003 - Inserm - OFDT - MJENR)

	12-13 ans (%)	14-15 ans (%)	16-17 ans (%)
Sur ordonnance			
Garçons	12,3	14,1	15,1
Filles	11,4	17,2	21,2
Sans ordonnance			
Garçons	6,4	9,0	10,3
Filles	5,2	12,1	15,2
Total			
Garçons	14,5	17,6	18,8
Filles	13,2	20,7	26,3

Selon les données de l'enquête Espad 2007, l'expérimentation de tranquillisants ou de somnifères sans prescription médicale concerne 15 % des élèves de 16 ans en France, 12 % de garçons et 18 % de filles ; en parallèle, la prévalence de l'utilisation médicale (avec prescription médicale) est d'environ 13 % (Hibell et coll., 2009 ; pour le questionnaire, voir le tableau IV de l'annexe 5). La prise concomitante d'alcool et de médicaments psychotropes est déclarée par 6 % des élèves (4 % de garçons et 8 % de filles). La consommation de tranquillisants ou somnifères sans prescription médicale, associés ou non à la prise d'alcool, est donc plus importante chez les filles que chez les garçons. Concernant la perception de l'accessibilité de médicaments psychotropes, 36 % considèrent qu'il est « assez à très facile de se le procurer » contre 23 % « impossible de se le procurer ».

L'enquête Espad permet de comparer la France aux autres pays et de suivre l'évolution des consommations de somnifères et tranquillisants depuis 1995. La France avec l'Italie, la Lituanie, Monaco et la Pologne présentent une prévalence vie au-delà de 10 % en 2007. Très peu de changements sont observés entre 2003 et 2007. En moyenne, 5 % de garçons et 9 % de filles rapportent un usage de médicaments psychotropes sans prescription (prévalence vie) dans une vingtaine de pays européens (données comparables entre 1995, 1999, 2003, 2007). Dans tous les pays participants, la prévalence d'usage est plus élevée chez les filles.

Données de l'enquête HBSC (*Health Behaviour in School-Aged Children*)

Dans l'enquête HBSC, le questionnaire proposé aux élèves de 15 ans comporte une question sur la consommation de médicaments psychotropes « pour se droguer » au cours des 12 derniers mois (Godeau et coll., 2008). La consommation de médicaments psychotropes « pour se droguer » est citée par 2 % des élèves (3 % de filles et 1 % de garçons). Elle est très proche de la consommation de cocaïne/crack et amphétamine/speed déclarée par 3 % des élèves.

Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France

D'après l'exploitation de plusieurs sources de données combinées (Baromètre santé, Escapad, Espad), Beck et coll. (2011) proposent une estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives parmi les 11-75 ans (Beck et coll., 2011) (tableau 2.V).

Tableau 2.V : Estimation du nombre de consommateurs de médicaments psychotropes parmi les 11-75 ans[a] (d'après Beck et coll., 2011 : Escapad 2008, OFDT ; Espad 2007, Inserm/OFDT/MJENR ; Baromètre santé 2010, Inpes)

	Alcool	Tabac	Médicaments psychotropes[b]	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne
Expérimentateurs	44,4 M	35,5 M	16 M	13,4 M	1,5 M	1,1 M	500 000
Dont usagers dans l'année	41,3 M	15,8 M	11 M	3,8 M	400 000	150 000	nd
Dont réguliers	8,8 M	13,4 M	nd	1,2 M	nd	nd	nd
Dont quotidiens	5,0 M	13,4 M	nd	550 000	nd	nd	nd

[a] Le nombre d'individus de 11-75 ans est d'environ 49 millions ; [b] La question exacte est « Au cours de votre vie, avez-vous pris des médicaments pour les nerfs, pour dormir, comme des tranquillisants, des somnifères ou des antidépresseurs ? » nd : non disponible.
Ces chiffres sont des ordres de grandeur. Par exemple, 13,4 millions d'expérimentateurs de cannabis signifie que le nombre d'expérimentateurs se situe vraisemblablement entre 13 et 14 millions.
Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (sert à mesurer la diffusion d'un produit dans la population) ; Usage dans l'année ou usage actuel : consommation au moins une fois au cours de l'année (pour le tabac, fumer actuellement, ne serait-ce que de temps en temps) ; Usage régulier : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien, et consommation de cannabis d'au moins 10 fois au cours du mois ou d'au moins 120 fois au cours de l'année.

Le nombre d'expérimentateurs de médicaments psychotropes en France est estimé à 16 millions (soit environ 30 % de la population âgée de 11-75 ans), environ deux fois moins que d'expérimentateurs de tabac et légèrement supérieur au nombre d'expérimentateurs de cannabis (tableau 2.V), plaçant la consommation de médicaments psychotropes en 3e position après l'alcool et le tabac. Les consommateurs occasionnels (au moins un usage dans l'année) seraient 11 millions.

Études chez les personnes âgées à partir de cohortes

La cohorte Paquid (Personnes Agées QUID) a débuté en 1988 avec pour objectif principal l'étude du vieillissement cérébral et fonctionnel. Un échantillon de 3 777 personnes âgées, vivant à leur domicile dans 75 communes de Gironde et Dordogne, a été enquêté au domicile et fait depuis l'objet d'un suivi. En 1990, 357 sujets de 65 ans et plus vivant en institution en Gironde ont été inclus.

À l'inclusion dans la cohorte (1988-1989), 39,1 % des personnes vivant à domicile et 66,4 % des personnes en institution sont utilisateurs d'au moins un médicament psychotrope (90 à 95 % respectivement sont traités par au moins un médicament). Les médicaments psychotropes sont en deuxième position après les médicaments cardiovasculaires. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une benzodiazépine : 31,9 % des personnes vivant à domicile et 42,9 % des personnes en institution. Le taux d'utilisation des autres médicaments psychotropes est inférieur à 10 % à domicile. En institution, le taux d'utilisation des neuroleptiques est de 21,3 % et celui des antidépresseurs de 14,6 %. La majorité des sujets n'avait fait usage que d'une seule benzodiazépine. Les principales caractéristiques associées à l'utilisation de benzodiazépines sont les antécédents de pathologie mentale et une dégradation de l'état de santé. L'utilisation de neuroleptiques est associée à la présence d'une démence (Fourrier et coll., 1996 et 2001).

La cohorte EVA (*Epidemiology of Vascular Aging*) (1991) est constituée de 1 389 sujets non institutionnalisés âgés entre 60 et 70 ans, tirés au sort à partir des listes électorales de la ville de Nantes (815 femmes et 574 hommes). Parmi les sujets ayant consommé régulièrement au moins un médicament psychotrope au cours du dernier mois, 30 % des femmes et 20 % des hommes avaient pris régulièrement au moins un hypnotique ou anxiolytique au cours du mois précédent (Paterniti et coll., 1998). En 1993, une nouvelle évaluation sur les sujets inclus en 1991 a été réalisée (Lechevallier-Michel et coll., 2005). Les prévalences au cours des 6 derniers mois sont présentées dans le tableau 2.VI. La prévalence de consommation de médicaments psychotropes au cours des 6 derniers mois est de 22,1 % chez les hommes et de 40,6 % chez les femmes. Comme dans la cohorte Paquid, ce sont les benzodiazépines qui sont le plus consommées.

Tableau 2.VI : Prévalence de consommation de médicaments psychotropes au cours des 6 derniers mois dans la cohorte Eva (d'après Lechevallier-Michel et coll., 2005)

	Hommes (N=524) %	Femmes (N=741) %
Au moins un psychotrope	22,1	40,6
Benzodiazépines	16,4	33,1
Anxiolytiques	11,8	27,1
Hypnotiques	5,3	9,0
Hypnotiques/anxiolytiques autres que benzodiazépines	2,9	4,7
Antidépresseurs	2,9	6,5
Imipraminiques	0,6	2,6
ISRS[a]	0,6	2,2
IMAO[b]	0,4	0,1
Autres	1,5	1,8
Neuroleptiques	1,5	1,2
Autres psychotropes	1,9	3,1

[a] Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; [b] Inhibiteurs des monoamine oxydases

Estimation de la consommation à partir des délivrances de médicaments psychotropes en France

Les bases de données de remboursement de l'Assurance maladie constituent une source d'informations sur les prescriptions de médicaments psychotropes et permettent d'estimer indirectement la consommation.

Étude à partir des données fournies par la CnamTS en 2000

D'après l'étude de la CnamTS de 2000, près d'un quart des sujets (24,5 %) du régime général ont eu au moins une ordonnance portée au remboursement avec au moins un médicament psychotrope au cours de l'année (Lecadet et coll., 2003a).

Selon l'âge et le sexe

Le taux annuel de personnes bénéficiant d'un remboursement de médicaments psychotropes est plus important chez les femmes (31,3 %) que chez les hommes (17,3 %). Ce taux augmente avec l'âge (figure 2.3) : 19 % des femmes ont bénéficié du remboursement de médicaments psychotropes dès la tranche d'âge de 20-29 ans pour atteindre environ 50 % des femmes de la tranche d'âge des 50-59 ans. Chez les hommes, le taux de personnes bénéficiant d'un remboursement augmente plus tardivement : 10 % dans la tranche d'âge des 20-29 ans pour atteindre 34,5% chez les hommes les plus âgés.

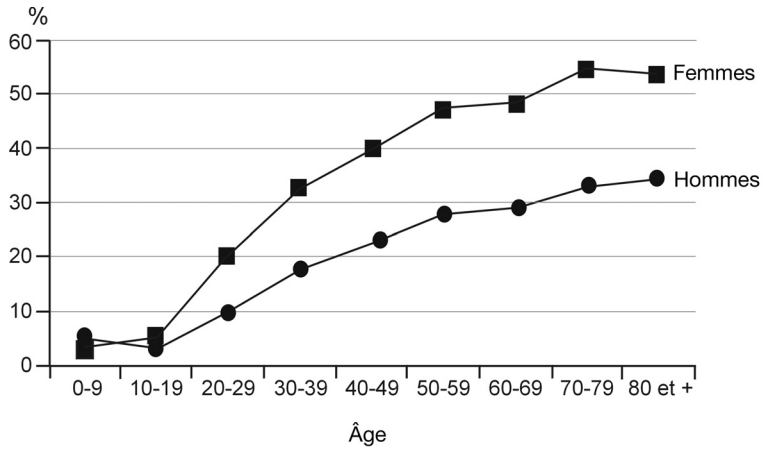


Figure 2.3 : Taux de prévalence annuelle (%) des remboursements des médicaments psychotropes (au moins une ordonnance avec au moins un médicament psychotrope) selon l'âge et le sexe (d'après CnamTS, 2000 ; Lecadet et coll., 2003a)

Selon la classe de médicaments

Sur les 24,5 % des assurés qui ont eu au moins une ordonnance remboursée avec au moins un médicament psychotrope, pour 17,4 % il s'agissait d'anxiolytiques (femmes : 22,9 % ; hommes : 11,6 %), pour 9,7 % d'antidépresseurs (femmes : 13,4 % ; hommes : 5,7 %), pour 8,8 % d'hypnotiques (femmes : 11,1 % ; hommes : 6,4 %), pour 2,7 % de neuroleptiques (femmes : 3 % ; hommes : 2,5 %) et pour 0,1 % de lithium. Les femmes étaient environ deux fois plus consommatrices que les hommes pour toutes ces classes de médicaments (figure 2.4) (Lecadet et coll., 2003a).

Lorsqu'il y a au moins 4 prescriptions d'une même classe de médicament psychotrope au cours de l'année, on relève une prévalence de 11,2 % pour l'ensemble des psychotropes (7 % d'anxiolytiques, 4,9 % d'antidépresseurs, 3,7 % d'hypnotiques, 1,4 % de neuroleptiques) (Lecadet et coll., 2003a).

Concernant la répartition du nombre de remboursements par personne et par année, les antidépresseurs apparaissent comme les médicaments à l'origine du plus grand nombre de remboursements. En revanche, les anxiolytiques et les hypnotiques sont plus fréquemment prescrits de manière unique (tableau 2.VII).

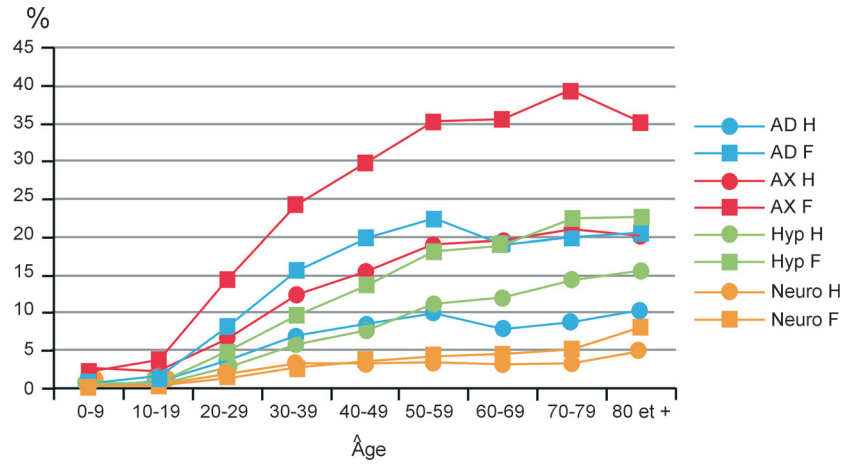


Figure 2.4 : Prévalence d'utilisation de médicaments psychotropes estimée à partir des données de remboursement de la Cnamts en 2000 (d'après Lecadet et coll., 2003a)

AD : Antidépresseurs ; AX : Anxiolytiques ; Hyp : Hypnotiques ; Neuro : Neuroleptiques ; H : Hommes ; F : Femmes

Tableau 2.VII : Répartition du nombre de remboursements par personne selon trois classes thérapeutiques (d'après CnamTS, 2000 ; Lecadet et coll., 2003a)

Nombre de remboursements par an	Antidépresseur	Anxiolytique	Hypnotique
1	29,1	39,4	37,4
2	12,5	13,1	12,6
3	8,1	7,5	7,4
4	6,2	5,3	5,9
5 à 6	10,0	8,4	9,6
7 à 9	12,5	10,5	10,5
10 à 12	14,0	10,8	10,7
13 et +	7,6	5,0	5,9

Selon le statut médico-social

Certaines caractéristiques médico-sociales sont associées au remboursement de médicaments psychotropes (Lecadet et coll., 2003a) : les assurés en affections longue durée (ALD) atteignent 25 % des consommateurs de psychotropes alors que les affections mentales sont estimées à 2 % des ALD ; ce sont les affections chroniques non psychiatriques et les troubles somatiques qui apparaissent comme « facteurs » de prescription de psychotropes.

Alors que les personnes bénéficiant de la couverture maladie universelle (CMU) représentent 6,3 % des affiliés au régime général (taux standardisé sur

l'âge des consommateurs de psychotropes), elles représentent 9,5 % des personnes traitées par les médicaments psychotropes et 20,5 % des personnes traitées pour dépendance alcoolique (Lecadet et coll., 2003a).

Des études antérieures (Widlocher et coll., 1997) montraient déjà que les symptômes et états morbides mal définis et les maladies organiques étaient à l'origine de près de la moitié des prescriptions de psychotropes. Par ailleurs, en 1996, Olié et coll. indiquaient une comorbidité somatique de 60 % pour les consommateurs d'antidépresseurs et seuls 54 % des consommateurs recevaient une prescription conforme à l'autorisation de mise sur le marché.

Selon les régions et départements

L'étude de la CnamTS 2000 montre peu de différences dans les taux de remboursements de médicaments psychotropes entre les différentes régions de la France métropolitaine (tableau 2.VIII) (Lecadet et coll., 2003b).

Tableau 2.VIII : Taux annuels de remboursements des médicaments psychotropes (%) selon la classe et par région (4 remboursements) (d'après CnamTS, 2000 ; Lecadet et coll., 2003b)

Région	Antidépresseur	Anxiolytique	Hypnotique
Île-de-France	4,8	6,3	3,4
Haute Normandie	5,2	7,3	4,5
Bretagne	5,3	8,1	4,9
Limousin	6,7	8,6	4,4
PACA	5,4	7,1	4,1
Aquitaine	5,4	7,2	4,3
Nord-Pas-de-Calais	4,2	7,2	5,1

Par ailleurs, en 2005, l'étude menée en PACA (Bocquier et coll., 2009) montre que 15,5 % des assurés (soit 684 006 personnes) ont reçu au moins un remboursement d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs et 6 % (258 731 personnes) au moins 6 remboursements ; les prévalences augmentent avec l'âge et sont plus élevées chez les femmes à tous âges, avec des variations importantes observées selon le statut socio-économique.

Selon le prescripteur

Ce sont très largement les médecins généralistes qui sont les prescripteurs de médicaments psychotropes (Lecadet et coll., 2003a) (tableau 2.IX). D'après l'étude de la CnamTS 2000, sur 18 régions, le suivi par un médecin généraliste est retrouvé dans 90 % des cas. Le suivi psychiatrique est identifié pour 10 % des personnes recevant un anxiolytique ou hypnotique, pour 17 % des assurés recevant un antidépresseur et pour 49 % des personnes recevant du lithium.

Tableau 2.IX : Suivi médical des assurés du régime général suivant les psychotropes prescrits (d'après CnamTS, 2000 ; Lecadet et coll., 2003a)

Indicateur de suivi	Antidépresseur	Anxiolytique	Hypnotique
Suivi par médecin généraliste (%)	96,4	96,4	96,2
Nombre actes par médecin généraliste	10,5	9,7	10,7
Suivi psychiatrique libéral (%)	17,2	9,7	10,6
Suivi psychiatrique libéral 5 actes et + (%)	56,3	54,8	57,9

Données récentes sur la consommation de benzodiazépines (Rapport de l'Afssaps, 2012)

Le taux de prévalence de consommation au cours de l'année d'au moins une benzodiazépine ou apparenté en 2010 est estimé à 20 % des sujets affiliés au régime général de l'Assurance maladie ; près de 60 % de ces sujets sont des femmes (Afssaps, 2012). Cette prévalence a été estimée pour quatre classes de benzodiazépines ou apparentés : 11 % pour les anxiolytiques, 6,5 % pour les hypnotiques, 1,6 % pour un antiépileptique (clonazépam) et plus de 6,5 % pour un myorelaxant (tétrazépam) (Afssaps, 2012).

Quelle que soit l'indication du traitement (anxiolytique, hypnotique, antiépileptique, myorelaxant), le taux de prévalence de sujets traités par benzodiazépines est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (figure 2.5) ; ce taux augmente de façon globale avec l'âge. Pour le tétrazépam, l'augmentation qui se produit jusqu'à 30-40 ans est suivie d'une diminution vers 50 ans.

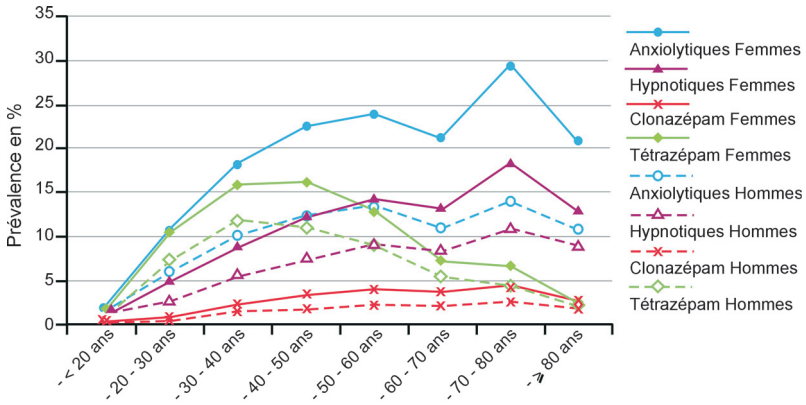


Figure 2.5 : Taux de prévalence exprimé en nombre de sujets traités par benzodiazépines, pour 100 habitants en France, en fonction de l'âge, du sexe et de la classe pharmaco-thérapeutique des benzodiazépines (d'après Afssaps, 2012)

Nombre de sujets sous benzodiazépines extrapolé rapporté à la population française en 2010 (données Insee)

Les primo-prescriptions de benzodiazépines (toutes classes confondues) sont effectuées par des médecins libéraux dans 88 % des cas ; ces médecins libéraux sont des médecins généralistes dans plus de 90 % des cas (Afssaps, 2012).

Études menées en milieu du travail

Plusieurs études sur la thématique « consommation médicamenteuse et milieu de travail » ont été menées depuis les années 1990 dans le cadre de l'activité d'un service médical inter-entreprises de la région toulousaine et le service de pharmacologie clinique du CHU de Toulouse. Le point commun de ces études repose sur un recueil de données auprès de salariés de plusieurs entreprises de taille variable (quelques salariés à plusieurs milliers) de l'agglomération toulousaine à l'occasion de la visite périodique de médecine du travail.

En mai 2000, sur 2 106 sujets interrogés au cours de l'examen périodique de santé au travail (Lapeyre-Mestre et coll., 2004 ; Niezborala et coll., 2006), un tiers a recours à des médicaments (principalement psycholeptiques) en relation avec son travail : 20 % utilisent un médicament pour être « en forme au travail », 12 % prennent leur médicament sur leur lieu de travail pour traiter un « symptôme gênant », et 18 % utilisent un médicament « pour se détendre au cours d'une journée difficile ».

Les sujets de cette étude ont été interrogés un an plus tard, pour observer le devenir de leur consommation de médicaments psychotropes et les facteurs associés à cet usage (Ngoundo-Mbongue et coll., 2005). En 2000, sur 1 273 sujets vus au cours de l'examen périodique de santé au travail dans la région toulousaine (et revus un an plus tard dans les mêmes conditions, soit 50 % de l'échantillon initial), 9,1 % consomment des médicaments psychotropes et 3,5 % sont considérés comme dépendants. Il s'agit pour 4,3 % d'anxiolytiques, pour 1,9 % d'hypnotiques, pour 1,7 % d'antidépresseurs, pour 2,1 % d'analgésiques opiacés et pour 0,5 % d'antipsychotiques. La consommation est liée à la catégorie socioprofessionnelle (plus élevée chez les employés que les cadres), la faible satisfaction au travail et le travail à l'extérieur. Les comportements visant l'amélioration de la performance (« *performance-enhancing behavior* ») et les stratégies d'adaptation (« *coping* ») pourraient être des déterminants de l'usage de médicaments psychotropes.

En 2006, une nouvelle enquête s'est déroulée selon les mêmes modalités, les réponses de 2 213 salariés en région toulousaine (enquête Mode de Vie et Travail) comprenant 52,6 % d'hommes et 47,4 % de femmes sont comparées à celles de 1986 et 1996 (Bœuf-Cazou et coll., 2009). En 2006, la prévalence de la consommation d'au moins un médicament psychotrope, au cours de la semaine précédant l'enquête, est de 6,1 % chez les salariés. Elle est de 9,0 % chez les femmes et de 3,5 % chez les hommes. Cette prévalence (comme la

prévalence de consommation des médicaments en général) a baissé au cours des dix années antérieures à l'étude (1996-2006), alors qu'elle avait augmenté au cours de la décennie précédente (1986-1996). En 2006, la consommation concerne majoritairement des anxiolytiques, des antidépresseurs et des hypnotiques. Ce sont les consommations d'hypnotiques et de sédatifs qui ont principalement diminué.

L'étude de Ha-Vinh et coll. (2011) s'est intéressée aux taux de remboursement de médicaments psychotropes dans une population de travailleurs indépendants français en activité affiliés au RSI (Régime social des indépendants)[26] (artisans, commerçants, industriels et professions libérales). La base d'affiliation à l'Assurance maladie a été analysée pour les travailleurs en activité âgés de 18 à 60 ans de la région PACA. Les consommateurs étaient identifiés par le remboursement en 2009 d'anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques, neuroleptiques, lithium, médicaments de la dépendance à l'alcool ou aux opiacés. Les taux de personnes ayant eu en 2009 un remboursement d'anxiolytique, d'antidépresseur ou d'hypnotique étaient respectivement de 9 %, 5,5 % et 4,4 %. Ces taux apparaissent inférieurs (presque deux fois inférieurs) aux taux obtenus à partir des bases de données de remboursement de l'Assurance maladie du régime général des salariés (Lecadet, et coll., 2003a) en 2000 respectivement 17,4 %, 9,7 % et 8,8 %. Il faut souligner que la population affiliée au RSI est différente (population en activité, de moins de 60 ans) et que les données sont beaucoup plus récentes.

Pour rechercher des différences de consommation entre professions au sein du RSI, une population témoin a été constituée par tirage au sort à partir de la clef de numéro de sécurité sociale et une régression logistique multivariée cas-témoins ajustée sur le genre, l'âge et le lieu de résidence a été effectuée (Ha-Vinh et coll., 2011). Des différences de consommation de médicaments psychotropes significatives ont été observées entre les secteurs professionnels. Le travail dans le secteur des éventaires et marchés et dans le secteur hôtel-restaurant est associé à une consommation plus élevée de tous les médicaments psychotropes. Travailler dans le secteur du commerce de détail de l'habillement, dans le secteur comptable, juridique et financier, de même que dans le secteur informatique et ingénierie est associé à une consommation plus importante d'anxiolytiques et d'antidépresseurs, tandis qu'à l'inverse, les travailleurs du secteur pharmaciens santé et action sociale consomment moins d'anxiolytiques.

En conclusion, d'après les données du Baromètre santé, on peut estimer qu'en 2010, environ 18 % de la population de 18 à 75 ans résidant en France font usage au moins une fois par an de médicaments psychotropes. Les anxiolytiques, les somnifères (hypnotiques) et les antidépresseurs sont les médicaments les plus consommés, avec une prévalence d'usage légèrement plus

26. La population était de 148 803 sujets affiliés.

importante pour les anxiolytiques. Les femmes sont environ deux fois plus consommatrices que les hommes. Le nombre de consommateurs augmente avec l'âge pour se stabiliser aux alentours de la soixantaine (55-64 ans). Entre 65 et 74 ans, la prévalence au cours de l'année est d'environ 33 % chez les femmes et de 15 % chez les hommes. La prévalence de consommation de médicaments psychotropes n'est pas associée à la situation professionnelle travail *versus* chômage. Il y a peu de variations régionales.

Certaines études se sont intéressées spécifiquement aux populations jeunes. D'après les données issues de l'enquête Espad en 2007, l'expérimentation (prévalence vie) de tranquillisants ou de somnifères sans prescription médicale concerne en France 15 % des élèves de 16 ans (12 % de garçons et 17 % de filles).

Selon l'enquête Escapad en 2008, 18 % des jeunes de 17-18 ans ont expérimenté des tranquillisants, 15 % des somnifères, 7 % des antidépresseurs. Les somnifères sont les médicaments les plus expérimentés hors de tout contrôle médical.

La mise en commun de ces études permet d'estimer à 15 millions le nombre de personnes ayant expérimenté un médicament psychotrope.

Les données issues de cohortes de personnes âgées montrent une prise de médicaments plus importante en institutions qu'à domicile. Les médicaments psychotropes sont en deuxième position en termes de consommation après les médicaments cardiovasculaires. Les benzodiazépines sont les plus utilisées, associées à une dégradation de l'état de santé et aux antécédents de pathologies mentales.

En complément des enquêtes déclaratives, les études à partir des remboursements de médicaments apportent des informations sur les prescriptions sans préjuger de la consommation effective. Près de 25 % des personnes bénéficiant du régime général de l'Assurance maladie ont eu au moins une ordonnance portée au remboursement avec au moins un médicament psychotrope au cours de l'année 2000 (17,3 % d'hommes et 33,3 % de femmes). Le taux atteint 50 % pour les femmes de 50-59 ans. Ce sont les affections chroniques non psychiatriques et les troubles somatiques qui apparaissent prédominants comme facteurs de prescription. D'après le rapport récent de l'Afssaps (2012), le taux de prévalence annuelle d'exposition à au moins une benzodiazépine est estimé à 20 % des sujets affiliés au régime général de l'Assurance maladie.

BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS (AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ). État des lieux sur la consommation des benzodiazépines en France. Rapport d'expertise, janvier 2012, 45 p

BECK F. Perception des risques et surveillance des comportements de santé : l'apport des Baromètres santé. *In* : Surveillance épidémiologique. ASTAGNEAU P, ANCELLE T (Eds). Lavoisier, Paris, 2011 : 296-302

BECK F, LEGLEYE S, SPILKA S, BRIFFAUT X, GAUTIER A, et coll. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005 : exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. OFDT, Tendances 2006, n° 48 : 6p

BECK F, GUILBERT P, GAUTIER A. Baromètre santé 2005, Attitudes et comportements de santé. Inpes, St Denis, 2007

BECK F, GUIGNARD R, RICHARD J-B, TOVAR M, SPILKA S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. OFDT, Tendances 2011, n° 76 : 6p

BECK F, GAUTIER A, GUIGNARD R, RICHARD J.-B. (DIR.). Baromètre santé 2010, Attitudes et comportements de santé. Inpes, St Denis, 2012, à paraître

BOCQUIER A, NAULEAU S, VERGER P. Intérêt des données de l'Assurance maladie pour l'étude des disparités territoriales de santé : l'exemple des anxiolytiques et des hypnotiques en Provence-Alpes-Côte d'Azur en 2005. *Pratiques et Organisation des Soins* 2009, **40** : 91-97

BOEUF-CAZOU O, LAPEYRE-MESTRE M, NIEZBORALA M, MONTASTRUC JL. Evolution of drug consumption in a sample of French workers since 1986: the 'Drugs and Work' study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009, **18** : 335-343

CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents : enquête nationale. Éditions Inserm, Paris, 1994 : 346 p

CHOQUET M, LEDOUX S, HASSLER C, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommation de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. OFDT, Tendances, Février 2000 : 6 p

CHOQUET M, BECK F, HASSLER C, SPILKA S, MORIN D, LEGLEYE S. Les substances psychoactives chez les collégiens et lycéens : consommations en 2003 et évolutions depuis dix ans. OFDT, Tendances, Mars 2004 : 6p

FOURRIER A, LETENNEUR L, DARTIGUES J, DECAMPS A, BEGAUD B. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé vivant à domicile et en institution à partir de la cohorte Paquid : importance de la polymédication et utilisation des psychotropes. *La Revue de gériatrie* 1996, **21** : 447-501

FOURRIER A, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, MOORE N, BÉGAUD B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001, **57** : 419-425

GODEAU E, ARNAUD C, NAVARRO F (DIR.). La santé des élèves de 11 à 15 ans en France / 2006. Saint-Denis, Inpes, coll. Études santé, 2008 : 274 p

HA-VINH P, REGNARD P, SAUZE L. Consommation de médicaments psychotropes par les travailleurs indépendants français en activité. *La Presse Médicale* 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2010.10.02

HAXAIRE C. « Calmer les nerfs » automédication, observance et dépendance aux médicaments psychotropes. *Sciences Sociales et Santé* 2002, **20** : 63-88

HIBELL B, ANDERSON B, BJARNASON T, AHLSTRÖM S, BALAKIEVA O, et coll. The ESPAD Report 2003. Alcohol and Other Drug Use Among Students in 35 European Countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), 2004

HIBELL B, GUTTORMSSON U, AHLSTRÖM S, BALAKIREVA O, BJARNASON T, et coll. The 2007 ESPAD Report. Substance use among students in 35 european countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), 2009 : 408 p

LE NÉZET O, SPILKA S, LAFFITEAU C, LEGLEYE S, BECK F. Usages de substances psychoactives après 60 ans. OFDT, Tendances 2009, n° 67 : 4p

LAGIER G, LE CHUITON J, DALLY S, FACY F, GOT C. Livre blanc : Sécurité routière, drogues licites ou illicites et médicaments. Rapport au premier ministre. Documentation Française, Paris, 1996 : 254p

LAPEYRE-MESTRE M, SULEM P, NIEZBORALA M, NGOUNDO-MBONGUE TB, BRIAND-VINCENS D, et coll. Taking drugs in the working environment: a study in a sample of 2106 workers in the Toulouse metropolitan area. *Therapie* 2004, **59** : 615-623

LAUMON B, GADEGBEKU B, MARTIN JL, GROUPE SAM. Stupéfiants et accidents mortels (Projet SAM). Analyse épidémiologique. OFDT, Ifsttar, Focus Consommations et conséquences, Avril 2011 : 166p

LECADET J, VIDAL P, BARIS B, VALLIER N, FENDER P, et coll. Médicaments psychotropes : consommations et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2003a, **34** : 75-84

LECADET J, VIDAL P, BARIS B, VALLIER N, FENDER P, et coll. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2003b, **34** : 233-248

LECHEVALLIER-MICHEL N, BERR C, FOURRIER-RÉGLAT A. Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. *Therapie* 2005, **60** : 561-566

LEGLEYE S, BECK F, SPILKA S, LE NÉZET O. Drogues à l'adolescence en 2005. Niveaux, contextes d'usage et évolutions à 17 ans en France – Résultats de la cinquième enquête nationale Escapad. OFDT, Saint-Denis, 2007 : 77p

LEGLEYE S, SPILKA S, LE NÉZET O, LAFFITEAU C. Les drogues à 17 ans - Résultats de l'enquête ESCAPAD 2008. *Tendances* 2009, **66** : 6p

NGOUNDO-MBONGUE T, NIEZBORALA M, SULEM P, BRIAND-VINCENS D, BANCAREL Y, et coll. Psychoactive drug consumption: performance-enhancing behaviour and pharmacodependence in workers. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005, **14** : 81-89

NIEZBORALA M, LAPEYRE-MESTRE M, NGOUNDO-MBONGUE T, BRIAND-VINCENS D, BANCAREL Y, MONTASTRUC J-L. Conduite dopante en milieu professionnel : étude auprès de 2 106 travailleurs de la région toulousaine. Communication orale au Journées nationales de médecine et de santé au travail. Lyon, 31 mai 2006

OLIÉ JP. The good usage of antidepressants. *Encephale* 1996, **22** (Spec No 7) : 1-2

PATERNITI S, BISSERBE JC, ALPÉROVITCH A. Psychotropic drugs, anxiety and depression in the elderly population. The EVA study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998, **46** : 253-262

SPILKA S, LE NÉZET O, TOVAR ML. Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête Escapad 2011. OFDT, Tendances 2012, n° 79 : 4 p

WIDLÖCHER D, FACY F, CASADEBAIG F, THURIN JM. Consommation de psychotropes et morbidité en population générale : indicateur de santé mentale. Analyse seconde des données de l'enquête INSEE-CREDES sur la santé et les soins médicaux 1991-1992. Convention MIRE/Inserm, Rapport final, Tome 1, 1997, 128 p

3
Consommation et mésusages chez les usagers de drogues

Afin de les différencier de la population générale, on entend ici par usagers de drogues, l'ensemble des personnes consommant (au-delà de l'expérimentation) des substances psychotropes illicites, à l'exception des usagers non problématiques de cannabis.

Les usagers de drogues sont également consommateurs de médicaments psychotropes. Cette consommation peut s'effectuer dans différents contextes. Elle peut s'inscrire dans une prise en charge thérapeutique et être conforme à une prescription, ou bien non conforme à cette prescription et on qualifiera cette consommation de mésusage. De même, la consommation peut s'effectuer en dehors de toute prescription et on la qualifiera également de mésusage. La voie d'obtention des médicaments est un autre aspect de la question. Si le médicament est obtenu en dehors d'une prescription, on parlera de détournement et de médicament détourné.

Les prévalences de consommation déclarée de médicaments psychotropes chez les usagers de drogues sont plus importantes que dans l'ensemble de la population française. Elles sont associées à des niveaux élevés de mésusage (OFDT, 2005 ; Cadet-Taïrou et coll., 2008 ; Afssaps et CEIP, 2010a). Ces observations sont corroborées par les délivrances de médicaments psychotropes aux personnes recevant un traitement de substitution aux opiacés, évaluées sur les bases de données de l'Assurance maladie (Afssaps et CEIP, 2010a, b et c ; 2004 ; Bello et coll., 2004 ; Cadet-Taïrou et Cholley, 2004 ; Opeps, 2006 ; Canarelli, 2011). En outre, un lien statistique entre mésusage (usage « hors cadre médical[27] ») de médicaments psychotropes et consommation – souvent polyconsommation – de substances illicites a été mis en évidence dans plusieurs études au plan international, en population générale, chez les adolescents ou chez les personnes en difficulté avec l'alcool (Kurz et coll., 2005 ; Boyd et coll., 2006 ; McCabe et coll., 2006 ; Lankenau et coll., 2007 ; Matzgzer et Weisner, 2007 ; Steinmiller et Geenwald, 2007 ; Hernandez et Nelson, 2010 ; Fleary et coll., 2011). Ainsi Boyd et collaborateurs rapportent que dans une population d'adolescents et de jeunes adultes, les

27. Traduction de « *non medical use* » dont on peut trouver une définition dans Nattala et coll. (2011) : « usage d'une autre manière que celle prescrite ou sans prescription ».

usagers de médicaments opiacés[28] hors prescription présentaient une probabilité huit fois plus élevée que les autres d'être également consommateurs de drogues illicites (Boyd et coll., 2006).

En France, les principaux médicaments psychotropes, hors médicaments de substitution aux opiacés[29] (MSO), susceptibles d'être utilisés en dehors d'une prescription sont d'une part des sédatifs, benzodiazépines et apparentés et d'autre part les médicaments opiacés (essentiellement les sulfates de morphine et, dans une moindre mesure, les dérivés codéinés). Parmi les benzodiazépines, le flunitrazépam (Rohypnol®) dont la prescription est actuellement très restreinte et, de façon moindre, le clonazépam (Rivotril®) se distinguent par l'attrait particulier que leurs propriétés pharmacologiques leur confèrent vis-à-vis des usagers de drogues (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003 ; Bello et coll., 2005). D'autres molécules sont utilisées dans des groupes plus restreints d'usagers ; c'est le cas du méthylphénidate (Ritaline®), du trihexyphénidyle (Artane®) (Bello et coll., 2002 ; Mete et coll., 2008) et, plus rarement, d'antipsychotiques tels que la cyamémazine (Tercian®). Les antidépresseurs ne font pas (ou exceptionnellement) l'objet de mésusage en France (Afssaps et CEIP, 2010a). En revanche, un usage récréatif d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine, d'antidépresseurs tricycliques ou d'inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO), est décrit en Australie, chez de jeunes consommateurs de substances *ecstasy-like*[30] (Copeland et coll., 2006) ainsi que chez des usagers de drogues injecteurs (Darke et Ross, 2000). Enfin, les barbituriques, dont la prescription est devenue marginale en France, ont pratiquement disparu du champ des médicaments consommés. Chacune de ces classes de médicaments possède ses spécificités quant à ses fonctions d'usage, ses modes d'approvisionnement et les problématiques rencontrées dans cette population. La kétamine (Kétalar®), anesthésique dont l'usage connaît actuellement une diffusion parmi de jeunes usagers en recherche d'expériences plus ou moins extrêmes, occupe une place en marge des substances précédentes, dans la mesure où elle n'est jamais obtenue par prescription[31] (Roddier, 2004 ; Afssaps et CEIP, 2010a ; Cadet-Taïrou et coll., 2010a).

---

28. De type Oxycodon
29. Les médicaments psychotropes non-MSO et les MSO ont été séparés car les MSO en tant que médicaments visant spécifiquement le traitement de la dépendance aux opiacés (et donc des usagers de drogues) diffèrent des autres psychotropes sur plusieurs plans : leurs conditions de prescription, la forte valeur symbolique qui s'attache aux MSO, à l'opposé de substances comme les benzodiazépines par exemple, mais également parce que, controversés lors de leur autorisation en France, ils ont fait l'objet de davantage d'études.
30. Ces antidépresseurs sont pris par les usagers dans le but de « protéger le cerveau des effets neurotoxiques de l'ecstasy », pour prolonger l'effet de l'ecstasy ou pour trouver le sommeil.
31. La majorité de la kétamine consommée en France est importée sous forme liquide ou directement sous forme de poudre en provenance d'Asie ou d'Europe de l'Est. Aucun élément ne permet actuellement de dire si elle est synthétisée par des laboratoires pharmaceutiques.

Consommation et mésusage : éléments préalables

Il faut d'emblée souligner les difficultés que pose l'exploration du champ de la consommation et du mésusage des médicaments psychotropes, en particulier quand ils sont pris par voie orale, chez les usagers de substances illégales et/ou de grandes quantités d'alcool. Le caractère problématique de ces dernières consommations apparaît souvent de manière plus évidente que celui des médicaments psychotropes et focalise l'attention (Matzgzer et Weisner, 2007). À l'exception de quelques substances aux propriétés particulières (flunitrazépam : Rohypnol® ; clonazépam : Rivotril®) ou des opiacés (morphine), les médicaments psychotropes génèrent très peu de discours qualitatifs, tant de la part des usagers, que des prescripteurs ou des intervenants du champ (Cadet-Taïrou et coll., 2010a ; Fournier et Escots, 2010 ; Suderie, 2011). La responsabilité collective qui prévaut à leur consommation (usager, prescripteur, pharmacien), le statut légal de ces substances médicamenteuses – dont les plus courantes, les benzodiazépines, largement répandues dans la population générale – ainsi que leur fonction thérapeutique contribuent à banaliser et à légitimer leur prescription et leur consommation, dans une population souffrant fréquemment de symptômes psychiatriques et parfois dans l'incapacité de différencier la recherche d'une « défonce » de celle d'un soulagement (Cadet-Taïrou et coll., 2010a ; Suderie, 2011). La consommation des médicaments non substitutifs par les usagers de drogues se caractérise par une continuité entre usage et mésusage chez un même individu dont la santé psychique et la « carrière » d'usager de drogues – puis éventuellement la « carrière » de patient – connaîtront de nombreuses oscillations. En outre, le mésusage comporte de nombreuses dimensions possibles, associées ou non, présentes de manière transitoire ou durable, et pouvant fréquemment co-exister avec une intentionnalité thérapeutique. De ce fait, il apparaît à l'heure actuelle difficile de mesurer et de rendre compte des mésusages de manière synthétique, d'autant que les dimensions mesurées dans les enquêtes ne sont pas toujours clairement définies ou les enquêtes ne mesurent qu'une dimension, assimilée alors au mésusage (Barrett et coll., 2008).

Dimensions du mésusage

Le mésusage des médicaments psychotropes par les usagers de drogues, y compris celui des médicaments substitutifs aux opiacés, recouvre différentes dimensions (Costes et coll., 2004 ; Escots et Fahet, 2004 ; Cadet-Taïrou et coll., 2008). On peut considérer tout d'abord le mode d'obtention du médicament.

Le détournement est perçu sous deux angles :

• le mode d'acquisition du médicament : en marge du cadre classique de prescription, le recours partiel ou systématique au marché parallèle est l'un des modes d'accès aux médicaments les plus utilisés. Ce marché est lui-même alimenté par la revente de médicaments issus de la prescription, plus rarement

par le vol (Afssaps et CEIP, 2010b). Les quantités reçues peuvent être également majorées en multipliant les prescripteurs (polyprescriptions) dans le but d'obtenir plusieurs ordonnances couvrant la même période thérapeutique (Pradel et coll., 2003). Enfin, le vol d'ordonnances ou le vol directement de médicaments peuvent être parfois utilisés. L'acquisition des médicaments par Internet apparaît peu répandue parmi les usagers de drogues visibles dans les dispositifs de réduction des risques (Cadet-Taïrou et coll., 2010a) ;

• la destination du médicament après délivrance en pharmacie : le médicament peut être consommé par l'usager à qui il a été prescrit ; il peut aussi être revendu en partie ou en totalité, ou encore échangé.

Le mésusage peut concerner :

• l'intentionnalité de l'usage : l'usage peut être à visée non thérapeutique (recherche de « défonce », gestion du manque du médicament lui-même ou d'une autre substance, modulation des effets d'autres produits, ou source de revenus quand le médicament est revendu). Par ailleurs, des usages à visée thérapeutique (pour soulager l'angoisse, diminuer ses prises de produits...) peuvent être mis en œuvre sans l'encadrement d'un professionnel de soins ;

• la manière dont le médicament est consommé : le mésusage peut se situer dans l'absorption de doses supérieures à celles prescrites ou au contraire dans la prise de doses inférieures (économie du produit en vue de l'échange ou de la revente ou encore de la prise d'une dose ultérieure plus forte pour obtenir un effet majoré). Il peut également concerner une modification du rythme des prises ou encore l'association volontaire avec d'autres psychotropes (en particulier l'alcool en grande quantité) ;

• la voie d'administration : le médicament, s'il n'est pas ingéré par voie orale, peut être injecté, sniffé ou fumé.

Enfin, la présence de substances médicamenteuses (pas nécessairement psychotropes) comme produit de coupage est un phénomène habituel qui peut apporter une dangerosité supplémentaire, en particulier lorsque le produit est injecté. L'ajout d'alprazolam à la poudre d'héroïne est régulièrement à l'origine de surdoses en France depuis deux ou trois ans[32] (Lahaie, 2011).

Fonctions d'usage et molécules

Les objectifs recherchés dépendent des phases du parcours d'un consommateur, du groupe d'usagers[33] auquel on peut le rattacher, des contextes de consommation qui peuvent se succéder chez un usager au cours d'une même période et, bien sûr, des familles de substances. Les usagers expérimentés savent alors moduler les doses et les associations pour obtenir les effets désirés.

32. L'ajout de diazépam (Valium®) a également été retrouvé.

33. Usagers socialement insérés fréquentant le milieu du *clubbing*, jeunes en errance, héroïnomanes des années 1980 vieillissant sous traitement de substitution...

Schématiquement, les prises s'insèrent dans quatre cadres fonctionnels principaux (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003 ; Bello et coll., 2004 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010a ; Rigg et Ibanez, 2010 ; Nattala et coll., 2011) :

• le soin, qu'il s'agisse du traitement (voire de l'automédication) de l'addiction (surtout benzodiazépines et opiacés), des troubles psychiatriques (benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs...) notamment de l'angoisse, de l'insomnie ou de la lutte contre des symptômes douloureux (morphine) (Rigg et Ibanez, 2010 ; Nattala et coll., 2011). Ainsi en 2006, 40 % des 291 usagers de benzodiazépines au cours du mois précédent, interrogés en structure de réduction des risques dans le cadre de l'étude multicentrique Prelud, déclaraient avoir pris des benzodiazépines dans un but uniquement thérapeutique. Ils ne sont que 18 % d'usagers avec ce but pour les sulfates de morphine (N=159) (Cadet-Taïrou et coll., 2008). Dans la sphère festive, les benzodiazépines peuvent aussi être utilisées, hors du contexte de la fête, pour « compenser » les différents troubles psychiques que peuvent engendrer la fatigue liée au rythme festif et, le cas échéant, la prise de stimulants (Fournier et Escots, 2010) ;

• la « défonce » comme expérience : il peut s'agir d'une simple recherche de modification de l'état de conscience, le plus souvent en associant les substances médicamenteuses à des produits licites ou illicites (potentialisation des effets de l'alcool, des opiacés ou encore du cannabis par les benzodiazépines, stimulation par le méthylphénidate (Ritaline®), hallucinations liées à la prise de fortes doses de trihexyphénidyle (Artane®) ou à son association avec l'alcool...). Cette « défonce » peut prendre un caractère récréatif ou même s'intégrer à une démarche d'expérimentation s'agissant, par exemple, de la kétamine. La prise de cette dernière se traduit, en effet, par un état d'ébriété particulier[34], marqué par une manière particulière de se mouvoir, par gestes saccadés[35], lorsqu'elle est prise à faibles doses. Elle se traduit par des effets hallucinatoires de type psychodysleptique ou des effets beaucoup plus radicaux de dissociation[36], lorsqu'elle est prise à fortes doses, au regard de la tolérance de l'usager (Reynaud-Maurupt et Akoka, 2004 ; Dwyer, 2007 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010a ; Rigg et Ibanez, 2010) ;

• la « défonce » comme adaptation au mode de vie : la prise de médicaments psychotropes peut également constituer un mode de mise en retrait par rapport à une réalité jugée trop dure (fuite) ou encore de gestion de l'ennui et de la solitude (perte de la notion du temps), en particulier chez des populations extrêmement précaires, très désinsérées et souvent sans domicile fixe (recourant en particulier au flunitrazépam (Rohypnol®) et/ou au clonazépam

34. Impression de « marcher dans du coton ou avec des bottes de sept lieues »
35. Fréquemment appelée « *egyptian dancing* »
36. La dissociation constitue l'un des volets d'un syndrome psychotique et traduit une rupture de l'unité psychique. Ainsi, à partir d'une certaine dose, qui va dépendre de l'usager, la prise de kétamine peut se traduire par des expériences de décorporation (sentiment d'être en dehors de son propre corps), ou encore d'immobilité ayant l'apparence d'un coma, mais sans perte de conscience.

(Rivotril®)). Lorsque ces deux substances sont prises à fortes doses, c'est au contraire une levée d'inhibition qui est recherchée et un sentiment d'invulnérabilité (dit « effet Rambo »). Ceci permet d'affronter l'univers de la rue, d'être capable d'agir comme le sujet ne pourrait le faire normalement (mendier, voler, se prostituer...). Cet état peut être également recherché au travers de la consommation de trihexyphénidyle (Artane®) à faibles doses, mais également avec toutes les benzodiazépines (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003 ; Bello et coll., 2004) ou de la BHD (Escots et Fahet, 2004) ;

- la gestion des effets secondaires induits par d'autres produits : les benzodiazépines et les opiacés sont utilisés, notamment en contexte festif, pour adoucir la symptomatologie parfois très pénible qui accompagne la chute d'effets des stimulants (Copeland et coll., 2006 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010a). Ils peuvent également être pris massivement pour soulager des états de manque (notamment lors d'un manque d'argent pour acheter d'autres substances) ou pour accompagner un (auto)sevrage (Cadet-Taïrou et coll., 2010a ; Rigg et Ibanez, 2010).

En outre, la survenue d'une dépendance au médicament lui-même peut évidemment constituer la source de l'abus. Enfin, les médicaments peuvent constituer une source de revenus lorsqu'ils sont détournés vers le marché parallèle.

Un travail quantitatif mené en Floride auprès de trois groupes d'usagers de drogues (« usagers actifs[37] de rue », usagers en traitement de maintenance à la méthadone et usagers en centres de soins résidentiels) a identifié deux motivations d'usage supplémentaires et mineures : « la gestion de la pression sociale[38] » et « l'amélioration des fonctions sexuelles[39] » (Rigg et Ibanez, 2010). Ce travail propose en outre une hiérarchisation de ces motifs d'usage. Il apparaît que les motivations prédominantes pour les usagers de rue et les usagers en centres résidentiels sont, dans l'ordre, « se défoncer » (respectivement 74,6 % et 79,6 %), dormir (respectivement 71,2 % et 70,8 %) et enfin « modérer l'usage des autres drogues » pour les usagers de drogues de rue (65,1 %) et lutter contre l'anxiété et le stress pour les usagers en centres résidentiels (66,4 %). Les patients suivis par un centre « Méthadone » évoquent en premier lieu l'anxiété et le stress (81,0 %), puis « la défonce » (74,8 %) et enfin « les douleurs » (66,4 %).

37. Le terme « actif » signifie que l'usager continue à prendre des psychotropes illicites ou à détourner des médicaments psychotropes de leurs objectifs thérapeutiques, par opposition aux patients abstinents (sous traitement de substitution ou autre traitement psychotrope non détourné, ou sevrés).
38. Item proposé dans l'approche quantitative mais non présent dans l'enquête qualitative
39. Motif issu de l'analyse de l'item « autre » dans l'approche quantitative, non retrouvé dans l'approche qualitative.

Sources d'information

Différentes institutions, chacune avec sa propre démarche, apportent des données dans le champ de l'usage de médicaments psychotropes chez les usagers de drogues. L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et le réseau des CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) qui ont la charge de la surveillance et du contrôle des substances psychotropes, utilisent des indicateurs qui informent sur les substances et peu sur les usagers. À l'inverse, l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) se focalise en premier lieu sur les comportements de divers groupes d'usagers et sur la place prise par les différentes substances dans l'éventail des consommations. D'un côté, une plus grande précision sur la dénomination des médicaments consommés tend vraisemblablement à accroître l'exhaustivité des déclarations de leur consommation et permet de les différencier plus finement dans un objectif de surveillance. De l'autre, l'étude de substances médicamenteuses telles que les benzodiazépines, largement consommées, passent au second plan, par rapport à des usages de drogues illicites qui apparaissent comme plus problématiques par leurs conséquences visibles[40] (Catalano et coll., 2010). Les deux types d'approches sont donc complémentaires.

Cependant, l'absence d'un vocabulaire qui fasse consensus en France, voire au plan international, limite les comparaisons entre études, et donc les comparaisons entre groupes d'usagers, seules capables d'apporter une compréhension fine des phénomènes réels. Des tentatives ont été faites pour proposer une formalisation en France (OFDT, 2005 ; Cadet-Taïrou et coll., 2008 ; Micaleff-Roll et Lapeyre-Mestre, 2009) ou ailleurs (Barrett et coll., 2008 ; Hernandez et Nelson, 2010) sans qu'aucune approche ne soit communément adoptée aujourd'hui.

Les sources de données quantitatives vont donc varier, non seulement selon que l'on s'intéresse au produit ou à l'usager (potentiel d'abus d'une substance ou comportement d'un usager), selon le comportement que l'on cherche à mesurer et qui n'est pas toujours clairement défini (usage, mésusage, abus, dépendance, détournement...) (Palle et Vaissade, 2007), selon les indicateurs choisis pour la mesure (injection, achat sur le marché parallèle, doses moyennes supérieures à un certain seuil...), selon la source d'information (déclaration de l'usager, déclaration d'un tiers, analyse biologique, données de remboursements...) mais également selon les substances concernées et la précision de leur identification (par exemple, benzodiazépines, anxiolytiques ou une spécialité particulière) (Barrett et coll., 2008).

---

40. On peut faire référence à l'injection, peu utilisée pour les benzodiazépines au contraire des opiacés licites ou illicites, au rôle prépondérant des drogues illicites, notamment de l'héroïne dans les surdoses (Afssaps et CEIP, 2010d), au fait que les drogues illicites sont en règle générale plus chères que les médicaments (Cadet-Taïrou et coll., 2010a) et donc plus fragilisantes sur le plan social...

La population couverte par une étude est également un point à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. En effet, la population des usagers de drogues est loin d'être homogène. Les caractéristiques moyennes des usagers de drogues seront différentes si l'enquête est menée parmi les usagers en contact avec le système de soins spécialisé fréquenté plutôt par des usagers de drogues insérés ou dans une démarche d'insertion à travers un processus thérapeutique, ou si on interroge des personnes en contact avec le dispositif de réduction des risques[41], parmi lesquelles beaucoup se situent dans une phase « très active » de leur parcours d'usagers de drogues, une part importante connaissant des conditions de vie extrêmement précaires[42]. Les études menées à partir des médecins généralistes offrent également un accès à une population probablement encore différente. Il est donc indispensable d'examiner les données de ces différentes sources de recrutement dans leur complémentarité.

Le cadre et le mode du recueil vont également faire varier le niveau de déclarations des consommations et des mésusages et, par là, les prévalences mesurées. Les usagers déclarent moins volontiers certains comportements (injection du traitement, vente d'une partie du traitement, poursuite des consommations...) dans un cadre de soins, surtout s'ils sont directement interrogés par un médecin plutôt que dans un cadre de réduction des risques (Caarud par exemple), ou mieux, hors de tout cadre institutionnel (usagers rencontrés dans la rue ou en squat par l'intermédiaire des équipes mobiles des Caarud par exemple). De même, les études menées par des enquêteurs, s'ils sont bien formés, devraient améliorer les déclarations de mésusage ; cependant, elles sont coûteuses et rares. L'interrogation systématique de l'usager sur sa consommation pendant une période déterminée, plutôt que la déclaration spontanée d'un certain nombre de substances, permet également de limiter les non-déclarations d'usage et de mésusage.

Au final, en s'appuyant sur des logiques différentes (même si elles sont complémentaires), des indicateurs différents, des modes de recueil différents, appliqués à des populations différentes, le système d'information français sur l'usage et les mésusages des médicaments psychotropes chez les usagers de drogues produit des données qui peinent à décrire de manière précise ces phénomènes.

Ce dispositif d'information quantitative est complété par des données qualitatives qui visent surtout les substances posant des problèmes particuliers (flunitrazépam, kétamine, BHD, par exemple) (Bello et coll., 2002 ; Cadet-Taïrou

41. On parle ici des Caarud : Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues.

42. Ces populations connaissent évidemment des intersections. Par exemple, 44 % des usagers interrogés dans les Caarud en 2008 ont été reçus au moins une fois au cours des 12 mois précédents dans un ou plusieurs Csapa ; parmi eux, environ la moitié s'y est rendue régulièrement (Cadet-Taïrou et Coquelin, 2010). En revanche, on estime que les usagers des Caarud ne constituent environ que la moitié de la file active des Csapa (estimation OFDT, non publiée).

et coll., 2010a ; Costes, 2010). Elles sont principalement issues du dispositif Trend[43] de l'OFDT ou d'études particulières menées dans le cadre du réseau support de ce dispositif (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003 ; Reynaud-Maurupt et Akoka, 2004). Par ailleurs, le dispositif de veille constitué par le réseau national des CEIP recueille des notifications de cas d'abus ou de dépendance dont certaines peuvent concerner des usagers de drogues illicites (Micallef-Roll et coll., 2009).

Prévalences d'usage et évolutions

Différentes enquêtes (ENa-Caarud, Prelud, Oppidum) (tableau 3.I) ont permis d'estimer les prévalences d'usage.

Tableau 3.I : Différentes études chez les usagers de drogues

Étude ENa-Caarud 2008 (OFDT)	Recueil exhaustif une semaine donnée. Chaque usager est interrogé par un intervenant du Caarud (N=3 132)
Prelud 2006 (OFDT)	Étude multisite se déroulant dans certains Caarud répartis sur 9 villes françaises. Usagers interrogés par des intervenants ou des enquêteurs expérimentés par rapport à leurs usages de drogues (N=1 017)
Oppidum 2009 (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) (Afssaps et réseau des CEIP)	Enquête pharmaco-épidémiologique nationale transversale menée annuellement pendant une période d'une semaine dans des structures (hospitalières ou ambulatoires) prenant en charge des patients présentant un abus, une pharmacodépendance de substances psychoactives ou encore recevant un MSO (en 2009, N=4 774)

Parmi les usagers actifs rencontrés dans les Caarud en 2008 (étude ENa-Caarud), 28 % déclarent avoir consommé des benzodiazépines au cours du mois précédent, quotidiennement pour plus de la moitié d'entre eux (57 %) (Cadet-Taïrou et coll., 2010b) (tableau 3.II). L'étude Prelud, avec une méthodologie différente, retrouvait des niveaux de consommation plus élevés en 2003 (48 %) et en 2006 (30 %) (Cadet-Taïrou et coll., 2008) de même que l'étude InVS-ANRS Coquelicot qui s'est déroulée en 2004 (40 %) (Jauffret-Roustide et coll., 2006). Dans l'enquête Oppidum effectuée dans la population d'usagers de drogues suivis médicalement, la prévalence d'usage des benzodiazépines au cours des 7 derniers jours est égale à 20,6 % dans les structures de soins spécialisées (Afssaps et CEIP, 2010a) et à 27,7 % parmi ceux qui sont suivis en médecine générale en 2009. Ces données apparaissent

43. Dispositif de veille sur les tendances et les phénomènes émergents dans le champ des drogues. Il s'appuie sur un réseau de sept sites qui recueillent, analysent et synthétisent sur un rythme annuel des informations principalement qualitatives, recueillies par des outils communs et notamment l'observation ethnographique.

relativement proches[44] des prévalences moyennes de benzodiazépines retrouvées par une étude menée dans des centres de soins de six villes européennes (Athènes, Stockholm, Essen, Londres, Pasua, Zurich) : 27 % de consommation régulière ou modérée (au moins 5 jours dans un mois) (Reissner et coll., 2011).

Tableau 3.II : Prévalences d'usage au cours du dernier mois des substances les plus consommées par les usagers des Caarud, 2008 (source : ENa-Caarud 2008, OFDT)

	Usagers récents (mois précédent) (%)	Part des usagers quotidiens parmi les usagers récents (%)
Cannabis	71,6	53,5
Alcool	62,7	48,7
BHD	**40,3**	**74,2**
Héroïne	29,3	20,0
Méthadone	**26,3**	**68,7**
Sulfates de morphine	**14,8**	**38,6**
Cocaïne poudre/*free base*	36,3	9,5
Crack	16,6	25,1
Amphétamine	14,1	3,4
Ecstasy	10,6	0,6
Benzodiazépines	**27,9**	**56,9**
Plantes et champignons hallucinogènes	8,6	3,9
LSD	10,8	3,3
Kétamine	**7,4**	**4,7**

Parmi les différentes benzodiazépines, le niveau de consommation du flunitrazépam (Rohypnol®) n'a cessé de décroître en France depuis les mesures de limitation de sa prescription prises par l'Afssaps en 2001 (figure 3.1). Seuls 8 % des usagers des Caarud en avaient consommé récemment (prévalence au cours du mois écoulé) en 2006 (*versus* 21 % en 2001) et environ 0,8 % des patients vus en centres de soins spécialisés en 2008 (prévalence au cours de la semaine écoulée) (*versus* 8 % en 2001) (Afssaps et CEIP, 2002 ; Bello et coll., 2003 ; Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003 ; Afssaps et CEIP, 2010a ; Cadet-Taïrou et coll., 2010b). Cette molécule reste essentiellement utilisée par des usagers dans la région PACA et dans la capitale. Parallèlement, la consommation de clonazépam (Rivotril®) a légèrement augmenté (Afssaps et CEIP, 2010a ; Frauger et coll., 2011a), remplaçant partiellement le Rohypnol® du fait de fonctions d'usage proches (Bello et coll., 2005). Actuellement,

44. Bien qu'elles ne soient pas tout à fait comparables et qu'elles cachent en fait des disparités selon les villes.

l'usage de benzodiazépines se répartit de manière plus homogène sur un ensemble de molécules, le diazépam (Valium®) et l'oxazépam (Séresta®) connaissant une croissance régulière de leur prescription chez les usagers de drogues (figure 3.1).

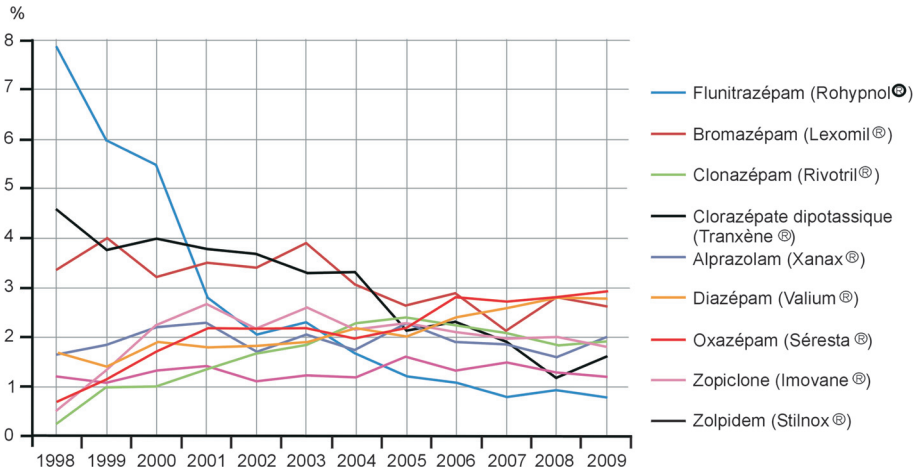


Figure 3.1 : Évolution de la part des différentes benzodiazépines dans la consommation médicamenteuse (7 derniers jours) des patients fréquentant les Csapa, 1998 à 2009 (Source : Oppidum, CEIP/Afssaps)

Csapa : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

Dans le champ des opiacés hors MSO « officiels », les sulfates de morphine restent les plus consommés : 14,8 % des usagers vus dans les Caarud une semaine donnée en 2008, déclarent en avoir pris récemment (Cadet-Taïrou et coll., 2010b) (tableau 3.II). Là encore, il existe un tropisme géographique : Paris « bénéficie » d'un marché parallèle « suffisamment fourni » où peuvent éventuellement s'approvisionner des usagers de province (Cadet-Taïrou et coll., 2010a ; Canarelli et Coquelin, 2010). Est également concerné le pourtour méditerranéen, de Montpellier à Nice et pour une moindre mesure l'agglomération de Rennes, de même que certains départements plus centraux où, à défaut d'être nombreux, les usagers de morphine représentent entre 40 % et 50 % des usagers de drogues fréquentant les Caarud (ENa-Caarud). L'utilisation par les usagers de drogues des autres morphiniques majeurs tels que l'oxycodone (OxyContin®) n'a pas fait l'objet de données publiées en France. Les médicaments codéinés accessibles sans ordonnance ont vu leur consommation chuter chez les usagers de drogues avec la diffusion des traitements de substitution à partir de la seconde moitié des années 1990. À titre d'exemple, en 1992, le Néocodion® représentait 8 % des substances consommées par les usagers de drogues rencontrés dans le système de soins spécialisé et 0,4 % en 2002 (Armand et coll., 2004). En 2010, 5,4 % des usagers des

Caarud signalaient l'usage récent[45] d'un dérivé codéiné (Cadet-Taïrou et coll., à paraître)[46].

Le trihexyphénidyle ou Artane® est peu consommé en France métropolitaine : 2,8 % des usagers interrogés en 2006 dans l'étude Prelud en avaient consommé récemment. Sa consommation, essentiellement en région marseillaise et, dans une moindre mesure, parisienne, est le fait d'usagers extrêmement désocialisés, souvent porteurs de comorbidités psychiatriques (Bello et coll., 2002 ; Frauger et coll., 2003 ; Mete et coll., 2008 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010b). En revanche, son (més)usage constitue une préoccupation importante à l'Île de La Réunion où il est consommé par des hommes jeunes, souvent polyconsommateurs, et serait le médicament le plus détourné (Mete et coll., 2008)[47].

Les usages de stimulants, autres que la cocaïne, sont restés longtemps cantonnés au milieu festif techno, suffisamment approvisionné en MDMA (ecstasy) et en amphétamines illicites pour ne pas faire appel à des circuits d'approvisionnement médicamenteux. Au cours de la décennie 2000, sont apparus des groupes d'usagers, qui, transitant de la scène festive techno au monde d'usagers de drogues plus traditionnels (rencontrés en centres urbains, Caarud, Csapa) y ont partiellement diffusé l'usage de stimulants amphétaminiques (Suderie et coll., 2010). Si ceux-ci restent essentiellement des stimulants non médicamenteux, le méthylphénidate (Ritaline® le plus souvent), repéré dès 2004 par le dispositif Trend, a connu une rapide diffusion de son usage au cours des trois ou quatre dernières années parmi les usagers de drogues de la région Provence-Côte d'Azur (essentiellement Bouches du Rhône et Alpes Maritimes). L'usage régulier semble être l'apanage des groupes les plus précarisés, mais une grande majorité des usagers des Caarud locaux déclarent l'avoir testé (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). Ainsi, lors de la dernière étude ENa-Caarud, menée dans les Caarud fin 2010, sur les 30 citations spontanées concernant un usage de méthylphénidate[48] au cours du mois précédent, 15 étaient issues des Alpes Maritimes (sur 89 répondants dans ce département) et 13 des Bouches du Rhône (sur 80 répondants). Si en 2009, seulement trois usages de méthylphénidate étaient déclarés au cours de l'enquête Oppidum dans le dispositif de soins spécialisé, tous issus du département des Bouches du Rhône, cette donnée est annoncée en augmentation pour 2010 (Afssaps et CEIP, 2010a). Par ailleurs, un travail sur les bases de remboursement de

45. Dans le mois
46. Les données ENa-Caarud 2010 étant en cours d'analyse au moment de la rédaction de ce chapitre, elles sont uniquement utilisées pour pallier aux manques des données 2008.
47. Il ne semble pas exister de données quantitatives récentes publiées, mais des descriptions qualitatives et des « signes » tels que les saisies signalées par les douanes, des signalements spontanés (18 usagers de drogues sur 66 répondants à la Réunion dans l'étude ENa-Caarud 2010 ont signalé l'Artane® spontanément parmi leurs usages illicites ou détournés du dernier mois).
48. Ce médicament est absent de la liste de substances sur la consommation desquelles les usagers des Caarud sont systématiquement interrogés.

l'Assurance maladie des régions PACA et Corse entre 2005 et 2008 a permis de repérer 40 personnes (sur 3 574 ayant eu un remboursement de méthyphénidate) ayant clairement une activité de détournement[49] de ce médicament : beaucoup plus âgés en moyenne que les autres patients (35,4 ans *versus* 11,3 ans), ces personnes reçoivent presque toutes d'autres traitements psychotropes (benzodiazépines : 92,5 % ; antidépresseurs : 57,5 % ; antipsychotiques : 50,0 % ; traitement de substitution aux opiacés : 70,0 %). Elles reçoivent leur traitement sur une période de trois mois, de 12 médecins généralistes différents en moyenne, bénéficient de 41,9 dispensations en 9 mois *versus* 6,4 pour les jeunes usagers ; les doses quotidiennes moyennes reçues sont 10 fois supérieures à celles reçues par les « patients standards » (Frauger et coll., 2011b). Un usage récréatif marginal et occasionnel de cette molécule a aussi été repéré à Paris parmi des jeunes socialement insérés ; il semble que son entrée dans l'éventail des « drogues » utilisées par les polyusagers reste, à ce jour, concentrée en région PACA, mais la diffusion de son utilisation, hors indication officielle, comme réponse à l'addiction à la cocaïne, est susceptible d'entraîner une extension géographique de son usage détourné parmi les utilisateurs de drogues.

Les consommations déclarées de neuroleptiques au cours de la semaine précédente concernent 7,0 % des personnes rencontrées dans le système de soins spécialisé (Csapa) en 2009 et 7,3 % de celles incluses par les médecins généralistes dans l'enquête Opema 2009 (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire). Les plus prescrits sont la cyamémazine (Tercian®) qui devance d'assez loin l'olanzapine (Zyprexa®) dans ces deux cadres de soins.

À l'inverse, les antidépresseurs sont légèrement plus prescrits aux personnes en difficulté avec les substances psychotropes vues en médecine générale que dans les Csapa (respectivement 10,2 % et 7,2 %) (Afssaps et CEIP, 2010c). Les spécialités les plus prescrites aux usagers de drogues sont l'escitalopram (Séroplex®) et la venlafaxine (Effexor®) en milieu psychiatrique et la paroxétine (Déroxat®), la mitrazapine (Remeron®) et la venlafaxine en médecine générale.

Épidémiologie du mésusage et du détournement chez les usagers de drogues

Il apparaît que la part des usagers de drogues qui utilisent un médicament psychotrope de manière non-conforme à la prescription ou hors prescription n'est pas nécessairement proportionnelle au potentiel d'abus et de dépendance du médicament.

49. Il est peu probable que ces doses soient entièrement consommées par ces usagers ; une part d'entre elles alimente vraisemblablement le marché parallèle.

L'importance des phénomènes de mésusage et de détournement dépend également d'autres facteurs. Il s'agit en premier lieu de l'accessibilité aux substances (souvent fonction du contrôle exercé sur la prescription) mais également de facteurs culturels locaux, en particulier liés à l'historique du marché des drogues, ou des différentes populations d'usagers de drogues. Ainsi, la région PACA, par exemple, connaît depuis longtemps une plus forte consommation de médicaments détournés que les autres régions (Cadet-Taïrou et Cholley, 2004 ; Canarelli et Coquelin, 2010 ; Hoareau et Zurback, 2010). La consommation de sulfates de morphine majoritairement détournés chez les usagers de drogues, répond également à une distribution géographique très hétérogène et à des variations temporelles erratiques parfois liées à la participation au trafic de médecins prescripteurs (Bello et coll., 2003 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010a).

Potentiel d'abus, de mésusage et de détournement des principaux médicaments pris par les usagers de drogues

Pour connaître et suivre le potentiel d'abus et de dépendance des différentes substances médicamenteuses, outre l'ensemble des études précliniques et cliniques de phases I à III, l'Afssaps et le réseau des CEIP ont développé un ensemble d'études et, pour chacune d'elles, une série d'indicateurs (Micallef-Roll et coll., 2009). Parmi ces outils, l'étude Oppidum, menée auprès des sujets traités en Csapa, et l'étude Opema, conduite parmi les personnes vues par les médecins généralistes, permettent d'estimer, parmi les patients qui déclarent consommer un médicament, les parts de mésusage (relativement aux indicateurs choisis) ou les usagers en difficulté avec le traitement.

On constate que le potentiel d'abus, de mésusage ou de dépendance varie selon les molécules au sein d'une même famille thérapeutique (tableau 3.III). Ainsi, parmi les benzodiazépines, le flunitrazépam (Rohypnol®) et le clonazépam (Rivotril®) sont celles qui ont le plus grand potentiel d'abus, de mésusage et de dépendance chez les usagers de drogues consultant en centres spécialisés (Afssaps et CEIP, 2010a). Ce résultat est cohérent avec les fonctions particulières attribuées par les usagers de drogues à ces deux spécialités (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010b). L'alprazolam (Xanax®), en dépit de plusieurs signaux le concernant (occasionnellement utilisé comme produit de coupe de l'héroïne – mélange ayant à plusieurs reprises occasionné des surdoses – ou en injection volontaire par des usagers en accompagnement de l'héroïne), présente un potentiel de mésusage comparable à celui du bromazépam ou du diazépam, et bien en deçà de celui du flunitrazépam ou du clonazépam. Son usage est particulièrement répandu parmi les usagers de drogues aux États-Unis (Kurz et coll., 2005 ; Lankenau et coll., 2007) sans qu'un caractère propre à cette molécule ait été mis en évidence (Hernandez et Nelson, 2010), sa large prescription apparaissant comme l'hypothèse la plus plausible pour expliquer sa place parmi les substances médicamenteuses comsommées par les usagers de drogues.

Tableau 3.III : Indicateurs de mésusage et de détournement des principaux médicaments psychotropes consommés au cours de la semaine précédente par les usagers de drogues fréquentant les Csapa en 2009 (Source : Oppidum 2009, CEIP, Afssaps)

Nom de la molécule	Spécialité chef de file du produit	Nombre d'usagers concernés	Prévalence d'usage sur les 7 derniers jours (%)	Dose moyenne reçue >2 x dose max de l'AMM (%)	Souffrance à l'arrêt (%)	Abus/ dépendance (%)	Obtention illégale (%)	Prise concomitante d'alcool (%)	Consommation par voie intraveineuse signalée (%)
Opiacés									
Morphine	Skénan®, Moscontin®	63	1,3	NA	57	75	64	28	
Benzodiazépines et apparentés									
Oxazépam	Séresta®	178	3,7	5	49	61	17	41	0,0
Diazépam	Valium®	171	3,6	3	46	50	21	35	1,2
Bromazépam	Lexomil®	163	3,4	2	43	61	22	28	0,0
Alprazolam	Xanax®	120	2,5	1	44	51	19	25	0,0
Clonazépam	Rivotril®	116	2,4	8	53	77	34	41	2,6
Zopiclone	Imovane®	111	2,3	6	28	23	5	12	0,9
Clorazépate dipotassique	Tranxène®	96	2,0	4	39	43	17	22	1,1
Zolpidem	Stilnox®	75	1,6	12	37	45	8	15	1,4
Flunitrazépam	Rohypnol®	47	1,0	30	41	74	48	43	0,0
Anxiolytiques									
Hydroxyzine	Atarax®	86	1,8	0	8	13	0	8	
Méprobamate en association	Equanil®	45	0,9	5	29	37	4 (n=2)	21	
Neuroleptiques									
Cyamémazine	Tercian®	135	2,8	0	22	18	7	13	0,0
Antidépresseurs									
Olanzapine	Zyprexa®	79	1,7	0	21	11	0	17	0,0
Escitalopram	Seroplax®	65	1,4	0	15	5	2 (n=1)	13	0,0
Venlafaxine	Effexor®	61	1,3	0	32	22	0	16	0,0
Paroxétine	Deroxat®	46	1,0	0	16	4	0	13	0,0

Position du médicament par indicateur — 1er et 2e rangs — dernier rang

Parmi les autres benzodiazépines, aucune ne se distingue particulièrement, tant concernant les indicateurs de mésusage que dans les discours des usagers recueillis dans le cadre du dispositif Trend. L'hypothèse la plus couramment émise est qu'elles sont relativement équivalentes au regard des usagers et que l'usage de telle molécule plutôt que de telle autre est plutôt lié aux habitudes locales des prescripteurs. Une autre hypothèse est que la question n'a pas été véritablement approfondie dans le cadre d'études qualitatives.

Les sulfates de morphine tendent également à faire l'objet de mésusages, comme en témoignent aussi les données qualitatives recueillies par le dispositif Trend. Ces données confirment par ailleurs le faible potentiel de mésusage des antidépresseurs et des neuroleptiques.

Prévalences des mésusages et du détournement

Le dispositif d'information actuel en France, comme ailleurs, n'offre pas de mesure quantitative globale du mésusage des médicaments psychotropes chez les usagers de drogues. Les prévalences du mésusage sont explorées partiellement, dimension par dimension, à travers des batteries d'indicateurs qui diffèrent selon les objectifs propres à chaque étude.

Intentionnalité de l'usage

En 2003 et 2006, l'étude Prelud avait interrogé les sujets fréquentant les Caarud sur l'effet recherché à travers la consommation des substances médicamenteuses lors du mois précédent : effet « thérapeutique » (se soigner ou diminuer ses consommations), objectif « toxicomaniaque » (« défonce », gestion du manque ou de l'usage d'un autre produit) ou usage mixte lorsque les deux objectifs sont mêlés au cours de la même période (tableau 3.IV).

Les observations confirmaient les données qualitatives disponibles, à savoir que les benzodiazépines (en dépit du rôle particulier joué par le flunitrazépam), tout comme la codéine, étaient autant utilisées, du point de vue de l'usager, dans un objectif thérapeutique que comme une « drogue ». À l'inverse, les sulfates de morphine ou le trihexyphénidyle (Artane®) sont essentiellement utilisés comme des drogues.

La question de l'intentionnalité de l'usage n'est jamais posée sous cette forme au sujet de la kétamine, toujours consommée dans le cadre d'un détournement (hors du contexte de l'anesthésie). La prévalence d'usage à finalité de « défonce » est alors égale à la prévalence d'usage.

Tableau 3.IV : Parts de mésusage des benzodiazépines, de la morphine, de la codéine et du trihexyphénidyle (Artane®) parmi les usagers des Caarud (France métropolitaine 2006, 2008)

	Intentionnalité de l'usage[a]			Mode d'acquisition[a]			Voie d'absorption[b]			
	Théra-peutique (%)	Mixte (%)	« Toxico-maniaque » (%)	Prescrip-tion (%)	Mixte (%)	Marché parallèle (%)	Orale (%)	Injection (%)	Snif (%)	Fumée (%)
Benzodiazépines	45	15	40	52	15	32	93,5	7,3	2,1	1,3
Dont Rohypnol	27	19	54	62	16	22	94	6,2	2,5	1,9
Morphine (sulfates)	18	24	58	22	11	67	9,6	87,3	8,0	0,5
Codéine	43	11	46	32	11	-	93	6	2,0	0,8
Artane® (métropole)	2/27	3/27	22/27	8/29	3/29	18/29	27/29	2/29	0	0

[a] Données Prelud 2006 (Benzodiazépines : n=303 ; Rohypnol® : n=81 ; morphine : n=159 ; codéine : n=46 ; Artane® : n=29) ; [b] Données ENa-Caarud 2008 (Benzodiazépines : n=840 ; Morphine : n=463) sauf codéine (données ENa-Caarud 2010 ; n=135) et Artane® (Prelud 2006)

De même, si l'on ne dispose pas encore de données quantitatives pour le méthylphénidate (Ritaline®), les quelques données qualitatives disponibles permettent de supposer que son usage est quasi-exclusivement « toxicomaniaque » (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). Aux États-Unis, le méthylphénidate est notamment « mésusé » par de jeunes *travellers* par ailleurs injecteurs de kétamine (Lankenau et coll., 2007).

Modes d'acquisition

Les médicaments sont largement reçus par prescription comme le montrent les enquêtes réalisées auprès des usagers. Les spécialités les plus mésusées et dont la prescription est la plus contrôlée affichent les taux d'obtention illégale partielle ou totale plus élevés que les autres : 64 % pour la morphine, 48 % pour le flunitrazépam (Rohypnol®) et 34 % pour le clonazépam (Rivotril®) en 2009 parmi les usagers des Csapa (tableau 3.III) (Afssaps et CEIP, 2010a). Ces taux peuvent être plus élevés chez les usagers actifs des Caarud : 78 % d'obtention illégale totale ou partielle de la morphine en 2006, par exemple (tableau 3.IV). Certaines spécialités telles que le méthylphénidate dont l'obtention est très encadrée[50], seraient notamment obtenues par prescription contrainte, par des usagers rendus très agressifs par le manque, ou par trafic d'ordonnances (Cadet-Taïrou et coll., 2010a ; Gandilhon et coll., 2010).

En miroir, les bases de délivrance des médicaments de l'Assurance Maladie permettent de repérer des pratiques de polyprescriptions (ou chevauchement d'ordonnances). Une étude menée en 2001 sur une zone incluant la région

50. Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie ou des centres de sommeil. Prescription sur ordonnance sécurisée et délivrance limitée à 28 jours.

PACA et la Corse, parmi un groupe de sujets ayant eu une délivrance de trihexyphénidyle (Artane®), permet à l'époque de repérer des usagers du produit considérés comme « déviants » à l'aide d'une analyse factorielle (2,1 % des 3 028 sujets). L'étude montre, à l'instar de celles menées ultérieurement sur les traitements de substitution, que le nombre moyen de délivrances à ces individus en 9 mois est plus élevé que celui des autres usagers (23,0 *versus* 7,7), de même que le nombre moyen de médecins prescripteurs (4,9 *versus* 1,5), celui de pharmaciens (5,0 *versus* 1,3) ainsi que la dose quotidienne moyenne (28 mg *versus* 7 mg) (Frauger et coll., 2003). Il faut noter que ces données n'informent pas sur l'usage qui est fait par la suite du médicament. L'assuré social peut en effet consommer les doses reçues (abus) ou les vendre (trafic) ou les deux. Le même travail a été mené sur le clonazépam avec des résultats similaires (Frauger et coll., 2006).

La kétamine, qui connaît actuellement une croissance de son usage (7,4 % des usagers des Caarud en ont consommé récemment en 2008), occupe une position à part. Elle est toujours détournée et obtenue hors prescription. Elle serait en grande majorité importée (Cadet-Taïrou, 2010a).

Voie d'absorption

Les benzodiazépines, la codéine et le trihexyphénidyle (Artane®) sont le plus souvent consommés par voie orale (tableau 3.IV). Des pratiques d'injection sont néanmoins décrites (notamment le diazépam en ampoule ou Valium®, et plus récemment l'alprazolam ou Xanax®), habituellement par voie intraveineuse mais parfois intra-musculaire (Mete et coll., 2008 ; Afssaps et CEIP, 2010a ; Cadet-Taïrou et coll., 2010a).

À l'inverse, les sulfates de morphine sont le plus souvent injectés (tableau 3.IV), au prix de problèmes sanitaires similaires à ceux engendrés par la buprénorphine (abcès, thromboses) (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). L'injection de la morphine est pratiquée y compris par ceux qui disent la prendre dans un objectif thérapeutique (79 %).

Recours aux soins et caractère problématique de l'usage

On constate en premier lieu que les médicaments psychotropes, hors MSO, ne constituent presque jamais les premiers produits ayant entraîné une dépendance parmi les usagers de drogues (Afssaps et CEIP, 2010a).

Par ailleurs, parmi les demandes de traitement auprès des centres spécialisés dans l'addiction (Csapa), peu sont motivées par un usage principal de médicaments (hors MSO) : 2,4 % pour les benzodiazépines et apparentés en 2008, 2,6 % pour les opiacés non MSO et 0,1 % pour les barbituriques selon les données du système d'information Recap (tableau 3.V) de l'OFDT (Bastianic et Palle, 2010).

Tableau 3.V : Enquêtes Recap et Opema

Recap (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge) (OFDT)	Système d'information théoriquement exhaustif : chaque année, une fiche Recap est remplie pour chaque patient consultant en Csapa. En pratique, on sépare pour l'analyse les populations vues dans le cadre d'un usage de drogues, celles vues dans le cadre d'un usage d'alcool isolé et celles vues dans le cadre d'une consultation « jeunes usagers de cannabis ».
Opema (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) (Afssaps et le réseau des CEIP)	Enquête pharmacoépidémiologique nationale transversale conduite annuellement auprès d'un réseau de médecins généralistes. Elle a pour objectif principal de recueillir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les consommations de produits et l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, qu'ils soient sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés ou usagers de substances illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique. En 2009, 628 patients ont ainsi été inclus dans cette étude.

Le recueil de données Recap, dont les modalités de mise en œuvre répondent aux spécifications de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) produit, en même temps que des prévalences d'usage des substances illicites, des prévalences de mésusage de médicaments. L'intérêt est limité par l'absence d'interrogation systématique des usagers sur les produits consommés et par l'absence de définition commune du terme « mésusage ». Ces prévalences restent faibles : 7,2 % pour les benzodiazépines et 0,9 % pour les autres hypnotiques et tranquillisants, 4,1 % pour les opiacés non substitutifs, 0,9 % pour les antidépresseurs et 0,3 % pour les barbituriques. À titre de comparaison, l'héroïne y est consommée par 46,2 % des patients, la BHD y est déclarée mésusée pour 10,2 % d'entre eux et la méthadone pour 3,9 % (Bastianic et Palle, 2010).

En revanche, l'enquête Opema 2009 (tableau 3.V) qui accède à des personnes en difficulté avec leurs usages de médicaments psychotropes par le biais des médecins généralistes, constate que pour 15 % des enquêtés le premier produit à l'origine d'une dépendance est un médicament : une benzodiazépine dans 8 % des cas, un opiacé non substitutif dans 3 % des cas, la buprénorphine haut dosage dans 2 % des cas et un médicament codéiné dans 1 % des cas (Afssaps et CEIP, 2010c). Il est possible que ces usagers ayant acquis une première et peut-être unique dépendance par les médicaments ne soient pas tous à proprement parler des « usagers de drogues » illicites (hors usages cannabis non problématiques)[51].

Dans l'enquête ENa-Caarud, il est demandé à chaque usager d'identifier, parmi les produits consommés au cours des 30 derniers jours, celui qu'il estime lui poser « le plus de problèmes ». Concernant l'ensemble des usagers des Caarud interrogés, le poids des médicaments non substitutifs reste modéré

51. Les données permettent de dire qu'environ 85 % des enquêtés le sont de façon certaine.

avec 9,3 % des usagers concernés en 2008 (6,1 % citent les sulfates de morphine, 3,0 % citent des benzodiazépines et 0,3 % un autre médicament psychotrope) (Cadet-Taïrou et coll., 2010b). Pour l'ensemble des consommateurs récents d'une substance, la morphine est la substance dont la consommation est la plus problématique pour 41,2 % de ses usagers, alors que cet indicateur ne dépasse pas 10 % s'agissant des benzodiazépines. À des fins de comparaison, le pourcentage atteint 53,6 % concernant la BHD mais seulement 13,1 % concernant la méthadone (Cadet-Taïrou et coll., 2010b).

En 2010, le méthylphénidate (Ritaline®), qui n'était pas identifié sur le questionnaire de l'enquête ENa-Caarud, a été cité spontanément comme produit le plus problématique par plus de la moitié des usagers l'ayant mentionné parmi les produits consommés au cours du mois précédent (Cadet-Taïrou et coll., 2010b ; Frauger et coll., 2011).

Intensité du mésusage

Les différentes dimensions identifiées du mésusage ne sont pas toutes présentes chez un même usager de drogues et peuvent s'articuler entre elles de différentes manières. Ces dimensions tendent cependant à se concentrer chez certains usagers, ceux qui acquièrent le médicament sur le marché parallèle étant significativement plus nombreux à injecter ce dernier ou à le prendre dans un objectif « toxicomaniaque ». Par exemple, en 2006, les données Prelud montrent que 75,9 % des usagers des Caarud qui prennent le sulfate de morphine « pour arrêter l'héroïne ou pour se soigner » l'injectent, alors qu'ils sont 90,8 % lorsqu'ils le prennent au moins partiellement « pour se défoncer » (Cadet-Taïrou et coll., 2008). De même, quand les benzodiazépines sont prises « pour se défoncer », elles sont acquises sur le marché parallèle totalement ou partiellement par 66,7 % des usagers. Quand l'objectif est uniquement thérapeutique, ils ne sont plus que 16,1 % à s'en procurer de cette manière.

Usagers de l'espace festif [52]

En France, d'après une enquête menée en milieu festif en 2004 ou 2005, les personnes (N=1 496) qui fréquentaient l'espace festif « techno » affirmaient consommer peu de médicaments psychotropes : 2,3 % du sous-groupe « alternatif »[53] (N=476, âge moyen 23,1 ans), le plus consommateur, signalaient avoir pris des benzodiazépines dans un cadre récréatif au cours du mois (14,6 % dans la vie) (Reynaud-Maurupt et coll., 2007). La morphine ou la codéine avaient été très rarement expérimentées. Cette situation pourrait

52. Il faut noter que les contours de ce que l'OFDT nomme « espace festif » ont considérablement évolué pendant la décennie 2000, dans le sens d'une extension associée à une dilution de son contenu contre-culturel. Concentré à la fin des années 1990 autour de fêtes alternatives (*free parties*, *rave* puis teknival), l'espace festif techno tend aujourd'hui à se superposer à l'espace festif généraliste (club, bars musicaux, festivals...) (Suderie et coll., 2010).

53. Usagers rencontrés dans les *free* et *rave parties*, les plus proches de la culture « techno » originelle.

avoir évolué depuis[54]. Elle apparaît tout à fait opposée à celle qui prévalait à la même époque (2005) en Floride chez des usagers d'ecstasy recrutés dans des nightclubs et au sein de campus collégiens. Ces jeunes usagers de drogues (au nombre de 143, avec un âge moyen de 23 ans), festifs et héritiers de la culture techno, auraient commencé à ajouter les médicaments détournés à la palette de leurs consommations vers la fin des années 1990, parallèlement à la croissance de ces usages dans la population générale (Kurz et coll., 2005). En effet, 82,5 % d'entre eux avaient déjà détourné un médicament psychotrope à des fins récréatives, qu'il s'agisse d'un sédatif pour les trois quarts d'entre eux, d'un opioïde pour la moitié et d'un stimulant pour un quart d'entre eux. Ils étaient 57,3 % à déclarer au moins un épisode d'usage récréatif d'alprazolam (Xanax®) au cours de l'année précédente (diazépam, 30,1 %). La prise d'un morphinique dans le même contexte concernait entre 9 % (pour la morphine) et 35,7 % (oxycodone autre que l'OxyContin®) selon les spécialités. Les écarts entre les deux études pré-citées sont plus faibles concernant la kétamine (qui provient rarement en France des circuits pharmaceutiques). En effet, 32,1 % de l'ensemble des personnes interrogées dans le milieu alternatif français l'avaient déjà expérimentée (Reynaud-Maurupt et coll., 2007) et 6,5 % des usagers en avaient pris au cours du dernier mois (*versus* 39,9 % d'expérimentateurs parmi les jeunes usagers d'ecstasy de Floride) (Kurz et coll., 2005).

Déterminants de l'usage et du mésusage, caractéristiques des usagers, facteurs de vulnérabilité

La littérature internationale, notamment nord-américaine, s'intéresse à l'usage dit « non médical » des médicaments psychotropes (obtenus normalement sur prescription - *prescription drug*). Rarement définie dans les articles qui s'y réfèrent, cette notion que l'on peut probablement interpréter comme un « usage en dehors d'une prescription directe à la personne pour le présent épisode », englobe visiblement automédication, mésusage et dépendance. Les études retrouvent, dans des proportions variables selon la population observée, des usagers qui pratiquent l'automédication (ceci en lien avec l'existence de pathologies douloureuses) et des usagers que l'on pourrait d'emblée qualifier d'usagers de drogues, récréatifs ou dépendants (Boyd et coll., 2006 ; Mete et coll., 2008 ; McCabe et coll., 2009 ; Wu et coll., 2010). D'autres études, essentiellement chez de jeunes usagers de stimulants ou d'hallucinogènes, interrogent directement l'usage récréatif (Kurz et coll., 2005 ; Copeland et coll., 2006).

54. Une étude multisites, dite « quanti-festif 2 », menée auprès des usagers de l'espace festif, est en cours en 2011 et 2012. Les premiers résultats devraient être disponibles au deuxième semestre 2012.

En France, les « mésuseurs » sont peu décrits au plan quantitatif. Les usagers de substances particulières ont été décrits qualitativement par des travaux ethnographiques qui mettent le plus souvent en avant d'une part des consommateurs caractérisés par un polyusage parfois qualifié de « lourd » (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003) avec, notamment, de fortes consommations d'alcool chez des sujets jeunes et non insérés socialement, et d'autre part des usagers marqués par une symptomatologie psychiatrique (schizophrénie, angoisse…) (Mete et coll., 2008).

Déterminants contextuels de l'usage : accessibilité des substances et facteurs culturels

À l'instar de l'usage des médicaments psychotropes en population générale ou même de la consommation des drogues illicites, qui connaissent des variations géographiques que la structure des populations (âge, sexe, déterminants sociaux) n'explique pas toujours, l'usage et le mésusage des médicaments psychotropes chez les usagers de drogues répondent en partie à des déterminants écologiques probablement multifactoriels. Par exemple, les données qualitatives et quantitatives disponibles sur le territoire français ont toujours montré la singularité de la région PACA, en particulier la zone marseillaise, où les médicaments psychotropes sont davantage consommés et détournés qu'ailleurs par les usagers de drogues. À titre d'exemple, la prévalence d'usage récent des benzodiazépines concerne 44,4 % des usagers de drogues des Caarud en région PACA *versus* 27,9 % pour la France entière (Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). Le département réunionnais connaît également une situation spécifique avec de forts détournements de trihexyphénidyle (Artane®) et de clonazépam (Rivotril®) notamment (Roddier, 2004 ; Mete et coll., 2008), en lien avec la proximité de Madagascar d'où sont importées illégalement ces spécialités. Au plan international, l'étude menée dans les centres de soins spécialisés de 6 villes européennes (Reissner et coll., 2011) établit que les prévalences d'usages réguliers ou modérés de benzodiazépines (au moins 5 jours dans le mois) connaissent une disparité importante et s'étagent d'environ 5 % à Pasua à plus de 40 % à Athènes.

La mise en perspective des variations de fréquences d'usage avec l'évolution des marchés illicites locaux montrent un lien entre l'usage et la disponibilité et l'accessibilité des produits, elles-mêmes reliées au nombre de médecins prescrivant les substances concernées et aux contrôles de l'Assurance maladie, comme cela peut être observé pour les sulfates de morphine ou le méthylphénidate (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). La disponibilité et l'accessibilité apparaissent ainsi des éléments essentiels de l'usage au plan collectif comme elle l'est au plan individuel (Steinmiller et Geenwald, 2007).

Des facteurs historiques et culturels peuvent également expliquer les disparités géographiques d'usage. Par exemple, la présence plus marquée du méthylphénidate en région PACA peut être mise en perspective avec les liens étroits

entre cette zone et les pays du Maghreb où il est davantage détourné qu'en France (Mete et coll., 2008).

Déterminants individuels de l'usage

L'usage de benzodiazépines parmi la population d'usagers actifs de drogues en France a pu être étudié à travers l'enquête ENa-Caarud 2008. Il apparaît très fortement lié à la polyconsommation (Cadet-Taïrou et coll., à paraître). En effet, la probabilité d'être usager de benzodiazépines est près de 5 fois plus élevée quand le nombre de produits consommés (alcool et cannabis compris) en un mois est supérieur à 5 (ORa=4,8)[55]. De manière générale, les prévalences d'usage s'avèrent plus élevées en présence de ce critère pour l'ensemble des produits (à l'exception du crack), et principalement pour les opiacés. La consommation de benzodiazépines est significativement liée au fait de recevoir un traitement de substitution prescrit (ORa=2). Elle est par ailleurs 2,8 fois plus élevée chez les sujets qui ont connu une hospitalisation dans l'année pour un problème psychiatrique[56] (autre qu'un sevrage). La prévalence d'usage augmente avec l'âge (ORa=1,8 pour les plus de 34 ans par rapport au moins de 25 ans). Le lien de l'usage (mésusage ou non) avec la précarité est plus complexe. Du fait d'une forte hétérogénéité entre certains sous-groupes d'usagers, c'est le fait d'appartenir au groupe, majoritaire, des usagers des Caarud connaissant un niveau de précarité intermédiaire[57] qui est spécifiquement lié à l'usage de benzodiazépines (ORa=1,5).

Les consommateurs de benzodiazépines se différencient également par un degré d'abus ou d'addiction qui semble plus « sévère » que celui des autres usagers : ils affichent une pratique d'injection dans la vie (80,7 % *versus* 37,6 %) et au cours du mois (53,4 % *versus* 37,2 %) très supérieure[58], notamment concernant la cocaïne (68,4 % *versus* 45,9 %[59]), et une prévalence de survenue déclarée d'une surdose non mortelle qui atteint 14 % chez les usagers de benzodiazépines (*versus* 5 % chez les non-usagers). La part des hospitalisations déclarées au cours de l'année est également plus élevée (49,3 % *versus* 32,8 %) chez les consommateurs récents de benzodiazépines que chez les autres usagers des Caarud. Dans l'ensemble, les usagers de benzodiazépines sont plus nombreux à fréquenter les centres de soins spécialisés,

55. ORa=*odds ratio* ajusté obtenu par la mise en œuvre d'une régression logistique multinomiale incluant les variables « classe d'âge », « sexe », « classe de précarité », « hospitalisation pour problème psychiatrique dans l'année », « traitement de substitution en cours », « nombre de substances consommées supérieur à 5 en incluant alcool et cannabis ».
56. L'hospitalisation déclarée dans l'année pour un problème psychiatrique autre qu'un sevrage est utilisée comme approximation faute de mieux, de l'existence d'une pathologie psychiatrique.
57. C'est-à-dire sans lien avec le monde de l'emploi, les ressources provenant aux trois-quarts de prestations sociales et le dernier quart de ressources non officielles (vol, prostitution, *deal*...) ou se disant sans ressource, tous couverts par l'Assurance maladie, avec ou sans CMU.
58. Alors même que l'injection récente (au cours du mois passé) diminue plutôt avec l'âge.
59. Par rapport aux usagers de ce produit.

donnée cohérente avec la fréquence des traitements de substitution et/ou la « sévérité » de la situation.

Une analyse plus approfondie[60] de ces données fait apparaître des sous-groupes d'usagers de benzodiazépines relativement différents : de « vieux substitués peu précaires » (40 % des usagers), des « usagers très précaires en majorité masculins » (32 % des usagers de drogues) et enfin des « jeunes fortement polyusagers » (27,6 %) (tableau 3.VI) (ENa-Caarud 2008, non publié).

Les « anciens héroïnomanes sous substitution » d'âge moyen égal à 38 ans appartiennent à la génération des héroïnomanes des années 1980. Ils se caractérisent par leur moindre niveau de précarité par rapport aux non-usagers de benzodiazépines, mais surtout par rapport aux autres groupes d'usagers de benzodiazépines, et par le fait qu'une très forte proportion d'entre eux est en traitement de substitution (81,6 %). Ces usagers semblent se conformer davantage que les autres groupes aux normes thérapeutiques des MSO (seuls 14 % d'entre eux disent consommer les médicaments de substitution hors du cadre d'un traitement médicalement suivi). Comme leurs prises de MSO, leurs prises de benzodiazépines sont le plus souvent quotidiennes, évoquant davantage le suivi d'un traitement plus qu'une consommation de type « défonce » dans laquelle les produits sont pris selon les opportunités et donc beaucoup plus irrégulièrement. Ces indicateurs pourraient suggérer un moindre détournement des benzodiazépines.

Les « usagers très précaires en majorité masculins » sont très légèrement plus jeunes, se différencient surtout des précédents par leur degré de précarité : un sur cinq est fortement précaire, 36 % ont été incarcérés au cours de l'année passée, un sur six se déclare sans papiers valides. Ils consomment peu de produits différents, injectent moins mais partagent davantage leur matériel. Ils fréquentent peu les systèmes de soins mais un quart d'entre eux vit d'une allocation adulte handicapé. Surtout, un usager de MSO (méthadone ou BHD) sur trois consomme ces substances hors traitement, ce qui suggère un degré d'usage non-conforme des médicaments psychotropes supérieur à celui du groupe précédent. Ce groupe, qui adopte une consommation « de pauvres » (les médicaments restent les substances les moins chères), rassemble des profils déjà décrits comme « usagers précaires à forte morbidité psychiatrique » chez qui on peut trouver les usagers de trihexyphénidyle (Artane®) ou de flunitrazépam (Rohypnol®) par exemple, et probablement un certain nombre de « nouveaux migrants » (Cadet-Taïrou et coll., 2010a).

Enfin, les « jeunes polyusagers », dont plus de la moitié a moins de 25 ans, sont caractérisés par le nombre important de substances consommées au cours du mois précédent (plus de 5 pour 67,3 % d'entre eux), notamment des produits de la sphère festive (kétamine : 26,6 % par exemple). Ces « jeunes »

60. Classification par la méthode des nuées dynamiques

qui consomment des benzodiazépines sont 70 % à avoir utilisé l'injection récemment. Les indicateurs suggérant des usages non-conformes de médicaments sont multiples : consommation de morphine (ici presque toujours mésusée), injection de BHD (75 % des consommateurs), et fréquence élevée de l'usage des MSO hors traitement. Ce groupe apparaît très proche des groupes de jeunes usagers de kétamine ou d'ecstasy, fort mésuseurs de médicaments psychotropes observés aux États-Unis ou en Australie (Dwyer, 2007 ; Lankenau et coll., 2007). Si tous ne sont pas désocialisés, ils incluent clairement le groupe des jeunes en errance.

Les facteurs retrouvés dans la littérature comme statistiquement liés à l'usage non-conforme des médicaments psychotropes chez les usagers de drogues vont venir en appui à l'hypothèse que les trois groupes présentés dessinent, de manière succincte, trois modes d'usage différents des médicaments psychotropes. Le premier tend davantage vers le soin, les deux autres, visant davantage les fonctionnalités de type « drogues » de ces médicaments. On note que pour tous, la part des hospitalisations de l'année liées à un problème psychiatrique est proche d'un tiers et significativement supérieure à celle des non-usagers. Il faut cependant noter que d'éventuels usagers purement récréatifs, non problématiques, qui pourraient par exemple être rencontrés dans un cadre festif sont absents de cette classification réalisée à partir des usagers de drogues qui fréquentent les structures de réduction des risques.

Tableau 3.VI : Caractéristiques des trois groupes d'usagers de benzodiazépines par rapport aux non-usagers dans la population des Caarud, 2008 (Source : ENa-Caarud, 2008, OFDT/DGS)

Part des usagers présentant les caractéristiques suivantes (en %)		Usagers de benzodiazépines		
	Non-usagers de benzodiazepines (%) N=2 142	Substitués de longue date (%) N=349	Usagers très précaires (%) N=282	Jeunes polyusagers (%) N=241
Part des femmes	20,5	22,5	14,5	39,5
Part des moins de 25 ans	19,6	0,9	2,8	52,7
Part des 35 ans et plus	47	74,5	67,3	0,8
Nombre produits consommés >3	37,3	72,2	37,7	95,4
Nombre de produits >5	12,8	29,9	27,5	60,0
Précarité faible	23,2	32,1	1,4	14,5
Précarité intermédiaire	63,9	67,6	78,4	78,0
Précarité forte	12,8	0,3	20,2	7,5
SDF ou en squat	28,3	20,9	37,7	34,9
Aucune ressource légale	25,6	5,9	28,5	38,1
Sans papiers valides	9,9	4,9	14,9	7,9

Part des usagers présentant les caractéristiques suivantes (en %)		Usagers de benzodiazépines		
	Non-usagers de benzodiazepines (%) N=2 142	Substitués de longue date (%) N=349	Usagers très précaires (%) N=282	Jeunes polyusagers (%) N=241
Incarcération (année)	16,5	11,9	36,0	9,3
Consommations (mois)				
Cocaïne	34,0	39,8	38,7	53,5
Amphétamine	12,9	13,8	14,2	30,3
Kétamine	6,3	4,4	6,4	26,6
Héroïne	28,0	29,5	29,1	56,4
Méthadone	19,7	30,4	20,6	63,9
Dont hors suivi médical	11,7	14,1	33,0	32,4
BHD	37,3	58,7	52,5	45,6
Dont hors suivi médical	20,4	14,7	28,4	28,9
Dont injectée	56,7	51,9	48,9	73,3
Morphine	12,0	19,5	19,1	34,9
Prise quotidienne de benzodiazépines	-	65,5	47,8	54,3
Injection (mois)	37,2	49,6	44,0	70,1
Partage du petit matériel	20,8	9,4	41,9	36,3
Surdose (année)	5,0	21,3	4,3	14,6
Hospitalisation (année)	32,8	61,9	27,8	56,7
Dont problèmes psychiatriques	21,3	31,5	29,9	28,7
Reçus en Csapa (année)	38,8	75,3	34,0	60,4

Les valeurs des variables permettant le mieux de caractériser chaque groupe par rapport aux autres sont surlignées : en gris foncé lorsque la valeur est plutôt supérieure à la moyenne des trois groupes, en gris clair lorsqu'elle est basse.

Déterminants du mésusage

Les déterminants du mésusage de médicaments psychotropes chez les usagers de drogues apparaissent presque superposables aux déterminants de l'usage dans la mesure où une part non négligeable de l'usage est constituée de mésusage (benzodiazépines par exemple), quand il ne s'agit pas de la totalité de l'usage (méthylphénidate par exemple).

Cependant, l'usage va d'autant plus s'éloigner du mésusage que la personne usagère de drogues se rapproche du soin, sur un axe « soins/défonce ». À l'inverse, usage et mésusage tendront à se superposer lorsque l'usager de drogues est proche de l'extrémité « défonce » de cet axe et que son abus de substance apparaît plus sévère.

Parmi l'ensemble des usagers de drogues qui utilisent les médicaments psychotropes de manière non conforme ou hors cadre médical, plusieurs articles font état de cette polarité qui permet plus ou moins de différencier deux groupes de mésuseurs en fonction des motifs de l'usage : l'automédication qui concernerait davantage les femmes, les plus âgés, les usagers de drogues supportant une pathologie douloureuse, et le polyusage qui concernerait davantage les jeunes (Mete et coll., 2008 ; McCabe et coll., 2009). Par exemple, Mete et collaborateurs identifient deux groupes de mésuseurs de trihexyphénidyle (Artane®) sur l'Île de la Réunion : un premier groupe de patients schizophrènes qui le reçoivent pour diminuer les effets secondaires des neuroleptiques et découvrent alors ses effets euphorisants et psychostimulants, et un second groupe de sujets plus jeunes, polyusagers, qui le consomment notamment en association avec de l'alcool, des benzodiazépines ou du cannabis.

Âge

Alors que l'usage de médicaments psychotropes augmente habituellement avec l'âge, le mésusage est maximal chez les jeunes usagers de drogues et diminue avec l'âge, comme le polyusage. Chez les usagers des Caarud interrogés en 2006 dans le cadre de l'enquête Prelud, 69,2 % des moins de 25 ans prenaient des benzodiazépines « pour se défoncer » (au moins partiellement) alors qu'ils étaient « seulement » 49,5 % parmi les 34 ans et plus (Cadet-Taïrou et coll., 2008). Ce facteur a été montré par de multiples études dans des contextes différents (Peters et coll., 2007 ; Catalano et coll., 2010 ; Hernandez et Nelson, 2010 ; Rigg et Ibanez, 2010 ; Wu et coll., 2010). McCabe, par exemple, montre que cette situation liée à l'âge concerne l'usage non médical des opioïdes, des sédatifs, des tranquillisants et des stimulants. De même, la co-occurrence entre un usage problématique d'alcool et un usage non médical de médicaments apparaît plus fréquente chez les moins de 25 ans (McCabe et coll., 2006). Ceci apparaît cohérent avec le fait que, parmi les usagers des Caarud en 2006, ceux qui utilisaient les benzodiazépines uniquement « pour se défoncer » avaient davantage fréquenté le milieu festif que les autres au cours de leur vie, et représentaient donc la jeune génération des usagers précaires à rapprocher du groupe « jeunes polyusagers » identifié sur des données d'usage (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). Rigg et Ibanez (2010) concluent également que, parmi les usagers de drogues en Floride qui utilisent les médicaments dans un cadre non médical, les plus jeunes sont plus enclins à les utiliser pour se « défoncer », alors que les plus âgés les rapportent davantage à l'automédication, en particulier la gestion de la douleur.

Genre

Alors que les femmes tendent à être plus consommatrices de médicaments psychotropes que les hommes, elles apparaissent moins souvent « mésuseurs », sans que la différence soit majeure (Copeland et coll., 2006 ; Matzgzer et Weisner, 2007). Ainsi, les usagers masculins de benzodiazépines des Caarud interrogés dans l'étude Prelud 2006 sont 41,3 % à les utiliser uniquement dans

un objectif « toxicomaniaque » *versus* 34,4 % des femmes, la différence n'atteignant pas la significativité statistique. Kurz et coll. (2005) font une observation semblable chez de jeunes usagers d'ecstasy mais ne retrouvent une différence significative que pour la morphine, l'oxycodone et l'alprazolam. Wu et coll. (2010) constatent qu'en cas d'utilisation non médicale d'opiacés, les hommes ont plus fréquemment un diagnostic d'abus de substances que les femmes (26,6 % *versus* 16,9 %), alors qu'aucune différence n'apparaît entre les sexes pour le diagnostic de dépendance.

Polyconsommation

Les usagers de drogues qui ont un usage non thérapeutique de médicaments sont davantage polyusagers (Darke, 1994 ; Boyd et coll., 2006 ; Steinmiller et Geenwald, 2007 ; Catalano et coll., 2010) et pratiquent un type d'usage que l'on pourrait qualifier de plus délétère. Par exemple, le nombre moyen de produits différents consommés dans un mois par les usagers de benzodiazépines (interrogés dans les Caarud en 2006) et qui disent prendre ces médicaments dans un objectif thérapeutique est égal à 4,7, alors qu'il atteint 5,8 pour ceux qui les prennent totalement ou partiellement dans un objectif de « défonce » (différence significative) (Cadet-Taïrou et coll., à paraître). McCabe a également montré la co-occurrence fréquente entre usage hors cadre médical des médicaments psychotropes et usage problématique d'alcool (Kurz et coll., 2005 ; McCabe et coll., 2006).

Un lien statistique entre mésusage de médicaments psychotropes et pratique récente de l'injection (quel que soit le produit injecté) est aussi retrouvé à plusieurs reprises (Darke et Ross, 2000 ; Copeland et coll., 2006). Par exemple, Copeland et coll. (2006) rapportent que les usagers d'ecstasy qui l'associent avec des médicaments ont plus souvent déjà injecté un stimulant dans les 6 mois précédents (31 % *versus* 17 %, n=216) (Australie). L'étude Prelud de 2006 constate également un lien statistique entre un usage à visée « toxicomaniaque » totale ou partielle et la pratique de l'injection au cours des 30 jours précédents (58,9 % *versus* 50,5 % lorsque l'usage déclaré est uniquement à visée thérapeutique) (Cadet-Taïrou, non publié). Darke et collaborateurs (2000) constatent de plus un lien avec la prise de risque lors de l'injection (Darke et Ross, 2000). Le mésusage de médicaments psychotropes apparaît également statistiquement lié avec davantage de délinquance dans au moins deux études (Darke et Ross, 2000 ; Matzgzer et Weisner, 2007).

Pathologies psychiatriques et rencontre avec les médicaments dans un cadre médical

Les personnes souffrant de pathologies psychiatriques sont particulièrement à risque de mésusage des médicaments psychotropes comme le montrent des données qualitatives françaises (consommateurs de trihexyphénidyle (Artane®), de sulfates de morphine) (Mete et coll., 2008 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010a), ainsi que des données quantitatives internationales (Darke et Ross, 2000).

Une des premières causes en est la rencontre préalable avec les médicaments psychotropes prescrits pour le traitement des troubles présentés et leur accessibilité facilitée (*National Center on Addiction and Substance Abuse*, 2005) ; mais également la prévalence plus importante des comorbidités addictives chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques (Liraud, 2000). À la Réunion, parmi les deux groupes d'usagers de trihexyphénidyle (Artane®) détourné, l'un est constitué de patients schizophrènes qui reçoivent l'Artane® pour corriger les effets extra-pyramidaux liés à la prise de neuroleptiques. Environ un tiers d'entre eux cherche finalement à accroître les doses reçues pour bénéficier de ses effets euphorisants et stimulants (Mete et coll., 2008). L'hypothèse de l'automédication, plus ou moins consciente, des symptômes psychiatriques tels que l'angoisse, a également été posée de nombreuses fois (Matzgzer et Weisner, 2007). La rencontre préalable du médicament dans un cadre médical classique ne joue pas seulement un rôle dans le cas des pathologies psychiatriques mais également des pathologies douloureuses traitées par opiacés. Par exemple, Nattala et collaborateurs (2011) rapportent que, dans une population d'usagers déclarant une utilisation non médicale de sédatifs, le fait de recevoir des sédatifs ou des opiacés par prescription multiplie par 3 ou 4 (selon les modèles statistiques) le risque d'en consommer de grosses quantités.

Précarité

La précarité apparaît comme un facteur associé au mésusage des benzodiazépines. Parmi les usagers de benzodiazépines fréquentant les Caarud en 2006 et qui disent les utiliser pour « se défoncer » totalement ou partiellement, 46,9 % sont sans domicile fixe ou vivent en squat (ou camion…) *versus* 29,0 % pour ceux qui disent les utiliser uniquement dans un but thérapeutique. Ce taux atteint 53,4 % lorsque l'usage vise uniquement la « défonce » (Cadet-Taïrou et coll., à paraître). Par comparaison à ceux qui ont un usage thérapeutique de benzodiazépines, ces sujets sont moins nombreux à vivre de revenus en rapport avec le travail et plus nombreux à vivre du RMI (48,0 % *versus* 35,7 %) ou à ne disposer d'aucune ressource (2,7 % *versus* 13,0) (Cadet-Taïrou, à paraître). Une étude américaine retrouve par ailleurs une association statistique entre un faible niveau de revenus et un usage d'opiacés hors cadre médical (Wu et coll., 2010).

En conclusion, les principaux médicaments psychotropes hors MSO susceptibles d'être utilisés par les usagers de drogues, sont des sédatifs, les benzodiazépines et apparentés d'une part (prévalences d'usage au cours du mois entre 27 % et 40 % selon les études) et les opiacés d'autre part (essentiellement les sulfates de morphine et, dans une moindre mesure, les dérivés codéinés). D'autres médicaments sont utilisés dans des groupes plus restreints ; c'est le cas du méthylphénidate (Ritaline®), dont le mésusage pourrait se développer au cours des prochaines années, du trihexyphénidyle (Artane®), ou, plus rarement, d'antipsychotiques tels que la cyamémazine (Tercian®). Les antidépresseurs ne font pas l'objet de mésusage. La kétamine occupe une place en

marge des substances précédentes, dans la mesure où elle n'est jamais obtenue par prescription et toujours détournée.

La difficulté de caractérisation du mésusage dans ces populations tient, en premier lieu, à l'absence de frontière claire entre usage et mésusage. Celle-ci découle d'une part des nombreuses dimensions du mésusage (intentionnalité d'usage, voie d'absorption, dose et fréquence...) qui peuvent être seules ou associées, durables ou transitoires, et qui peuvent fréquemment coexister avec une intentionnalité thérapeutique chez un individu dont la santé psychique et la carrière à la fois d'usager de drogues et de patient connaîtront de nombreuses oscillations. L'absence d'indicateurs communs permettant en France de comparer différentes populations (celles vues en centre de soins, celles atteintes par les dispositifs de réduction des risques, celles recevant des délivrances de médicaments en ville...) n'autorisent pas de mesure quantitative globale du phénomène et de comparaisons entre les différentes populations enquêtées.

La part des usagers de drogues qui utilisent un médicament psychotrope de manière non-conforme n'est pas nécessairement proportionnelle au potentiel d'abus et de dépendance du médicament. L'importance des phénomènes de mésusage dépend également de facteurs contextuels. Il s'agit alors en premier lieu de l'accessibilité aux substances (souvent fonction du contrôle exercé sur la prescription) mais également de facteurs culturels locaux, en particulier liés à l'historique du marché des drogues, ou des différentes populations d'usagers de drogues.

Chez les usagers de drogues, plusieurs études des facteurs de mésusage des médicaments psychotropes mettent en évidence deux grands types d'usages, même si, là encore, on ne peut dessiner de frontière : les usages à visée « thérapeutique », en automédication ou avec des modifications de doses, de fréquence ou en adaptation de traitement (addiction à l'injection...) et les usages à visée de « défonce ». C'est dans ce deuxième ensemble, que se concentre majoritairement le mésusage qui s'intensifie parallèlement au caractère problématique de l'usage de drogues (précarité, polyusage, injection...). L'usage non-conforme est aussi plus fréquent chez les jeunes hommes. Enfin, la présence d'une pathologie psychiatrique apparaît également comme un facteur favorisant les pratiques de mésusage des médicaments psychotropes, qu'ils soient pris dans un contexte thérapeutique ou non thérapeutique.

Bibliographie

AFSSAPS, CEIP. Oppidum 2001 (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultats de la 13e édition. 2002

AFSSAPS, CEIP. Oppidum 2003 (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultats de la 15e édition. 2004

AFSSAPS, CEIP. Oppidum 2009 (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultats de la 21e édition. 2010a

AFSSAPS, CEIP. Osiap (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possibles). Résultats de l'enquête 2009. 2010b

AFSSAPS, CEIP. Opema (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire). Résultats de l'enquête 1 - Novembre 2008. 2010c

AFSSAPS, CEIP. Drame (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), Résultats de l'enquête 2009. 2010d

ARMAND C, THIRION X, SAILLARD C, LAPEYRE-MESTRE M, LAMBERT H. 10 ans de détournement d'usage du Néocodion entre 1992 et 2002. *Thérapie* 2004, **5** : 547-553

BARRETT SP, MEISNER JR, STEWART SH. What constitutes prescription drug misuse? Problem and pitfalls of current conceptualizations. *Current Drug Abuse Revue* 2008, **1** : 255-262

BASTIANIC T, PALLE C. Tableaux statistiques RECAP 2008. 2010. OFDT

BELLO PY, TOUFIK A, GANDILHON M. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2001. OFDT, Paris, 2002

BELLO PY, TOUFIK A, GANDILHON M, GIRAUDON I, BONNET N. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2002. 4e rapport national du dispositif TREND. OFDT, Paris, 2003

BELLO PY, TOUFIK A, GANDILHON M, GIRAUDON I, BONNETT N. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003. 5e rapport national du dispositif TREND. OFDT, Saint-Denis, 2004

BELLO PY, TOUFIK A, GANDILHON M, EVRARD I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. 6ème rapport national du dispositif TREND. OFDT, Saint-Denis, 2005

BOYD CJ, MCCABE SE, TETER CJ. Medical and nonmedical use of prescription pain medication by youth in a Detroit-area public school distrct. *Drug and Alcohol Dependance* 2006, **81** : 37-75

CADET-TAÏROU A. Données PRELUD 2006. OFDT, non publié

CADET-TAÏROU A, CHOLLEY D. Approche régionale de la substitution aux opiacés 1999-2002 : pratiques et disparités à travers 13 sites français. OFDT, 2004

CADET-TAÏROU A, COQUELIN A. Profils, pratiques des usagers de drogues Ena-Caarud. OFDT, 2010

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, TOUFIK A, EVRARD I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport national du dispositif Trend. OFDT, 2008

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, CHALUMEAU M, COQUELIN A, TOUFIK A. Drogues et usages de drogues en France : État des lieux et tendances récentes 2007-2009 - Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2010a, 281p

CADET-TAÏROU A, COQUELIN A, TOUFIK A. CAARUD, profils et pratiques des usagers en 2008. *Tendances* 2010b, **74** : 1-4

CADET-TAÏROU A, JOUANIN M, COQUELIN A. Données ENa-Caarud 2010 et analyses complémentaires 2008. OFDT, à paraître

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Premiers résultats d'une analyse de données de remboursement concernant plus de 4 500 patients en 2006 et 2007. OFDT, Tendances 2009, n° 65 : 6 p

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés : analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007. Saint-Denis, OFDT, 2010, 127 p

CATALANO RF, WHITE HR, FLEMMING CB, HAGGERTY KP. Is nonmedical prescription opiate use a unique form of illcit drug use? *Addictive Behaviors* 2010, **36** : 79-86

COPELAND J, DILLON P, GASCOIGNE M. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addicive Behaviors* 2006, **31** : 367-370

COSTES JM. Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND. OFDT, Saint-Denis, 2010

COSTES JM, CADET-TAÏROU A, THIRION X, BELLO PY, PALLE C. Du point de vue de la santé publique, quels sont les résultats positifs que l'on peut attribuer aux traitements de substitution aux opiacés en termes de prise en charge médicale, psychologique et sociale des usagers et quels sont leurs effets défavorables ou non souhaités (mésusages...) ? *Alcoologie et Addictologie* 2004, **26** : 38S-54S

DARKE S. The use of benzodiazepine among injecting drug users. *Drug and Alcohol Review* 1994, **13** : 63-69

DARKE S, ROSS J. The use of antidepressants among injecting drug users in Sydney, Australia. *Addiction* 2000, **95** : 407-417

DWYER R. Privileging pleasure : tenazepam injection in a heroin market place. *International Journal of Drug Policy* 2007, **19** : 367-374

ESCOTS S, FAHET G. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage. Investigation menée en France, en 2002-2003. Trend, OFDT, 2004 : 117 p

FLEARY SA, HEFFER RW, LISAKO E, MCKYER J. Dispositional, ecological and biological influences on adolescent tranquilizer, Ritalin and narcotic misuse. *Journal of Adolescence* 2011, **34** : 653-663. Epub 2010 Oct 23

FOURNIER S, ESCOTS S. Homosexualité masculine et usage de substances psychoactives en contextes festifs gais. Enquête ethnographique à Paris et Toulouse en 2007-2008. Trend, OFDT, 2010, 55 p

FRAUGER E, THIRION X, CHANUT C, NATALI F, DEBRUYNE D, et coll. Détournement d'usage du trihexyphénidyle (Artane, Parkitane) : tendances récentes. *Thérapie* 2003, **58** : 541-547

FRAUGER E, PRADEL V, NATALI F, THIRION X, REGGIO P, et coll. Détournement d'usage du clonazépam (Rivotril) : tendances récentes. *Pharmacovigilance* 2006, **61** : 49-65

FRAUGER E, PAULY V, PRADEL V, ROUBY F, ARDITTI J, et coll. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol* 2011a, **25** : 633-641. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00882.x. Epub 2010 Nov 16.

FRAUGER E, PAULY V, NATALI F, PRASEL V, REGGIO P, et coll. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two french administrative areas

using a proxy of deviant behaviour determined from reimbursement database. *CNS Drugs* 2011b, **25** : 415-424

GANDILHON M, CADET-TAÏROU A, LAHAIE E, CHALUMEAU M. Drogues illicites, les observations du dispositif TREND en 2009. OFDT, Tendances 2010, n° 73 : 6 p

HERNANDEZ SH, NELSON IS. Prescription drug abuse: insight to the epidemic. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010, **88** : 307-317

HOAREAU E, ZURBACK E. Tendances récentes sur le site de Marseille, rapport Trend 2009. OFDT/AMPTA, 2010

JAUFFRET-ROUSTIDE M, COUTURIER E, LE STRAT Y, BARIN F, EMMANUELLI J, et coll. Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France – Étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. *BEH - Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2006, 244-247

KURZ SP, INCIARDI JA, SURRATT HL, COTTLER LC. Prescription drug abuse among ecstasy users in Miami. *Journal of Addictive Diseases* 2005, **24** : 1-16

LAHAIE E. Héroïne, teneurs et adultérants : évolutions récentes. Note d'information SINTES du 25/05/2011. OFDT, 2011

LANKENAU SE, SANDERS B, JACKSON BLOOM J, HATHAZI DS, et coll. Prevalence and patterns of prescription drug misuse among young ketamine injectors. *Journal of Drug Issues* 2007, **37** : 717-736

LIRAUD F. Impact neuropsychologique de l'abus de substances psychoactives dans les troubles psychotiques de l'humeur. *L'Encéphale* 2002, **28** : 160-168

MATZGZER H, WEISNER C. Nonmedical use of prscription drugs amoung a longitudinal sample of dependent and problems drinkers. *Drug and Alcohol Dependance* 2007, **86** : 222-229

MCCABE SE, CRANFORD JA, BOYD CJ. The relationship between past-year drinking behaviors and nonmedical use of prescription drugs: Prevalence of co-occurence in a national sample. *Drug and Alcohol Dependance* 2006, **84** : 281-288

MCCABE SE, BOYD CJ, TETER CJ. Subtypes on nonmedical prescription drug misuse. *Drug and Alcohol Dependance* 2009, **102** : 63-70

METE D, BODEREAU MA, WIND-NAY P, HURBIN E. L'usage détourné de trihexyphénidyle. *Alcoologie et Addictologie* 2008, **30** : 129-135

MICALLEF-ROLL J, LAPEYRE-MESTRE M, LES CEIP. Second meeting of the French CEIP (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). PART I : How to evaluate and prevent the abuse and dependance on hypnotic/anxiolytic drugs ? *Therapy* 2009, **64** : 355-364

NATIONAL CENTER ON ADDICTION AND SUBSTANCE ABUSE (CASA). Under the counter: The diversion and abuse of controlled prescription drugs in the U.S. July 2005, 226 p

NATTALA P, LEUNG KS, BEN ABDALLAH A, LB COTT. Heavy use versus less heavy use of sedatives among non-medical sedative users : characteristics and correlates. *Addicive Behaviors* 2011, **36** : 103-109. Epub 2010 Sep 25.

OFDT. Drogues et dépendances, données essentielles. Guides, *La Découverte*, Paris, 2005

OPEPS (OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, par Mme Maryvonne Briot, Députée. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Ed.). 2006, 500p

PALLE C, VAISSADE L. Premiers résultats nationaux de l'enquête RECAP. *Tendances* 2007, **54** : 4

PETERS RJ, WILLIAMS M, ROSS M, ATKINSON MS, YACOUBIAN GS. Codeine cough syrup use among African-American crack cocaine users. *Journal of Psychoactive Drugs* 2007, **39** : 97-102

PRADEL V, THIRION X, RONFLE E, MASUT A, MICALLEF J, BÉGAUD B. Assesment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a french region : development of a new method for prescription database. *Pharmacology and Drug Safety* 2003, **13** : 473-481

REISSNER V, KOKKEVI A, SCHIFANO F, ROOM R, STORBJÖRK JS, et coll. Differences in drug consumption, comorbidity and health service use of opioid addict across six European urban region (TREAT-project). *European Psychiatry* 2011 Jan 28. [Epub ahead of print]

REYNAUD-MAURUPT C, REYNAUD J. Consommation de rohypnol® hors protocole médical depuis février 2001 - Zoom sur les conséquences de l'arrêt relatif à la restriction de mise sur le marché du flunitrazépam sur la vie quotidienne de ses consommateurs. OFDT, 2003

REYNAUD-MAURUPT C, AKOKA S. Usages détournés de la kétamine en France 2001-2003 : « ket-riding » ou les nouveaux voyages immobiles. OFDT, 2004

REYNAUD-MAURUPT C, CHAKER S, CLAVERIE O, MONZEL M, MOREAU C, et coll. Pratiques et opinions liées aux usages des substances psychoactives dans l'espace festif « musiques électroniques ». OFDT, 2007

RIGG KK, IBANEZ GE. Motivation for non-medical prescriptions drug use/a mixed methods analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2010, **39** : 236-247

RODDIER M. Phénomènes liés aux drogues en 2003, tendances récentes sur le site de La Réunion. OFDT/ORS La Réunion, 2004

STEINMILLER CL, GEENWALD M. Factors associated with nonmedical use of prescription opioids among heroine-abusing research volonteers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2007, **15** : 492-500

SUDERIE G. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2009. Tendances récentes sur le site de Toulouse. Trend, OFDT, 2011

SUDERIE G, MONZEL M, HOAREAU E. Évolution de la scène techno et des usages en son sein. *In* : Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND. COSTES JM (ed). OFDT, Saint-Denis, 2010

WU LT, WOODY GE, YANG C, BLAZER DG. Subtypes of nonmedical opioid users: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Drug and Alcohol Dependence* 2010, **112** : 69-80

4
Consommation et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés

Un traitement de substitution aux opiacés (TSO) repose sur la prescription de médicaments à base de dérivés morphiniques en vue de compenser les effets du manque à l'arrêt de la consommation d'opiacés illicites chez les sujets dépendants des opiacés.

Malgré une mise en place très polémique en France où le sevrage a longtemps été considéré comme la seule option thérapeutique, la substitution aux opiacés s'est rapidement développée au milieu des années 1990, en parallèle à la mise en œuvre d'une politique de réduction des risques, du fait de la nécessité de faire face à l'épidémie de contamination par voie injectable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les usagers de drogues. Le cadre de prescription s'est ainsi établi autour de deux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) : la méthadone (MTD), mise sur le marché en 1995, et la buprénorphine haut dosage (BHD) rendue disponible l'année suivante et pour laquelle des formes génériques existent depuis 2006.

La méthadone, agoniste pur des récepteurs opiacés, appartient à la classe des stupéfiants[61]. Elle est disponible sous deux formes : sirop depuis sa mise sur le marché (flacons unidoses de 5, 10, 20, 40 et 60 mg) et gélule (1, 5, 10, 20 et 40 mg) depuis 2008. Cette molécule ne peut être utilisée que dans un cadre très strict puisque l'instauration du traitement n'est possible qu'en centre de soins spécialisés (Csapa : Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie) ou en établissement de santé où le cadre est en général plus contraignant qu'en médecine libérale (prescription et délivrance parfois quotidiennes en début de traitement dans certains centres et/ou contrôles urinaires[62]) tout en offrant un éventuel soutien psychologique et social. Le relais en médecine de ville n'est possible qu'une fois le patient stabilisé, sous-entendant une posologie stable de méthadone, une gestion autonome du

61. Du fait de son statut de stupéfiant, la prescription de MTD est limitée à 14 jours (*versus* 28 pour la BHD) et sa délivrance est fractionnée pour une durée de 7 jours, sauf en cas de mention « à délivrer en une fois » (idem pour ce point pour la BHD).
62. Les contrôles urinaires ont pour but de vérifier la prise de traitement et de s'assurer de l'absence de consommation récente d'opiacés.

traitement voire des dosages urinaires négatifs aux opiacés. Le passage à la forme gélule n'intervient également que chez un patient cliniquement stabilisé. La dose d'entretien recommandée pour la méthadone est comprise entre 60 et 100 mg/jour, mais des posologies supérieures sont parfois nécessaires.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opiacés. Disponible en France depuis 1984 à faible dosage comme antalgique (Temgésic®, 0,2 mg), elle est depuis 1996 utilisée à haut dosage (BHD) (Subutex®) en tant que traitement de substitution qui se présente sous forme de comprimés sublinguaux dosés initialement à 0,4, 2 et 8 mg, et, depuis 2008, à 1, 4 et 6 mg. Elle peut être prescrite par tout médecin – ce qui explique sa plus grande disponibilité par rapport à la méthadone – et ne figure pas sur la liste des stupéfiants, même si elle en partage les règles de prescription et de délivrance. La posologie d'entretien recommandée est de 8 mg/jour avec une dose maximale fixée à 16 mg/jour.

La France a été le premier pays à introduire la BHD pour le traitement de la dépendance aux opiacés et par conséquence possède l'expérience la plus longue dans ce champ. Elle est l'un des rares pays en Europe (avec la République Tchèque et la Suède) à bénéficier d'une telle prédominance de prescription de cette molécule comparativement à la méthadone (80 % de l'ensemble des MSO délivrés en France) et d'une telle facilité d'accès par le biais de la médecine générale. En 1999, 85 % des prescriptions de BHD dans les Bouches du Rhône étaient ainsi effectuées par la médecine générale (Thirion et coll., 2002).

Bien que ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de traitement de substitution aux opiacés, les sulfates de morphine (Moscontin® et Skénan®), analgésiques majeurs utilisés pour les douleurs intenses ou rebelles, peuvent toutefois être prescrits à titre exceptionnel[63] et seulement après avoir reçu l'accord du médecin conseil de la Caisse primaire d'Assurance maladie.

Impact de la diffusion des MSO depuis leur introduction en France

Au plan sanitaire, l'impact le plus marquant est lié à la diminution importante des décès par surdose durant la seconde moitié des années 1990 : ils ont été divisés par plus de cinq entre 1994 et 2002 d'après les décès enregistrés par l'Inserm (CepiDC) et les données de l'Ocrtis (Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants). Néanmoins, une certaine reprise semble

63. En cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et à la BHD aux besoins des patients) ou lorsque l'état du patient l'impose. Les ordonnances sécurisées s'y afférant doivent d'autre part porter systématiquement la mention « *en concertation avec le médecin conseil* ».

se dessiner à partir de 2003, en particulier à travers les données du CepiDC-Inserm et les données de l'enquête Drames (Décès en Relation avec Abus de Médicaments et de Substances) (Afssaps et CEIP, 2010a) (figure 4.1).

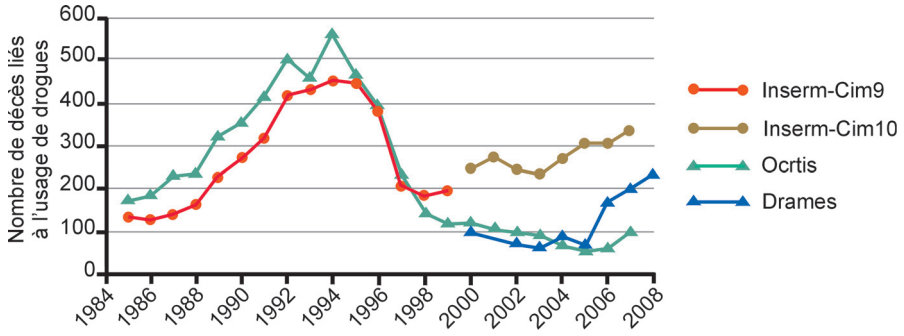


Figure 4.1 : Évolution du nombre de décès liés aux usages de drogues en France (d'après Inserm, Ocrtis, CEIP)

D'autres améliorations majeures sont à souligner en France, comme un meilleur accès aux soins, en particulier pour les traitements antiviraux, et une diminution des conduites à risques chez les usagers de drogues. Il a en effet été observé, au travers de différents travaux de suivi d'usagers traités, non seulement un moindre recours à l'injection (Fhima et coll., 2001) et au partage des seringues et du petit matériel, mais aussi une plus faible consommation de substances illicites (Fhima et coll., 2001 ; Costes et coll., 2004). Selon l'étude Anisse[64] par exemple, l'injection au cours du mois écoulé, chez les usagers suivis, est passée de 65 % au moment de l'instauration du traitement à 34 % six mois plus tard (Batel et coll., 2001). En parallèle, une baisse de la pratique du partage de seringues et de matériel a également été observée chez ces usagers, passant sur la même période respectivement de 15 % à 5,5 % et de 22 % à 8 % (Batel et coll., 2001).

Sur le plan social, la mise en place de ces traitements a été associée à une amélioration des conditions de logement (Fhima et coll., 2001 ; Bilal et coll., 2003), de l'insertion professionnelle permanente (Batel et coll., 2001) avec en parallèle une diminution de la délinquance (Sansfacon et coll., 2005). Au niveau national, le nombre d'interpellations pour usage ou usage-revente d'héroïne a ainsi chuté de 76 % entre 1995 et 2002.

En outre, sur la base de plusieurs critères d'efficacité, la BHD et la méthadone apparaissent comparables en termes de bénéfices sanitaires et sociaux, exception faite d'un maintien en traitement plus long pour la méthadone, en particulier pour les patients présentant une dépendance plus sévère (Inserm, 2010).

64. L'objectif de l'étude Anisse était de décrire les retombées économiques et sociales d'un traitement de substitution par buprénorphine haut dosage.

Niveaux d'usage de médicaments de substitution aux opiacés

Diverses sources de données relatives à l'usage de MSO existent en France :
• les données de l'Assurance maladie qui permettent d'appréhender, à partir des remboursements de MSO prescrits en ville ou en structures de soins et délivrés en officine de ville, le niveau d'usage de ces molécules parmi les bénéficiaires affiliés au régime général de l'Assurance maladie ;
• les données recueillies dans le cadre d'enquêtes reproductibles menées auprès des populations usagères de drogues vues au travers de centres de soins (enquête Oppidum : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse), en médecine de ville (enquête Opema : Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire), ou au travers de structures dites de « bas seuil » (enquêtes ENa-Caarud et Prelud).

Ces différents types d'enquêtes ont pour point commun d'appréhender les niveaux d'usage de MSO ainsi que les modalités de traitement des populations concernées. Les niveaux d'utilisation des MSO sont le plus souvent appréhendés par le biais des doses quotidiennes moyennes[65] (DQM) reçues, alors que les types de traitement peuvent être approchés, suivant les cas, par la régularité des prescriptions ou par leur finalité (obtention dans le cadre d'un protocole thérapeutique de substitution ou non).

Approche du niveau d'usage chez les individus bénéficiant de remboursements de MSO

Les délivrances de psychotropes sont analysées à partir des bases de données de remboursement de l'Assurance maladie provenant de la transmission électronique des pharmacies, soit par interrogation directe des bases régionales du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) pour le régime général de l'Assurance Maladie, soit lors de requêtes dans l'Échantillon Général des Bénéficiaires (EGB).

Les données de délivrance de MSO en ville obtenues à partir de l'étude des bases de remboursement de l'Assurance maladie sont analysées par l'OFDT et l'Assurance maladie (enquête Cnamts/OFDT) et permettent de faire un état des lieux régulier de l'usage mais aussi de certaines dimensions du mésusage de ces produits.

Ceux recevant un traitement en ville peuvent bénéficier d'une primo-prescription de BHD ou bien d'un relais de prescription de BHD ou de

65. La dose quotidienne moyenne se calcule le plus souvent au travers des études en additionnant toutes les quantités prescrites par produit (BHD ou méthadone) de la première à l'avant dernière délivrance de l'année en les divisant par la durée de traitement (de la première à la dernière date de délivrance) (Canarelli et Coquelin, 2010).

méthadone après prise en charge préalable en structure de soins et une fois stabilisés.

En 2007, l'Assurance maladie fait état d'environ 130 000 personnes ayant bénéficié d'au moins un remboursement en ville de MSO (BHD et/ou méthadone), avec, spécificité française, une nette prédominance pour la BHD, la méthadone n'étant prescrite qu'à un sujet sur cinq (Canarelli et Coquelin, 2009). Cependant, la méthadone étant considérablement moins mésusée que la BHD (Canarelli et Coquelin, 2010 ; Afssaps et CEIP, 2008 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010), si l'on considère seulement les patients en traitement de substitution réellement encadrés médicalement et en processus de soins, la part des patients traités par méthadone est probablement plus haute que ne l'indiquent ces données de remboursement. Celles-ci n'incluent par ailleurs pas les patients non stabilisés sous méthadone qui reçoivent leur traitement directement en centre de soins.

L'analyse plus précise des données de remboursement pour l'année 2007 (Canarelli et Coquelin, 2010) à partir d'un échantillon représentatif de près de 5 000 patients retrouve une DQM de 8,9 mg/jour pour la BHD (moyenne proche de la posologie d'entretien recommandée : 8 mg) (tableau 4.I). L'analyse indique que 30 % des patients bénéficient de DQM de 4 mg ou moins et un patient sur dix bénéficie d'une DQM supérieure à 16 mg/jour (valeur de la dose maximale).

Concernant la méthadone, la dose quotidienne estimée (49,5 mg/jour) est inférieure au dosage minimal recommandé de 60 mg/jour. Un quart des sujets de cet échantillon bénéficie d'une DQM conforme aux préconisations (entre 60 et 100 mg/jour) et près des deux tiers ont un dosage compris entre 20 et 70 mg/jour. Le phénomène de DQM relativement basse pour la méthadone est sous-tendu par la diffusion progressive de la prescription de ce traitement – recommandation en particulier émise en 2004 lors de la Conférence de consensus sur les MSO (Fédération française d'addictologie et Anaes, 2004) – permettant d'atteindre des sujets plus jeunes et peut-être moins dépendants. Ceci pourrait expliquer la diminution de l'âge moyen des sujets recevant cette molécule et celle de leur dosage moyen prescrit (Canarelli et Coquelin, 2010).

Quel que soit le MSO prescrit, les DQM sont légèrement plus élevées pour les patients bénéficiaires de la couverture maladie universelle (CMU), avec respectivement 11 et 53 mg/jour selon qu'ils reçoivent la BHD ou la méthadone. Ce phénomène avait déjà été observé dans diverses études et serait sous-tendu par une plus grande fragilité ou précarité de ces sujets, voire parfois aussi par des niveaux de dépendance supérieurs (Cadet-Taïrou et Cholley, 2004 ; Plancke et coll., 2009).

Il est d'autre part important de constater, dans cet échantillon représentatif, comme dans d'autres travaux (Cadet-Taïrou et Cholley, 2004) que la majorité des patients bénéficiant de remboursements de MSO prescrits en médecine de

ville (60,8 %) sont considérés comme étant en traitement régulier[66] correspondant à une prise en charge durable chez des patients ayant régulièrement consulté et présenté vraisemblablement l'ensemble des quantités de leur traitement au remboursement. Le tiers restant est donc en traitement « non régulier » défini comme un suivi intermittent associé à une plus grande précarité ou à des mésusages (acquisitions visant le marché noir ou un usage « toxicomaniaque[67] »). Les patients bénéficiaires de BHD sont plus souvent en traitement régulier que ceux traités par méthadone (65 % *versus* 43 %), ce qui pourrait être expliqué par une prise en charge plus entrecoupée chez ces derniers du fait d'une alternance ville/hôpital plus fréquente (Canarelli et Coquelin, 2010).

Plusieurs CEIP ont de plus réalisé des travaux à partir cette fois des bases de données locales et régionales de l'Assurance maladie. Dans les Bouches-du-Rhône, de septembre à décembre 1999, 11 186 prescriptions de BHD concernant 2 078 patients ayant eu au moins une prescription avaient été collectées et analysées. La DQM avait été évaluée à 11,5 mg/jour pour un nombre moyen de 6,2 prescriptions par patient. Plus de 60 % des patients étaient suivis régulièrement alors que 18 % avaient un comportement irrégulier (DQM supérieure à 20 mg/jour ou plus de 2 prescripteurs) et plus de 20 % avaient moins d'une prescription par mois sur les 4 mois étudiés (Micallef et coll., 2004).

Approche du niveau d'usage parmi les populations usagères de drogues

Les niveaux de consommation de BHD des patients vus dans des structures de soins de type Csapa (anciennement CSST) sont proches de ceux des patients suivis en médecine de ville.

Depuis 1995, l'enquête Oppidum (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), financée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), est une enquête pharmaco-épidémiologique nationale transversale menée annuellement pendant une période d'une semaine dans des structures (hospitalières ou ambulatoires) prenant en charge des patients présentant un abus, une pharmacodépendance de substances psychoactives ou encore recevant un MSO. Organisée par le réseau des 13 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A), ce programme inclut

66. La régularité d'un traitement repose non seulement sur la prise en compte de la durée de traitement sur l'année mais aussi du respect de l'intervalle entre deux délivrances de MSO. Un patient recevant sur l'année un traitement sur une durée courte (<300 jours) peut donc être considéré comme étant en traitement continu si les délais entre deux délivrances sont respectés.

67. C'est-à-dire le même usage que n'importe quelle autre drogue.

annuellement plus de 5 000 sujets présentant un abus ou une pharmacodépendance à une substance psychoactive (sauf tabac et alcool) et/ou consommant un médicament de substitution aux opiacés. Ces sujets sont recrutés par près de 150 centres de soins spécialisés dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants (Csapa principalement, quelques Caarud et des services hospitaliers spécialisés en addictologie) dans plus de 51 départements.

Dans son édition de 2008 (Afssaps et CEIP, 2008), l'enquête Oppidum observe que, dans les centres de soins, 40 % des personnes sous traitement de substitution reçoivent de la buprénorphine et 60 % de la méthadone. S'agissant de la BHD, elle fait état de doses quotidiennes moyennes de BHD différentes selon que les patients sont en protocole thérapeutique (92 % des cas) ou en dehors de tout protocole thérapeutique, ces derniers ayant des dosages moyens supérieurs (9,1 mg/jour *versus* 8,2 mg/jour).

Depuis 2008, l'enquête Opema (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), est une enquête pharmaco-épidémiologique nationale transversale conduite annuellement auprès d'un réseau de médecins généralistes. Elle a pour objectif principal de recueillir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les consommations de produits et l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, qu'ils soient sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés ou usagers de substances actives illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique. Parmi les patients sous traitement de substitution interrogés via l'enquête Opema en 2008, 68 % reçoivent de la BHD, 30 % de la méthadone et 2 % un autre traitement. Ces patients bénéficiant de BHD ont, pour l'année 2008 (Afssaps et CEIP, 2010b) et pour la très grande majorité d'entre eux (97 %) des DQM de BHD nettement inférieures à la dose maximale fixée par l'AMM (16 mg/jour). Globalement mieux stabilisés que les patients vus en structures de soins, seuls 1 % sont considérés comme étant en dehors d'un protocole thérapeutique tel que défini dans l'enquête (tableau 4.I).

Concernant la méthadone, les données obtenues au travers de l'enquête Oppidum font état pour 2008 de DQM plus élevées que celles des sujets vus en ville au travers de l'enquête Opema (62,5 mg/jour *versus* 54,7 mg/jour) ; ceci pourrait s'expliquer, là encore, par le fait que les patients vus en centres de soins ne sont pas forcément aussi bien stabilisés ou ont un niveau de dépendance plus élevé.

Tableau 4.I : Indicateurs d'usage et de mésusage de MSO au travers diverses enquêtes

Population / Enquête	MSO	Indicateurs de niveau d'usage : DQM (mg/j)	Types de traitement	Indicateurs de mésusage et indicateurs comportementaux	Co-prescriptions
Enquête auprès des individus bénéficiant de remboursements de MSO					
Enquête Cnamts / OFDT (Données de remboursement en MSO d'un échantillon de plus de 4 500 patients en 2007 bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie)	BHD	8,9 mg/j	Régulier 66 % Non régulier 34 %	DQM > 32 mg/j : 1,6 % ≥ 5 médecins : 9,3 % ≥ 5 pharmacies : 10,2 %	Benzodiazépines
	MTD	49,5 mg/j	Régulier 43 % Non régulier 57 %		Benzodiazépines
Enquête en population usagère de drogues (structures de soins)					
Enquête Oppidum 2008	BHD	DQM (PT) : 8,2 DQM (PNT) : 9,1	PT : 92 % PNT : 8 %	Voies (PT) : orale : 94 % ; sniff : 8 % ; IV : 7 % Voies (PNT) : sniff : 58 % ; orale : 34 % ; IV : 18 % Acquisition PT : Illégale (9 %) ; PNT : Illégale (97 %)	Benzodiazépines
	MTD	DQM : 62,5 (sirop : 63,3 ; gélule : 53,4)			Benzodiazépines
Enquête en population usagère de drogues (médecine de ville)					
Enquête Opema 2008	BHD	97 % DQM <AMM	PT : 99 % PNT : 1 %	Voies (PT) : orale : 97 % ; sniff : 10 % ; IV : 9 % ; inhalation : 2 % Acquisition : prescription régulière : 94 % ; deal : 6 % ; prescription ponctuelle : 4 %	
	MTD	DQM : 54,7	Sirop : 79 % Gélule : 21 % PT : 98 % / PNT : 2 %		

Population / Enquête	MSO	Indicateurs de niveau d'usage : DQM (mg/j)	Types de traitement	Indicateurs de mésusage et indicateurs comportementaux	Co-prescriptions
Enquêtes en population usagère de drogues (structures bas seuil)					
Enquête Prelud 2006	BHD			Type d'usage : soins : 49 % ; défonce : 28 % ; les deux : 23 % Voies : IV : 58 % ; orale : 45 % ; sniff : 22 % ; inhalation : 3 % Acquisition : Prescription : 59 % ; mixte (prescription + marché parallèle) : 26 % ; marché parallèle seul : 15 %	
	MTD			PT : 71 % / PNT : 17 % PT + PNT : 12 %	
Enquête ENa-Caarud 2008	BHD			Type d'usage : - soins : 74 % - consommé en dehors des soins (autre MSO ou pas de MSO) : 24 % Voies : IV : 56 % ; orale : 44 % ; sniff : 18 % ; inhalation : 4 %	Benzodiazépines
	MTD				

BHD : Buprénorphine haut dosage ; DQM : Dose quotidienne moyenne ; IV : Intraveineux ; MSO : Médicament de substitution aux opiacés ; MTD : Méthadone ; PT : Protocole thérapeutique ; PNT : En dehors d'un protocole thérapeutique.

Mésusages de MSO

Avec la généralisation des MSO ont émergé des pratiques de mésusage de ces produits. Le mésusage de la BHD, en particulier de sa forme princeps (Subutex®), est ainsi très vite apparu comme un des problèmes associés au traitement, au même titre que les surdoses pour la méthadone.

Mésusage et problématique de l'injection

Le mésusage de BHD peut revêtir différentes formes : un usage ne répondant pas aux recommandations du médecin prescripteur (injection, sniff, voire co-usage non préconisé d'autres substances psychoactives) ou une utilisation en dehors de toute prescription qui pourra se faire par voie sublinguale, injection ou sniff. Il peut également s'agir d'un détournement du produit en vue d'alimenter le marché noir dans le cadre d'un trafic.

Injection des MSO en France

L'injection de BHD a été, et reste la pratique la plus préoccupante (Costes, 2010). Si, pour de nombreux individus, l'accès au MSO signifie l'arrêt de la pratique d'injection, pour d'autres la BHD remplace l'héroïne comme produit principalement injecté. Un pourcentage non négligeable de personnes substituées perçoit les MSO, et en particulier la BHD, comme plus problématiques que l'héroïne elle-même. Par exemple, 21,6 % des usagers des Caarud (2008) et 53,6 % des usagers de BHD citent ou considèrent la BHD comme le produit leur posant le plus de problèmes (Cadet-Taïrou et coll., 2008). Dès 2001 ont été identifiés des cas de « primo-usagers de Subutex® »[68] pour lesquels ce produit constitue la porte d'entrée dans l'usage d'opiacés (Escots et Fahet, 2004 ; Modelon et coll., 2007 ; Afssaps et CEIP, 2011).

Il s'agit le plus souvent d'une population hétérogène plutôt jeune et aux conditions de vie précaires (« errants » ou « nomades ») et de personnes originaires d'Europe de l'Est et du Maghreb (Costes, 2010). La BHD a acquis depuis près d'une dizaine d'années une réputation de « drogue de rue » qui a entraîné une mauvaise image auprès de la plupart des sujets qui en font un mésusage. Son injection a par ailleurs engendré de nouveaux problèmes de santé. Le dispositif Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues)[69] a identifié très tôt au sein de la population utilisant la BHD par voie intraveineuse une augmentation du nombre de sujets présentant un gonflement des

68. Cette molécule est alors le premier opiacé consommé chez des individus ou le premier à être à l'origine d'une dépendance.

69. Mis en œuvre à l'OFDT en 1999, à l'initiative du plan triennal de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt), le dispositif Trend est chargé de fournir aux pouvoirs publics des éléments de connaissance sur les profils, les conditions de vie et les pratiques des usagers de produits psychotropes essentiellement illicites et d'identifier d'éventuels phénomènes émergents. Il permet de recueillir directement ces informations qualitatives sur le terrain auprès d'usagers vus notamment dans les milieux urbain et festif.

mains et des avants bras (« syndrome de Popeye »). Ces effets sont liés au blocage des petits réseaux veineux par certains excipients de la BHD (particulièrement pour la forme princeps, le Subutex®) entraînant une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique. L'injection présente également des risques de complications locales (abcès cutanés, nécrose tissulaire), voire parfois générales (endocardite, embolie pulmonaire, septicémie) (Grau et coll., 2010).

Le mésusage de BHD par injection (au cours du dernier mois) concernerait, selon certaines études, environ 15 % des patients en traitement (Fhima et coll., 2001 ; Inserm, 2010). Les différents travaux montrent qu'il s'agit en général d'une population ayant un niveau de dépendance plus sévère vis-à-vis des opiacés mais aussi de l'alcool, plus souvent polyconsommatrice et encline à des comorbidités psychiatriques. Ces sujets percevraient plus souvent leurs posologies journalières de BHD comme inadéquates (Vidal-Trecan et coll., 2003 ; Inserm, 2010).

Des études, même si certaines sont plus anciennes, ont parfois fait état de taux élevés (atteignant 28 à près de 60 %) de sujets bénéficiant de BHD et s'injectant ce produit (Obadia et coll., 2001 ; Varescon et coll., 2002 ; Guichard et coll., 2003 ; Vidal-Trecan et coll., 2003)[70]. C'est le cas de l'étude de Varescon et coll. (2002) menée à la fin des années 1990 qui montrait, au sein d'une population d'usagers de drogues ayant bénéficié de BHD dans le cadre d'un protocole thérapeutique, un recours à l'injection pour la moitié d'entre eux (49,5 %). Le plus souvent le produit était injecté au cours du mois suivant sa découverte (2/3 des cas), en groupe (54 %) et après initiation par d'autres usagers (57 %). Les motivations à l'injection mises en avant dans ce travail et retrouvées dans de nombreuses autres études sont la curiosité, la recherche de sensation mais aussi l'importance donnée par certains usagers au rituel de l'injection. Certains auteurs évoquent un sous-dosage des sujets pouvant expliquer en partie ces pratiques (Varescon et coll., 2002 ; Vidal-Trécan et coll., 2003 ; Roux et coll., 2008). Dans l'étude de Vidal-Trécan et coll. (2003), sur 404 sujets recevant un traitement par BHD, la prise de BHD la semaine précédant la première injection était inférieure aux doses recommandées dans 64,6 % des cas.

Enfin, l'injection semble être le mode d'usage le plus répandu lorsque la BHD est détournée de son usage thérapeutique. Ainsi, en 2008, parmi les usagers des Caarud (dont beaucoup sont des usagers de drogues actifs et connaissent des niveaux de précarité importants), la part des consommateurs de BHD au cours du mois précédent l'ayant injectée (au moins une fois au cours du mois) s'élève à 56,4 % (Cadet-Taïrou et coll., 2010b). L'injection parmi les patients qui déclarent prendre la BHD dans le cadre d'un traitement régulier atteint

70. Des méthodologies différentes selon les études peuvent sous-tendre des niveaux de prévalence différents (populations en traitement ou non, vues en structures de soins ou au travers de structures de bas seuil...).

58 % (Cadet-Taïrou et coll., 2010b). Dans cette même population, l'enquête Prelud en 2006 montrait que la part des injecteurs de BHD variait avec l'intentionnalité de l'usage et apparaissait maximale pour les personnes mêlant intentionnalité de « défonce » et d'arrêt de l'héroïne (74 %) (Cadet-Taïrou et coll., 2006).

Au total, interrogés sur l'image qu'ils ont de la BHD, les usagers vus au travers du dispositif Trend mettent en avant les risques liés à sa dépendance, perçue comme plus tenace que celle liée à l'héroïne, et à son injection. Pour nombre d'usagers de drogues, la BHD a donc perdu au fil du temps son statut de médicament et son image s'est dégradée. À l'inverse, la méthadone conserve toujours une image plutôt positive auprès des usagers en tant que MSO. Ils mettent en effet en avant son efficacité contre le manque psychique et physique et son mode de délivrance plus encadré, renforçant la perception de son statut de médicament. La rareté de la méthadone sur le marché parallèle, *a contrario* de la BHD, en fait de plus aux yeux des usagers un produit dont l'image est associée à des usagers mieux insérés socialement. L'injection de méthadone n'est d'autre part pas une pratique observée en France, et les très rares tentatives rapportées avec le sirop ont été infructueuses (Cadet-Taïrou et coll., 2010b).

Injection des MSO : données dans d'autres pays

D'autres pays rapportent également des problèmes liés à l'injection de BHD. En Europe, en dehors de la France, la Géorgie et la Finlande sont confrontées à des prévalences élevées d'injection de cette molécule. En Finlande en particulier, d'importantes consommations problématiques de BHD ont été observées puisque cette molécule serait rapportée comme « drogue principale » pour 90 % des usagers problématiques d'opiacés et 30 % des patients vus en centres de soins (EMCDDA, 2005). En Géorgie, de la même manière qu'au travers d'autres études (Obadia et coll., 2001 ; Moratti et coll., 2010), les observations récentes d'injection de BHD se rencontrent plus fréquemment chez des sujets jeunes, vivant le plus souvent dans des conditions instables sur le plan du logement et du revenu, et souvent polyconsommateurs (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). Dans ce pays, une étude récente menée auprès des sujets injecteurs vus dans des structures d'échange de seringues ou dans des structures bas seuil (Otiashvili et coll., 2010) montre que 27 % des plus jeunes citent la BHD comme la molécule les ayant rendus dépendants aux opiacés (*versus* 9 % des injecteurs plus âgés (p=0,001)), signant l'apparition relativement récente sur le marché parallèle de cette molécule et son attractivité croissante. Si l'usage de ce produit par voie injectable s'explique pour près de la moitié des injecteurs par une recherche de plaisir et de « défonce » (48 %), 42 % disent y recourir à l'inverse pour une tentative de sevrage volontaire (pour « faire face »), ou, dans une moindre mesure, comme auto-substitution pour « arrêter les drogues » (6 %).

Il est à noter que les doses moyennes utilisées par injection sont plus basses en Géorgie qu'en France. En effet, 44,7 % de ces usagers disent injecter à chaque occasion une dose moyenne de 1 mg (soit 1/8 d'une tablette de 8 mg), 46 % 2 mg et seuls 9 % 4 mg, ceci pour des raisons économiques, une tablette entière étant utilisée dans la grande majorité des cas par un groupe de 4 à 8 usagers. Cet usage contraste avec celui des pays économiquement développés, comme la France, où peuvent être injectés par occasion entre 6 et 10 mg de BHD. Selon les auteurs, une autre raison pourrait expliquer cette faible dose injectée : la volonté pour la plupart des sujets de se sevrer des opiacés plutôt que de rechercher un effet euphorisant (Otiashvili et coll., 2010).

Une étude réalisée en Australie (Winstock et Lea, 2010) précise que le mésusage de la BHD ne se fait pas uniquement, ni même majoritairement, par voie injectable. En effet, les auteurs montrent que si 26 % des sujets suivis en centres de soins en 2005[71] disent s'être déjà injecté de la BHD, le mésusage, quand il existe, repose le plus souvent sur une utilisation orale[72], le comprimé étant considéré comme facile d'emploi (du fait de sa petite taille et de sa dissolution rapide). Sont surtout rapportées dans ce pays des problématiques d'injection de méthadone : sur 350 patients bénéficiaires de méthadone vus dans ces mêmes centres de soins, les deux tiers (65,9 %) auraient rapporté s'être injecté au moins une fois le produit. Le risque de mésusage de ce traitement était 6 fois plus élevé si les sujets avaient consommé la méthadone avant leur mise sous traitement (primo-usage), ce qui était le cas pour la moitié d'entre eux. Il semble toutefois que ces patients n'aient pas une grande expérience de l'injection et que la régularité de ce mésusage ne concernait donc qu'une faible proportion d'entre eux.

Données sur les autres dimensions du mésusage des MSO en France

Le mésusage des MSO, et en particulier de la BHD, peut s'appréhender de plusieurs manières selon le type d'étude menée. Des indicateurs de mésusage relatifs aux doses quotidiennes moyennes reçues (DQM>32 mg/jour) ou au nombre de professionnels de santé sollicités au cours de l'année (nombre de médecins et/ou de pharmacies ≥ 5) sont fréquemment utilisés dans les analyses de données de remboursement de MSO (Cholley et coll., 2001 ; Claroux-Bellocq et coll., 2003 ; Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). Ainsi, un indicateur de polyprescription permettant de mesurer les quantités obtenues en excès par des usagers se faisant prescrire des médicaments par plusieurs prescripteurs en même temps (chevauchement d'ordonnances) a été défini (Thirion et coll., 2002 ; Micallef et coll., 2004 ; Pradel et coll., 2009).

71. Neuf centres de soins publics de la région de Nouvelle Galles du Sud.
72. Seuls 6 % des patients de cette étude bénéficiant d'un traitement par BHD disent l'avoir injectée au cours de plus de 10 occasions – 23 % l'ayant déjà injecté une fois ou plus - la majorité préférant le mésuser « directement » (par voie sublinguale ou orale).

Les enquêtes menées auprès de populations usagères de drogues explorent quant à elles plus largement le mésusage en appréhendant les finalités d'usages (soins et/ou « défonce »), les voies d'administration (orale, intraveineuse, sniff, inhalation), les modes d'acquisition (prescription et/ou marché parallèle) ou parfois le devenir du traitement (usage substitutif et/ou revente).

Approche du niveau de mésusage chez les individus bénéficiant de remboursements de MSO

Au cours du deuxième semestre 2002, l'analyse de données de remboursement de MSO sur plusieurs sites français[73] faisait état d'une prévalence de 6 % de sujets bénéficiaires de BHD ayant reçu une DQM supérieure ou égale à 32 mg/jour, et d'une prévalence identique de prescriptions obtenues par au moins cinq médecins sur la même période. Les sujets concernés étaient essentiellement localisés sur les sites de Paris, sa banlieue nord et Marseille (Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). Les deux éditions suivantes[74] menées sur des échantillons nationaux représentatifs de patients au cours des années 2006 et 2007 (Canarelli et Coquelin, 2010) ont fait apparaître une diminution importante de ces dosages supérieurs à 32 mg/jour qui ne concernaient plus que 2 % de l'ensemble des sujets en 2006 (n=84) puis 1,6 % l'année suivante (n=61). Il s'agit de sujets très majoritairement de sexe masculin (respectivement 84 et 88 %), plus âgés que la moyenne de l'échantillon (36 et 38,6 ans *versus* 35 ans) et principalement repérés en Île-de-France, PACA et Alsace. Par ailleurs, le nomadisme médical diminue entre 2006 et 2007 puisque le taux de sujets s'adressant à 5 médecins ou plus passe de 10 % à 6 %. La diminution de ces indicateurs de mésusage au niveau national est une conséquence directe de la mise en place depuis 2004 d'un plan de contrôle de l'Assurance maladie auprès des assurés suspects de détournement voire de trafic de BHD, plan renforcé à partir de 2006 (Cnamts, 2004).

Approche du niveau de mésusage en populations usagères de drogues

Les finalités de traitement ne sont pas les mêmes suivant les populations enquêtées puisque si la grande majorité des patients vus en ville (via leurs données de remboursement ou leur suivi en médecine générale à travers l'enquête Opema) sont en processus de soins, la plupart de ceux vus dans les structures de bas seuil ne le sont pas. L'enquête Prelud montrait ainsi en 2006 que, sur l'ensemble des sujets vus au travers de ces structures, la moitié recevait la BHD dans un but thérapeutique (49 %), un peu plus du quart l'utilisaient à des fins de « défonce » (28 %), et les autres (23 %) y recouraient avec ces deux objectifs (tableau 4.I). Si la voie d'usage la plus utilisée dans cette population est l'injection (56 % des usagers de BHD dans l'enquête

73. Étude menée sur 13 sites régionaux en 2002.
74. Études menées au niveau national, à partir de deux échantillons indépendants de patients ayant reçu en 2006 et en 2007 au moins un remboursement de BHD et/ou de méthadone sur chacune des deux années.

ENa-Caarud 2008), les usagers ont également recours à la voie orale (45 %) mais également à la voie sniffée (18 %) et inhalée (4 %). L'acquisition de la BHD se fait le plus souvent par prescription pour 60 % des sujets vus dans l'enquête Prelud, 15 % l'obtenant exclusivement à partir du marché parallèle et un quart des sujets par ces deux biais. Le mode d'acquisition de la BHD est différent dans une population plus insérée : l'enquête Oppidum retrouve que l'acquisition illégale ne concerne que 9 % des patients en protocole thérapeutique *versus* 97 % des sujets en dehors de tout protocole. Le même constat est fait pour les patients interrogés en médecine de ville (enquête Opema), puisque la grande majorité bénéficie de BHD par le biais d'une prescription régulière (94 %) plutôt que par *deal* (6 %) (tableau 4.I).

Quelques données relatives au trafic de MSO en France

Le trafic de la BHD s'est progressivement développé sur le territoire français avec l'apparition, dans un premier temps, de petits trafiquants non usagers à Paris et Marseille puis, dans un second temps, de l'implantation de petites scènes ouvertes[75] de BHD (Subutex®) où vendeurs et usagers peuvent se rencontrer directement sans avoir recours à des intermédiaires (Costes, 2010). L'expansion de ce marché noir de BHD est sous-tendue par plusieurs phénomènes : la demande soutenue du produit par une population très marginalisée comme celle des migrants n'ayant pas ou ne souhaitant pas avoir accès au système de soins (ORS PACA, 2009 ; Costes, 2010) ; l'insatisfaction de certains concernant leurs dosages les conduisant à compléter leur traitement par un achat dans la rue où l'offre est abondante ; le trafic à destination de pays où la BHD est moins disponible. Ce trafic fonctionne à l'heure actuelle toujours selon deux modalités : une activité diffuse de « petite revente » par des patients traités s'assurant un petit revenu – ou l'achat d'autres substances par ce biais – et une autre activité de « recueil » et de revente par un nombre réduit de personnes non nécessairement traitées mais envoyées en tant que « mules »[76]. La facilité de prescription auprès de certains médecins, voire la délivrance d'ordonnances de « complaisance », permet également d'alimenter le trafic (ORS PACA, 2009 ; Costes, 2010). Le plan de contrôle de l'Assurance maladie, lancé dès l'année 2004, en menant diverses actions auprès des professionnels de santé et/ou des patients a toutefois permis – même s'il n'a pas été décliné de manière aussi homogène selon les départements – de diminuer fortement ce phénomène au regard des prévalences de détournement actuellement constatées. Les patients stabilisés et les moins précaires, notamment, ont ainsi rejoint le cadre thérapeutique. Cependant, on constate que la BHD est toujours considérée comme étant très disponible

75. Il s'agit de lieux de vente et de consommation de produits où habitants et citoyens non-consommateurs sont confrontés à l'usage et au petit trafic de produits illicites dans des espaces publics.

76. Trafic professionnalisé visant le marché international essentiellement, de manière à ne pas être repérés par les caisses régionales de l'Assurance maladie.

sur le marché noir (Cadet-Taïrou et coll., 2010a), même si cette situation est probablement en partie due à une diminution conjoncturelle de la demande, elle-même liée à l'accroissement depuis 2006 environ de la disponibilité de l'héroïne en France.

Quant au trafic de méthadone, il est presque inexistant en France. Ceci s'explique notamment par le fait que cette molécule est associée à une utilisation par des usagers globalement plus insérés d'un point de vue social. La méthadone vendue sur le marché parallèle provient ainsi quasiment exclusivement de stocks et de surplus accumulés par des patients substitués, qui, pour diverses raisons[77], ne consomment pas la totalité de ce qui leur a été prescrit et délivré. Elle y est d'ailleurs plus souvent échangée (« troquée ») que vendue (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). Des observations récentes font également état d'une tendance chez certains usagers de drogues à recourir à la méthadone en auto-substitution, en amont de toute prise en charge. L'auto-substitution peut être liée à la gestion de manque ponctuel d'héroïne pour certains usagers ou s'inscrire dans une démarche durable (chez des usagers refusant de s'intégrer dans un protocole de substitution qu'ils jugent long et fastidieux ou par choix, pour les plus insérés, de ne pas mettre leur image sociale en danger en fréquentant un centre spécialisé) (Cadet-Taïrou et coll., 2010).

Une enquête menée à Paris en 2007 sur 659 sujets en garde à vue (Sec et coll., 2009) avait montré que près de 10 % d'entre eux avaient déclaré obtenir des médicaments psychotropes via le marché noir. Si le clonazépam (Rivotril®) arrivait en tête des médicaments illégalement obtenus (pour 42,6 % des sujets), les MSO arrivaient en deuxième position : 30,6 % s'étaient procuré de la BHD (dose moyenne de 13,7 mg/jour) et 21 % de la méthadone (dose moyenne de 54,6 mg/jour). Un peu moins d'un sujet sur cinq (18 %) s'était procuré des sulfates de morphine.

Co-prescriptions ou co-usages de médicaments chez les patients bénéficiant de MSO

Certains patients bénéficiant de MSO peuvent recevoir également des co-prescriptions, notamment de médicaments psychotropes. Ces molécules, en particulier les benzodiazépines, sont le plus souvent utilisées à visée thérapeutique, une part importante des patients étant confrontés à des problèmes de morbidité psychiatrique associés (Afssaps et CEIP, 2011 ; Laqueille et coll., 2009). Dans différents pays, 50 à 90 % des patients bénéficiant de MSO et

77. Du fait des règles de prescription strictes en termes de prescription et de délivrance, il arrive que des patients « économisent » leur traitement pour éviter d'éventuelles ruptures de traitement de quelques jours. Ceci explique qu'ils peuvent alors parfois « dépanner » d'autres patients, échanger leur méthadone contre d'autres produits ou en revendre un peu. Les logiques commerciales en lien avec ce produit restent toutefois marginales.

suivis en ambulatoire recevraient une prescription de médicaments psychotropes tout comme jusqu'à 50 % des patients pris en charge en structures de soins, même si les recommandations nationales, quand elles existent, tentent de décourager ces types d'associations du fait des risques de complications en termes de morbidité mais aussi de mortalité (Backmund et coll., 2005 ; Fatséas et coll., 2009). Tout usage associé de ces médicaments n'est pas synonyme de recherche de « défonce », même si certaines benzodiazépines sont connues pour être détournées et abusées, comme c'est le cas du flunitrazépam (Rohypnol®) , dont la prescription est pourtant encadrée depuis 2001 du fait des mésusages dont il a fait l'objet, mais qui est encore détourné chez des sujets socialement très marginalisés. Le clonazépam (Rivotril®) est également détourné, mais de manière plus limitée en raison d'un effet « défonce » moins marqué.

L'étude de Fatséas et coll. (2009), menée en région Aquitaine, a tenté de mettre à jour les motivations de recours aux benzodiazépines chez des sujets traités, en ville ou en structure de soins, par BHD ou méthadone depuis au moins un mois. La majorité des sujets interrogés (53 %) a rapporté une consommation « mixte », à la fois à visée thérapeutique et à visée hédonique, voire de « défonce », un tiers des sujets utilisant ces molécules uniquement à visée thérapeutique, et 15 % dans une optique uniquement hédonique. Ceux ayant recours à ces molécules à des fins exclusivement thérapeutiques les obtenaient plus souvent par prescription médicale que ceux les utilisant à visée de défonce ($p<10^{-3}$). Le premier objectif était d'obtenir un effet anxiolytique ($p<10^{-2}$), tout en recourant plus fréquemment à la voie d'administration adaptée (voie orale, $p<10^{-4}$). Les molécules identifiées étaient principalement celles habituellement prescrites en population générale (bromazépam et oxazépam en particulier). À l'inverse, les sujets recourant aux médicaments à visée hédonique ou de « défonce » seule avaient davantage recours à la polyconsommation de produits, obtenaient les benzodiazépines, en particulier le flunitrazépam (Rohypnol®), sur le marché noir et utilisaient des voies d'administration non-conformes (intraveineuse ou nasale notamment).

En Allemagne, une étude de Backmund et coll. (2005) s'est intéressée aux facteurs qui sous-tendraient une plus grande consommation de benzodiazépines chez les patients bénéficiant de MSO que chez les sujets consommateurs d'héroïne sans prise en charge thérapeutique. Sur 1 049 sujets interrogés et ayant pris de manière quotidienne soit de la méthadone, soit de la codéine ou encore de l'héroïne, un peu moins de la moitié de l'ensemble de ces sujets pris en charge (44 %) avaient ainsi consommé des benzodiazépines quotidiennement, et parmi eux, 20 % prenaient des doses élevées de benzodiazépines (60 mg/jour de Valium®, c'est-à-dire de diazépam, ou d'une molécule équivalente). De plus, au sein des 3 groupes, les prévalences de consommation de benzodiazépines les plus élevées se trouvaient chez les sujets bénéficiant d'un des deux traitements (méthadone ou codéine) plutôt que parmi ceux s'injectant de l'héroïne. Selon cette étude, le recours aux benzodiazépines serait

d'autant plus fréquent que les sujets seraient de sexe masculin, plus dépendants aux opiacés et avec un parcours de consommation plus long, et qu'ils seraient davantage polyconsommateurs (alcool et barbituriques en particulier). Les auteurs suggèrent également que ce recours « complémentaire » aux benzodiazépines pourrait également s'expliquer en partie par la recherche d'un plaisir que ne procureraient pas les seuls traitements.

L'enquête Cnamts/OFDT a analysé les co-prescriptions éventuelles de benzodiazépines au cours de l'année 2007 chez les patients ayant bénéficié d'un MSO (Canarelli et Coquelin, 2010) (tableau 4.II). D'autres médicaments, qu'ils soient suspects de mésusage comme le trihexyphénidyle ou Artane® (antiparkinsonien de synthèse consommé pour ses effets psychotropes), marqueur indirect d'une injection potentielle comme l'acide flucidique ou Fucidine® (antibiotique local fréquemment utilisé en cas d'abcès cutanés et donc marqueur possible d'une utilisation intraveineuse) voire suspects de trafic plus organisé comme le Cytotec®[78] ont également été analysés dans ce travail. L'intérêt était également de comparer le recours à ces molécules en termes de prévalence au sein de différents groupes de patients (échantillon global, patients bénéficiaires de la CMU et, pour la BHD, patients bénéficiant d'une DQM>32 mg/jour). Même s'il n'est pas possible de déterminer dans ce travail si ces prescriptions ont été effectuées sur la même ordonnance que les MSO, l'étude de consommations associées est informative.

Trois types de consommation s'individualisent ainsi chez les bénéficiaires de la BHD selon qu'ils ont un profil « standard » (selon qu'ils sont issus de l'ensemble de l'échantillon), qu'ils sont bénéficiaires de la CMU (environ 1/5e de la population bénéficiant de BHD) ou qu'ils reçoivent des DQM>32 mg/jour (1,6 % de la population). Le profil « standard » fait ainsi état d'une consommation de benzodiazépines chez un peu moins de la moitié des sujets (40 %) avec des molécules habituellement prescrites en population générale (prédominance du bromazépam ou Lexomil® et d'hypnotiques) et un recours quasi nul aux produits suspects de mésusage (Artane® et Cytotec®) prouvant que, dans leur grande majorité, ces sujets ne se livrent probablement pas à un trafic. Les sujets bénéficiant de méthadone ont un profil de consommation très similaire. Les individus bénéficiant de la CMU (respectivement 21,4 % et 18,7 % de ceux recevant de la BHD et de la méthadone), ont des niveaux légèrement supérieurs de prescription en benzodiazépines (53 %) et une comorbidité psychiatrique plus élevée puisque 10 % des bénéficiaires de BHD reçoivent de la cyamémazine (Tercian®) *versus* 8 % de l'ensemble de l'échantillon. Ils sont par ailleurs plus nombreux à recourir à l'acide fucidique (Fucidine®), marqueur probable d'injection (13 % *versus* 8 %) mais ne sont pas dans une dynamique de trafic (seuls 0,7 % reçoivent du Cytotec®). Les sujets

78. Antisécrétoire gastrique détourné et exporté comme produit abortif. Il existe en effet depuis quelques années un trafic à visée abortive de ce produit à destination de pays d'Afrique de l'Ouest (réseau prostitutionnel).

recevant la CMU, plus précarisés et fragilisés que les autres, ont donc des consommations plus problématiques (Canarelli et Coquelin, 2009) avec un probable recours plus fréquent à l'injection, mais ne sont pas concernés par le trafic. En revanche, les quelques sujets recevant plus de 32 mg/jour de BHD ont un profil très différent. Bénéficiant pour la grande majorité (85 %) de benzodiazépines, avec une prédominance de recours à des molécules davantage problématiques du fait de leur risque de détournement et de mésusage (clonazépam ou Rivotril® et flunitrazépam ou Rohypnol®), ces sujets ont également des niveaux importants de prescription de Cytotec® (15 %). Il doit en effet s'agir d'un groupe de patients tournés vers une activité de trafic, ou tout au moins suspects de mésusage, et de surcroît en grande difficulté (consommation, en plus des benzodiazépines, de cyamémazine ou Tercian® pour près de 20 % d'entre eux mais aussi de trihexyphénidyle ou Artane® pour 3 % et recours à l'injection pour certains puisque 15 % bénéficient de l'acide fucidique ou Fucidine®).

Environ 8 % des sujets bénéficiant de méthadone reçoivent également des prescriptions de Fucidine®, laissant supposer que la pratique d'injection n'est pas réservée aux sujets recevant de la BHD, et suggérant aussi que les injections concernent d'autres produits que la méthadone (Canarelli et Coquelin, 2009).

D'autres travaux montrent également ces « choix » ou « préférences » de recours aux benzodiazépines selon le profil des patients bénéficiant de BHD. L'étude de Varescon et coll. (2002) retrouvait, parmi les sujets injecteurs de BHD, une polyconsommation importante et une prescription préférentielle de flunitrazépam (Rohypnol®) (1/3 des sujets) suivi par le bromazépam (Lexomil®) (9 %) et le clorazépate (Tranxène®) (6 %). Une autre étude française menée entre 2001 et 2004 (Lavie et coll., 2009) auprès de 170 patients recevant un traitement par BHD depuis au moins 3 mois et recrutés par leur médecin prescripteur, a montré que si les deux tiers des individus (67 %) rapportaient avoir consommé des benzodiazépines au cours de leur vie, 15 % en avaient fait un usage simple[79] au cours des 30 derniers jours et 30,6 % un usage problématique sur la même période (dont 6,5 % de cas d'abus et 24,1 % de dépendance à ces molécules). Si l'usage simple de benzodiazépines était associé à un dosage faible de BHD (<4 mg/jour, p=0,01), l'usage problématique était associé avec différents facteurs de précarité (logement non stable et absence d'insertion professionnelle) et de comorbidité (symptômes anxieux et dépressifs). Étaient également observées plus fréquemment des co-consommations (alcool en particulier) et avec un dosage moyen de BHD plus élevé (>10 mg/jour).

79. L'usage simple est défini dans cette étude comme un usage de benzodiazépines au cours des 30 derniers jours sans critères d'abus ou de dépendance (à l'inverse de l'usage problématique sur la même période).

Tableau 4.II : Co-consommations de médicaments en particulier psychotropes au sein de différents groupes de patients bénéficiant de BHD ou de méthadone en 2007 (d'après Données CnamTS 2007, estimations OFDT)

MSO « groupe »	Médicaments co-consommés (%)	BHD « tous patients »	BHD « CMU+ »	BHD >32 mg/j	Méthadone « tous patients »	Méthadone « CMU+ »
Effectif Pourcentage au sein de l'échantillon		n=3 711 100 %	n=793 21,4 %	n=61 1,6 %	n=896 100 %	n=167 18,7 %
Médicaments psychotropes						
Benzodiazépines : Anxiolytiques	Tranxène® (%)	3,9	6,2	4,9	3,2	7,2
	Lexomil® (%)	14,9	18,5	29,5	14,9	20,3
	Valium 10 mg® (%)	6,3	10,6	21,3	8,5	12,6
	Seresta® (%)	8,3	10,3	22,9	8,3	7,2
	Rivotril® (%)	4,8	6,9	37,7	4,7	6,6
	Rohypnol® (%)	3,7	6,3	49,2	3,0	4,2
Benzodiazépines : Hypnotiques	Imovane® (%)	11,1	17,1	26,2	12,0	15,6
	Stilnox® (%)	13,5	16,6	26,2	13,4	11,3
Prescription d'au moins une de ces benzodiazépines	(%)	40,0	53,0	85,0	44,0	54,0
Neuroleptique	Tercian® (%)	8,2	10,3	**18,0**	7,0	5,9
Médicaments suspects ou indicateurs de mésusage						
	Artane® (%)	0,3 (n=12)	0,5 (n=4)	**3,3** (n=2)	0,2 (n=2)	0
	Cytotec® (%)	0,4 (n=14)	0,7 (n=6)	**14,8** (n=9)	0,3 (n=3)	0,6 (n=1)
	Fucidine® (%)	8,0 (n=301)	**13** (n=103)	**14,8** (n=9)	7,8 (n=70)	**12** (n=20)

En conclusion, le mésusage des MSO, en particulier de la BHD, a significativement diminué en France ces dernières années, les indicateurs ayant nettement décru entre 2002 et 2007, comme le montrent les études réalisées à partir des données de l'Assurance maladie. Le nombre de patients ayant bénéficié de DQM>32 mg/jour de BHD, indicateur clef de mésusage, est ainsi passé de 6 % à 1,6 % entre 2002 et 2007. Ce phénomène est une conséquence directe du plan de contrôle de l'Assurance maladie mené depuis 2004 auprès des assurés sociaux suspects de détournement voire de trafic de BHD, puis renforcé en 2006. Il est basé sur différents types d'actions selon les cas observés : établissement d'un protocole de soins, suspension de certaines prestations non médicalement justifiées voire poursuites pénales. Pour diminuer le mésusage et le détournement de certains médicaments, un arrêté en application de l'article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale a été adopté le

1er avril 2008. Il rend obligatoire pour la BHD (ainsi que pour la méthadone, le flunitrazépam et le méthylphénidate) l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance et, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre médecin traitant, médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et patient.

BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS, CEIP. OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultats de l'enquête 20, Octobre 2008. 2008

AFSSAPS, CEIP. DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances). Résultats de l'enquête 2008. 2010a

AFSSAPS, CEIP. OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire). Résultats de l'enquête 1, Novembre 2008. 2010b

AFSSAPS, CEIP. OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire). Résultats de l'enquête 2, Novembre 2009. 2011

BACKMUND M, MEYER K, HENKEL C, SOYKA M, REIMER J, et coll. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis* 2005, **24** : 17-29

BATEL P. Retombées économiques et sociales d'un traitement de substitution par Buprénorphine Haut Dosage. Résultats préliminaires après six mois de suivi. Étude ANISSE. 2001

BILAL S, MENARES J, DE LA SELLE P, TOUFIK A, PERDRIEUX Y. Effect of maintenance treatments on social life. A study with general practitioners. *Ann Med Interne (Paris)* 2003, **154** : S6-S14

CADET-TAÏROU A, CHOLLEY D. Approche régionale de la substitution aux opiacés 1999-2002 : pratiques et disparités à travers 13 sites français. OFDT, 2004

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, TOUFIK A, EVRARD I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport national du dispositif Trend. OFDT, 2008

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, CHALUMEAU M, COQUELIN A, TOUFIK A. Drogues et usages de drogues en France. État des lieux et tendances récentes 2007-2009 en france. Neuvième édition du rapport national du dispositif trend. OFDT, 2010a

CADET-TAÏROU A, COQUELIN A, TOUFIK A. CAARUD : profils et pratiques des usagers en 2008. *Tendances* 2010b, **74** : 1-4

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Premiers résultats d'une analyse de données de remboursement concernant plus de 4 500 patients en 2006 et 2007. OFDT, Tendances 2009, n° 65 : 6 p

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007. OFDT, Saint-Denis, 2010, 127 p

CHOLLEY D, GACHOT P, GAINET JM, OSTERMAN M, REMPP R, et coll. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : quel rôle pour l'assurance maladie ? *Revue médicale de l'Assurance Maladie* 2001, **32** : 295-303

CLAROUX-BELLOCQ D, DE BAILLIENCOURT S, SAINT-JEAN F, CHINAUD F, VALLIER N, et coll. Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'assurance maladie. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2003, **34** : 93-102

CNAMTS. Prise en charge médicale des toxicomanes : un plan d'actions pour renforcer le suivi des patients qui bénéficient d'un traitement de substitution (Subutex, méthadone). Cnamts, 2004

COSTES JM. Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif trend. OFDT, Saint-Denis, 2010, 192 p

COSTES JM, CADET-TAÏROU A, THIRION X, BELLO PY, PALLE C. Du point de vue de la santé publique, quels sont les résultats positifs que l'on peut attribuer aux traitements de substitution aux opiacés en termes de prise en charge médicale, psychologique et sociale des usagers et quels sont leurs effets défavorables ou non souhaités (mésusages...) ? *Alcoologie et Addictologie* 2004, **26** : 38S-54S

ESCOTS S, FAHET G. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage : investigation menée en France en 2002-2003. OFDT, 2004

EMCDDA (EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION). Buprenorphine-treatment, misuse and prescription practices. Selected issue 3. 2005. http://issues05.emcdda.europa.eu/en/page038-en.html

FATSEAS M, LAVIE E, DENIS C, AURIACOMBE M. Self-perceived motivation for benzodiazepine use and behavior related to benzodiazepine use among opiate-dependent patients. *J Subst Abuse Treat* 2009, **37** : 407-411

FÉDÉRATION FRANÇAISE D'ADDICTOLOGIE, ANAES. Conférence de consensus : Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. 23 et 24 juin 2004, Lyon

FHIMA A, HENRION R, LOWENSTEIN W, CHARPAK Y. Two-year follow-up of an opioid-user cohort treated with high-dose buprenorphine (Subutex). *Ann Med Interne (Paris)* 2001, **152 (Suppl 3)** : IS26-IS36

GRAU D, VIDAL N, FAUCHERRE V, LEGLISE Y, PINZANI V, et coll. Complications infectieuses induites par le mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex) : analyse rétrospective de 42 observations. *Rev Med Interne* 2010, **31** : 188-193

GUICHARD A, LERT F, CALDERON C, GAIGI H, MAGUET O, et coll. Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. *Addiction* 2003, **98** : 1585-1597

INSERM. Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Collection Expertise collective, Éditions Inserm, Paris, 2010

LAQUEILLE X, LAUNAY C, DERVAUX A, KANIT M. Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature. *Encephale* 2009, **35** : 220-225. Epub 2008 Oct 1.

LAVIE E, FATSEAS M, DENIS C, AURIACOMBE M. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009, **99** : 338-344

MICALLEF J, PRADEL V, THIRION X, JOLLIET P, LAPEYRE-MESTRE M. Use of the health insurance database by the centres for evaluation and information on pharmacodependance: examples, interests and future prospects. *Therapie* 2004, **59** : 581-588

MODELON H, FRAUGER E, LAURENCEAU D, THIRION X, MALLARET M, et coll. Psychotropic drug addiction: consumption study of specific population by the survey OPPIDUM 2004 from the CEIP network. *Therapie* 2007, **62** : 337-346. Epub 2007 Nov 6.

MORATTI E, KASHANPOUR H, LOMBARDELLI T, MAISTO M. Intravenous misuse of Buprenorphine. Characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clin Drug Investig* 2010, **30** : 3-11

OBADIA Y, PERRIN V, FERONI I, VLAHOV D, MOATTI JP. Injecting misuse of buprenorphine among french drug users. *Addiction* 2001, **96** : 267-272

ORS PACA. Pourquoi certains patients traités pour leur dépendance aux opiacés par la buprénorphine ne respectent-ils pas la prescription du médecin ? *Regard Santé* 2009, **21** : 4

OTIASHVILI D, ZABRANSKY T, KIRTADZE I, PIRALISHVILI G, CHAVCHANIDZE M, MIOVSKY M. Why do the clients of georgian needle exchange programmes inject Buprenorphine? *European Addiction Research* 2010, **16** : 1-8

PLANCKE L, AMARIEI A, DANEL T, BENOIT E, CHANTELOU ML, et coll. Influential factors in regular and intensive use of psychoactive drugs. *Therapie* 2009, **64** : 371-381

PRADEL V, FRAUGER E, THIRION X, RONFLE E, LAPIERRE V, et coll. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18** : 36-43

ROUX P, VILLES V, BRY D, SPIRE B, FERONI I, et coll. Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France. *Addict Behav* 2008, **33** : 1625-1629

SANSFACON D, BARBECHAT O, LOPEZ D, VALADE C. Drogues et dommages sociaux. Revue de littérature internationale. OFDT, 2005

SEC I, QUESTEL F, REY C, POURRIAT JL. Misuse of psychotropic medications in a population of subjects held for custody in the city of Paris. *Therapie* 2009, **64** : 129-134

THIRION X, LAPIERRE V, MICALLEF J, RONFLE E, MASUT A, et coll. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend* 2002, **65** : 197-204

VARESCON I, VIDAL-TRECAN G, NABET N, BOISSONNAS A. Buprenorphine abuse: high dose intravenous administration of buprenorphine. *Encephale* 2002, **28** : 397-402

VIDAL-TRECAN G, VARESCON I, NABET N, BOISSONNAS A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug Alcohol Depend* 2003, **69** : 175-181

WINSTOCK AR, LEA T. Diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients in public opioid treatment clinics in New South Wales, Australia. *Subst Use Misuse* 2010, **45** : 240-252

5
Consommation et mésusages en prison

De nombreuses données françaises ou internationales attestent de la relation qui lie la consommation (et le mésusage) de médicaments, les usages de drogues illicites, la morbidité psychiatrique et l'incarcération, relation qui amène à retrouver une forte présence des trois premiers éléments au sein des établissements pénitentiaires. L'état de détention lui-même et les conditions dans lesquelles celle-ci se déroule constituent également des facteurs pouvant favoriser l'apparition d'une symptomatologie psychiatrique (anxiété, tristesse, troubles du sommeil...). Ces éléments concourent au maintien d'une consommation de médicaments psychotropes parmi les détenus, plus importante que dans la population générale. L'hypothèse selon laquelle les traitements psychotropes pourraient également être utilisés comme réponse à des comportements non pathologiques réactifs à la situation carcérale ou pour faciliter l'adaptation à cette condition a néanmoins été posée.

En outre, la présence d'usagers de drogues en proportion importante dans les prisons, couplée à un accès aux substances psychoactives en général limité par rapport au monde extérieur va accroître une demande de médicaments psychotropes visant toute la gamme des fonctions recherchées par les usagers de drogues. La population carcérale constitue ainsi un groupe à haut risque en matière d'usage de drogues et de médicaments détournés en particulier.

Sources de données

Difficultés du champ

Les enquêtes sur les consommations pendant l'incarcération se heurtent à des difficultés d'ordres logistique et psychologique. La maîtrise des biais liés au moyen d'accès aux détenus exige par exemple une bonne connaissance du système carcéral particulièrement complexe. En effet, les études menées à partir des dispositifs de soins ou de psychiatrie en prison ne concernent que ceux qui demandent et obtiennent un contact avec ces unités, à l'exception des études concernant les entrants qui ne renseignent en fait que sur la situation extérieure. Les stratégies d'échantillonnage doivent s'adapter aux

contraintes administratives (Rapport Maguet, non publié). Les études où le détenu est interrogé directement sont peu nombreuses : on peut citer par exemple les travaux de Fernandez et Drulhe (2010), Bouhnik (1996 et 1999)... Certaines études interrogent les structures de soins (dossiers) (Facy et coll., 1995 ; Facy, 1997) ou utilisent des questionnaires administrés par le personnel de soins.

Interroger sur une pratique interdite, dans un cadre par nature répressif, ne va pas de soi. Les détenus craignent la rupture de confidentialité, et dans ce cas l'impact de leur réponse : stigmatisation, obtention ou non de substances médicamenteuses (De Maere, 2000 : cité par Maguet et coll., 2007, non publié ; Rotily et coll., 1998 ; Fernandez et Drulhe, 2010). Fernandez (2010) constate également combien « se confier » est un acte qui peut apparaître risqué aux détenus qui apprennent rapidement à l'éviter, y compris vis-à-vis de leurs co-détenus.

Entrées thématiques multiples

On ne peut pas aborder la question de la consommation et du mésusage de médicaments en prison sans se référer aux interactions multiples entre usage de drogues, incarcérations et pathologie mentale. Ces thèmes sont investis avec des angles de vue, des logiques, voire des idéologies sous-jacentes variés, notamment quand on se situe au plan international : respect de la loi ou des normes d'usage et de prescription des médicaments psychotropes, réduction des risques, santé mentale des entrants, rôle de l'emprisonnement dans le maintien de l'ordre social, rôle de l'incarcération sur la santé des détenus ou sur leur parcours de soins, équité de l'accès au soins...

La littérature consacre une part assez large à la description des entrants en prison (santé et usages de drogues), ce qui rend compte essentiellement des usages en dehors de la prison et témoigne de la forte proportion d'usagers de drogues parmi les personnes incarcérées (ORS Paca, 1993 ; Mouquet et coll., 1999 ; Mouquet, 2005 ; Sahajian et coll., 2006 ; Niveau et Ritter, 2008). En France, ces études sont rendues possibles du fait de l'existence depuis au moins 25 ans d'une visite médicale obligatoire pour tout détenu à l'entrée en prison.

Dans le cadre même de l'incarcération, la question des médicaments psychotropes est souvent abordée par le biais de l'accès aux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) ou au traitement d'autres pathologies psychiatriques. Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'accès aux TSO en prison, notamment sur la prévention des overdoses à la sortie (Costes et coll., 2004) et sur la prévention des réincarcérations (Rotily et coll., 2000 ; Levasseur et coll., 2002). Les autres questions abordées spécifiquement à propos des TSO concernent la gestion pratique de la prescription et de la délivrance des TSO en prison, l'étendue de l'offre et les pratiques en matière d'initiation ou de poursuite des TSO dans les établissements pénitentiaires et enfin la préparation à la sortie.

Certains aspects sont essentiellement évoqués à travers des données qualitatives, voire des témoignages : les trafics et leur gestion, les initiations au mésusage en prison, l'utilisation des médicaments (et particulièrement la BHD) comme source de revenus pour le cantinage[80], fonction que l'on versera au crédit ou au débit des médicaments, selon le positionnement adopté.

Certaines études qui décrivent les consommations de drogues, pendant l'incarcération, incluent les médicaments psychotropes (Facy, 1997 ; Borrey et coll., 2003 ; Plugge et coll., 2009 ; Postigo et coll., 2011 ; Jackson et coll., 2011). Cependant, la question de l'usage de drogues illicites durant l'incarcération, même sans aborder la question des médicaments, reste un champ pertinent à examiner, lorsque l'on s'intéresse à l'usage et au détournement de ces derniers : en effet, ces deux consommations (drogues illicites et médicaments) sont le plus souvent étroitement liées chez les usagers de drogues problématiques. De plus, on ne peut ignorer les transferts qui s'opèrent en milieu carcéral entre drogues illicites et médicaments psychotropes : les motivations à l'usage de drogues illicites peuvent être, pour une large part, extrapolées à certains usages médicamenteux. Le médicament reçu par prescription, comme dans le milieu communautaire, va constituer une monnaie éventuellement utilisable pour favoriser l'accès aux drogues illicites, la recherche de drogues illicites apparaissant alors comme un moteur possible d'alimentation du marché noir de médicaments (Fernandez et Druhle, 2010).

Les médicaments psychotropes peuvent apparaître de manière incidente dans le cadre d'études sur la santé mentale en prison (par exemple sur le suicide) ou sur le rôle de la prison dans les parcours de soins des pathologies psychiatriques. La prescription de médicaments psychotropes est utilisée dans certaines études épidémiologiques comme indicateur de l'existence de pathologies psychiatriques ou de l'existence de prises en charge psychiatriques.

Les pratiques d'injection en prison et des conditions d'injection constituent également un sujet qui mobilise les chercheurs du fait des risques de transmission du VIH et du VHC inhérents à ce mode d'usage.

La littérature sociologique interroge le rôle des médicaments psychotropes en prison, aussi bien dans le cadre du mésusage que dans celui de la prescription : entre le soin et l'outil d'adaptation à la prison (pour le détenu) et celui de la régulation de comportements pas nécessairement pathologiques (pour l'institution).

Les conséquences de l'usage de médicaments psychotropes en prison, détournés ou non, constituent un champ particulièrement peu documenté.

---

80. La cantine est la « boutique » de l'établissement pénitentiaire où le détenu peut acheter divers objets ou denrées dans la limite de ses moyens financiers. Cette possibilité de « cantiner » s'exerce sous le contrôle du chef d'établissement et dans les conditions prévues par le règlement intérieur qui fixe les jours, heures, modalités des commandes et des livraisons. La possibilité de cantiner peut éventuellement être limitée par le directeur de l'établissement (Source : prison.eu.org).

Contexte carcéral en France

Surpopulation

La population carcérale s'élevait, au 1er mai 2010, à 61 604 détenus (France entière) dont 74,1 % étaient condamnés[81]. Les détenus étaient répartis dans 191 établissements pénitentiaires d'une capacité opérationnelle globale de 56 779 places, supportant un taux d'occupation moyen réel égal à 118 %[82] (Tournier, 2010 ; Obradovic et coll., 2011). Ce taux masque cependant d'importantes disparités. Alors que dans les établissements pour peine, dont les flux sont régulés par un *numerus clausus*, le nombre de détenus pour 100 places baisse (85 en 2010), la surpopulation concerne avant tout les maisons d'arrêt ou les quartiers « maisons d'arrêt » des centres pénitentiaires[83] censés héberger une majorité de prévenus en attente d'un jugement, et les condamnés à de courtes peines[84]. Le taux d'occupation moyen (grande variation selon les établissements) y atteint 125 détenus pour 100 places (Obradovic et coll., 2011). Après avoir franchi son niveau maximum en 2004 (121 % en moyenne), le taux de surpopulation carcérale français tend actuellement à se réduire, suite à la construction de nouveaux établissements et à un accroissement de l'utilisation des aménagements de peine ou des alternatives à l'incarcération (Aebi et Delgrande, 2010 ; Portelli, 2010 ; Obradovic et coll., 2011 ; Timbart, 2011). En dépit de ces mesures, la France se distingue en Europe par une surpopulation carcérale supérieure à celle de ses voisins (Aebi et Delgrande, 2010).

Outre la surpopulation, les conditions de vie et de traitement des détenus dans le dispositif carcéral français ne cessent, depuis plus de dix ans, d'être régulièrement dénoncées tant par les intervenants directs en prison (Vasseur, 2000 ; par exemple) que par les observateurs divers aux plans national et international (OIP, 2000 ; Hyest et Cabanel, 2000 ; Mermaz et Floch, 2000 ; OIP, 2003 et 2005 ; CPT, 2006).

Prise en charge des addictions et des troubles psychiques

Ce point est amplement traité dans la contribution d'Obradovic (2011), présentée pour partie dans une communication à la fin de ce rapport, qui explicite notamment les différentes structures de soins en prison.

---

81. Les autres détenus étant des prévenus c'est-à-dire en détention préventive dans l'attente d'un jugement.
82. Le taux d'occupation moyen théorique est en fait égal à 108 %. Cet indicateur ne rend cependant pas compte de la réalité car il ne tient pas compte du nombre de places fonctionnelles mais inoccupées qui s'élevaient au nombre de 4 668 à la date du calcul (Tournier, 2010).
83. Qui offrent 60 % des places opérationnelles et donc accueillent une part plus importante des détenus du fait de la surpopulation.
84. C'est-à-dire dont le reliquat de peine n'excède pas un an.

Très schématiquement, le dispositif de soins en prison comporte :
- 16 Csapa qui couvrent environ 25 % de la population pénale ;
- 26 SMPR (services médico-psychologiques régionaux) ;
- 178 UCSA (unités de consultation de soins ambulatoires) adossées à un hôpital général, depuis la loi du 18 janvier 1994 qui transfère la santé en prison du ministère de la Justice au ministère de la Santé ;
- 4 UPS (unités de préparations à la sortie).

La prise en charge des addictions en prison dispose de plusieurs outils. La visite médicale obligatoire à l'entrée en prison (Mouquet, 2005 ; Obradovic et coll., 2011) permet notamment de décrire « les entrants » et le repérage des addictions. Cependant, ce repérage n'est pas encore systématiquement mis en œuvre (Obradovic et coll., 2011). La remise d'un livret d'accueil de l'établissement pénitentiaire et du livret de l'UCSA permet d'informer le détenu sur les moyens d'accès à une consultation et à l'offre disponible en termes de prévention. L'offre de traitements de l'addiction proposée en milieu carcéral comporte l'aide au sevrage, le *counselling*, et surtout le traitement de substitution depuis 1994. La mise à disposition des traitements de substitution en prison a été progressive et parfois difficilement acceptée par les professionnels en place[85]. À l'heure actuelle, la poursuite des traitements initiés à l'extérieur n'est pas encore systématique (Obradovic et Canarelli, 2008 ; Obradovic et coll., 2011).

Les données les plus récentes concernant l'accès aux TSO en milieu carcéral sont issues de l'inventaire Pri2de (Programme de recherche et intervention sur la prévention du risque infectieux en milieu pénitentiaire) réalisé en juin 2010, et de l'enquête Prevacar[86] mise en place en juin 2010 par la DGS et l'InVS.

Au cours des dernières années, le nombre total de détenus sous TSO a augmenté et le nombre de services médicaux refusant de prescrire des TSO a baissé. En 2010, d'après l'inventaire Pri2de, 9 % de l'ensemble des détenus bénéficient d'un TSO ; 2/3 des détenus concernés sont substitués par BHD et 1/3 par méthadone (Michel et coll., 2011). D'après l'enquête Prevacar, un tiers des TSO sont initiés pendant l'incarcération (40 % pour la BHD et 13 % pour la méthadone).

Cependant, une présentation inadaptée des traitements persiste dans certains établissements pénitentiaires. D'après l'inventaire Pri2de, 19 % des établissements déclaraient piler ou diluer la BHD afin de limiter son détournement ; par ailleurs, les posologies de méthadone étaient plafonnées dans 17 % des

85. Ainsi, la buprénorphine haut dosage, comme la méthadone, apparaissent rarement dans les études datant d'avant les années 2000.
86. Enquête Prevacar – Volet offre de soins – VIH, hépatites et traitements de substitution en milieu carcéral. Direction générale de la santé. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete_PREVACAR_-_Volet_offre_de_soins_-_VIH_hepatites_et_traitements_de_substitution_en_milieu_carceral_octobre_2011.pdf

établissements alors qu'aucune limitation posologique n'est prévue dans l'AMM (Michel et coll., 2011).

Concernant la prise en charge des troubles psychiques en général, il est fait état d'un déficit de prise en charge médico-psycho-sociale des toxicomanes pendant l'incarcération (Yacoub, 2001) et de la difficulté de mener une prise en charge psychologique dans ce cadre (Golovine, 2004). L'accès aux soins psychiatriques est également mis en cause : Mouquet (2005) indique que 19 % des entrants en prison vus dans le cadre de l'enquête « Entrants 2003 » sont dirigés vers une consultation de psychiatrie, d'alcoologie ou de toxicomanie, alors qu'une étude réalisée en 2001 au sein des SMPR identifiait 52 % des entrants comme nécessitant un suivi psychologique. L'auteur attribue cette différence à la spécialisation des médecins de SMPR susceptibles d'opérer un repérage plus précis et constate de surcroît que l'indication d'une consultation spécialisée en psychiatrie, alcoologie ou toxicomanie est plus fréquente lorsque l'établissement dispose d'un SMPR (plutôt que d'être rattaché à un service de psychiatrie générale) même si le SMPR ne voit pas systématiquement tous les entrants. Il semble ainsi que l'accès aux soins psychiatriques soit facilité par la présence d'un SMPR (Mouquet, 2005). Sur les 26 SMPR français, 24 voient systématiquement tous les entrants en prison. En 2003, 43 % des entrants en prison bénéficiaient d'une évaluation psychologique systématique par un professionnel spécialisé en santé mentale et 54 % de la même population rencontrera un tel professionnel au cours de sa période d'incarcération.

Enfin, la préparation à la sortie et l'organisation de la continuité des soins après la sortie constituent un dernier élément de la prise en charge. L'étude d'Obradovic en 2004 a estimé que dans deux-tiers des 157 établissements, la continuité des soins à la sortie de prison était particulièrement problématique (Obradovic, 2004). En dépit de la mise en place de sept Unités pour sortants de prison dont 4 seulement demeurent actuellement, la situation a peu évolué (Obradovic et coll., 2011). Une évaluation publiée en 2010 a néanmoins montré qu'un relais était correctement assuré pour les patients sortant sous méthadone, après une primo-prescription par les UCSA (Obradovic et Canarelli, 2008).

Usage de drogues, consommation et mésusage de médicaments psychotropes et troubles psychiatriques

Les usagers de drogues sont surreprésentés dans la population carcérale et la consommation ou le mésusage de médicaments psychotropes y sont fréquemment associés à l'usage de drogues comme à l'extérieur du monde carcéral. Ce point est documenté depuis longtemps par les études menées chez les entrants en prison, en France comme au plan international.

Interpellations et incarcérations chez les usagers de drogues

Les usagers de drogues connaissent un fort taux d'incarcération. Cependant, les écarts entre les estimations sont importants et on peut s'interroger sur l'influence de la couverture géographique des études ou des précisions fournies pour éviter aux usagers de confondre garde à vue et incarcération. Le dispositif d'information Recap (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge) mené dans les Csapa (Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie) indique qu'en 2010, 43,9 % des usagers de Csapa interrogés dans le cadre de l'étude ont déjà été incarcérés dans la vie (Palle et Bastianic, 2011). Dans l'étude Coquelicot 2004 menée dans 5 villes françaises auprès d'un échantillon d'usagers injecteurs et/ou snifeurs au cours de la vie, vus en Caarud (Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues), Csapa ou par des médecins généralistes, 60 % des usagers de drogues interrogés déclarent avoir été incarcérés au moins une fois dans leur vie (Jauffret-Roustide et coll., 2009). Le système d'information Recap qui recueille annuellement et sur une base exhaustive des données sur les usagers des Csapa rapporte, en 2010, un taux d'incarcération déclarée dans la vie de 39 % pour les usagers de drogues recourant aux opiacés ou aux stimulants et de 16 % pour les consultations visant les seuls consommateurs de cannabis (Palle et Bastianic, 2011, non publié). Hyest et Cabannel estimaient en 2000 que près d'un quart des toxicomanes français passait par la prison chaque année (Hyest et Cabanel, 2000). Enfin, 17 % des usagers qui fréquentent les Caarud[87], interrogés dans le cadre de l'étude ENa-Caarud, déclarent au moins une incarcération dans l'année.

Par ailleurs, tous les usagers de drogues ne courent pas le même risque d'être incarcérés (Cadet-Taïrou et coll., 2010), les usagers les plus précaires connaissant le risque le plus important[88]. Ces usagers les plus précaires sont également les plus fréquemment mésuseurs de médicaments psychotropes pour deux raisons. La première est qu'ils ne peuvent accéder à d'autres substances beaucoup trop chères et qu'ils bornent leurs consommations quotidiennes à des produits plus accessibles : alcool, buprénorphine haut dosage, benzodiazépines et crack éventuellement. La deuxième est qu'il s'agit de jeunes polyusagers qui consomment les médicaments de la même manière que les substances illicites (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Les spécificités des usagers de drogues les plus fréquemment incarcérés par rapport à l'ensemble des usagers de drogues sont particulièrement mises en évidence par la comparaison entre les profils de

87. C'est donc une population d'usagers de drogues plus actifs et plus précaires que ceux qui, suivis en centres de soins, sont plus ou moins insérés dans un processus thérapeutique.
88. Dans l'étude ENa-Caarud 2008 menée auprès des usagers des Caarud, c'est-à-dire de structures de réduction des risques pour les usagers de drogues, 22,4 % des personnes classées dans un groupe d'usagers considéré comme le plus précaire à l'aide d'une classification ascendante hiérarchique avaient été incarcérées dans l'année contre 17,6 % pour le groupe « moyennement précaire » et 12,4 % pour le groupe de personnes faiblement précaires ou non précaires (Cadet-Taïrou, 2010).

ceux pris en charge en Csapa hors prison et ceux pris en charge en Csapa intra-carcéral.

Pauly et coll. (2010) ont comparé des personnes pharmacodépendantes ou sous traitement de substitution. Les unes, entrant en incarcération, sont vues dans un centre de soins spécialisé carcéral (n=893), les autres sont vues dans un Csapa classique non carcéral (n=12 115). Les données sont celles recueillies de 2003 à 2006 par l'enquête Oppidum (Pauly et coll., 2010) (tableau 5.I).

Tableau 5.I : Comparaison des caractéristiques entre les entrants en incarcération vus dans une structure de soins et les usagers des Csapa (d'après Oppidum 2003-2006)

	Détenus (N=893) %	Non détenus (N=12 115) %
Premier contact avec un Csapa	53	20
Dépendance alcoolique	37	20
Voie intraveineuse	11	10
Snif	30	17
Consommation de médicaments	69	85
dont obtention illégale	35	14
dont doses>AMM	24	9
Traitement de substitution	51	74
Médicaments hors « TSO sous protocole »	63	58
Benzodiazépines	36	24
Antidépresseurs	4	10
Neuroleptiques	3	8
Produits illicites	65	53
Nombre de produits consommés	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1,2

Les sujets entrant en prisons sont plus jeunes (30,2 ans *versus* 32,4 ans), plus précaires concernant les revenus, le niveau d'étude et le travail (20 % sont en « grande précarité » *versus* 8 % chez les non détenus). Les entrants en prison consomment davantage de psychotropes illicites que les autres usagers de drogues vus en dispositif de soins. Ils consomment moins de médicaments dans l'ensemble – ils sont moins souvent sous traitement de substitution – mais davantage de médicaments détournés. Ces différences relèvent probablement de deux facteurs : les risques d'incarcération seraient associés à la précarité et globalement à un degré d'usage problématique de médicaments détournés plus important ; les usagers non incarcérés, fréquentant volontairement les Csapa, se situent à un stade de leur parcours où ils sont probablement davantage insérés dans un processus de soins que les usagers incarcérés arrivant aux soins du fait de leur incarcération.

Prévalences des usagers de drogues en prison

Au cours de l'année 2008, environ 13 000 personnes ont été incarcérées au titre d'une infraction à la législation des stupéfiants (ILS) soit près de 15 % du total des incarcérations[89] (Gandilhon, 2010). Au 1er janvier 2009, 14 % de la population carcérale déjà condamnée l'étaient au titre d'une ILS[90]. En dix ans, le nombre de personnes incarcérées pour ce motif a augmenté de 165 % (Direction de l'administration pénitentiaire, cité par Gandilhon, 2010), évolution en partie liée à la hausse des phénomènes délictueux de trafic de drogue qui a accompagné la diffusion des consommations depuis les années 1970. Néanmoins, ces données sous-estiment largement la part des personnes incarcérées qui sont usagers de drogues ou impliquées dans les trafics. En effet, les individus mis en cause dans le cadre d'une ILS pour usage-revente ou trafic sont fréquemment incarcérés pour un autre crime ou délit (Gandilhon, 2010).

Les mesures de l'usage antérieur de drogues chez les personnes incarcérées ou entrantes montrent des prévalences d'usages de drogues illicites très supérieures à celles retrouvées en population générale. Ainsi, la part des personnes incarcérées en Europe déclarant avoir déjà consommé une drogue illicite au cours de la vie s'étendait au début de la décennie 2000 entre 29 % et 86 % selon les études et les pays (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2002) (figure 5.1).

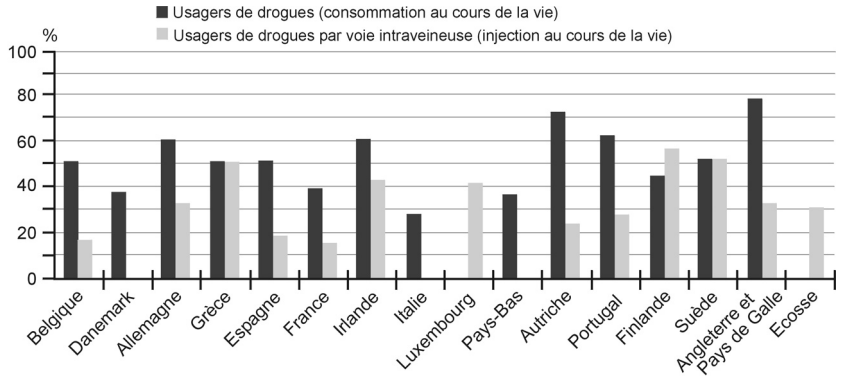


Figure 5.1 : Part des personnes incarcérées ayant consommé des drogues illicites au cours de leur vie dans l'Union Européenne (d'après OEDT, 2002)

Une étude visant à mesurer la prévalence de l'infection par le VIH et le VHC et menée dans un réseau de pays européens (Belgique, France, Allemagne, Italie, Portugal, Espagne et Suède) parmi des hommes incarcérés a par ailleurs estimé à 32 % le nombre d'entrants en prison ayant injecté un produit au moins une fois dans leur vie, en 1997-1998 (Bird et Rotily, 2002).

89. Mesure de flux
90. Mesure de stock

La principale étude française conduite chez les entrants en prison est celle de la Drees (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) dont l'objet était de mesurer leur état de santé. Le recueil se déroule lors de la visite médicale d'entrée, dans les maisons d'arrêt et quartiers « maisons d'arrêt » des centres pénitentiaires pendant une durée variable selon la taille des établissements pour prendre en compte les disparités dans les flux d'entrants[91]. La dernière édition de l'enquête s'est déroulée en 2003 (Mouquet, 2005) (tableau 5.II).

Tableau 5.II : Prévalence (%) de consommations déclarées de substances psychotropes et de traitements de substitution et fréquence de prise en charge psychiatrique et d'antécédents de tentative de suicide chez les entrants en prison en 2003 (d'après Mouquet, 2005)

Plus de 6 cigarettes	70,4
Consommation excessive d'alcool Au moins 5 verres par jour pour les hommes et 3 verres par jour pour les femmes et/ou au moins 5 verres consécutifs au moins une fois par mois	30,9
Utilisation prolongée et régulière de drogues illicites au cours des 12 mois avant l'incarcération[a,b] dont :	33,3
Cannabis	29,8
Héroïne, morphine ou opium	6,5
Cocaïne ou crack	7,7
Médicaments utilisés de façon toxicomaniaque	5,4
Autre produit (LSD, ecstasy, colles, solvants...)	4,0
Polytoxicomanie[c]	10,5
Utilisation de drogue illicite par voie intraveineuse	
Au moins 1 fois	6,5
Au cours des 12 mois précédant l'incarcération	2,6
Traitement de substitution en cours par :	
Méthadone	1,5
Subutex	6,0
Traitement en cours par médicaments psychotropes[a] dont :	14,8
Neuroleptiques	4,5
Antidépresseurs	5,1
Anxiolytiques ou hypnotiques	12,0
Suivi régulier ou hospitalisation en psychiatrie (12 mois précédents)	9,1
Tentative de suicide dans les 12 mois avant l'incarcération	5,9

Source : Enquête « Fiche santé entrant de l'état de liberté », Drees (champ : France entière).
[a] Le total est inférieur à la somme des lignes, un même entrant pouvant consommer plusieurs produits ; [b] Utilisation d'au moins une substance ; [c] Utilisation d'au moins deux substances

91. N=8 728 (soit un entrant sur 13). Les individus sont pondérés *a posteriori* pour tenir compte des durées de recueil différentes. 12 établissements sur 54 n'ont pas participé.

La prévalence du tabagisme quotidien est plus élevée parmi les entrants en prison que dans la population générale et ce quelle que soit la classe d'âge[92] (par comparaison avec l'enquête EPVC[93] de l'Insee). Les prévalences d'usage de drogues illicites sont également bien supérieures à celles observées en population générale en dépit d'un probable biais de déclaration supérieur : en 2005, 9 % des 18-25 ans (catégorie la plus consommatrice de produits illicites en population générale) étaient usagers réguliers de cannabis, et 0,2 % des hommes de 18-64 ans avait consommé de l'héroïne au moins une fois au cours de l'année écoulée et 0,9 % de la cocaïne (Mouquet, 2005). Par ailleurs, 5,4 % des entrants déclarent une consommation de médicaments psychotropes de type « toxicomaniaque »[94] « prolongée et régulière » et près de 15 % des entrants sont en cours de traitement par médicaments psychotropes. Si aucune mesure identique n'existe en population générale, l'auteur compare cette donnée à la part des hommes de 25 à 54 ans qui déclarent avoir consommé un médicament psychotrope au cours des 24 dernières heures (soit environ 5 %) dans l'enquête ESPS (enquête pour la santé et la protection sociale : enquête biennale de l'Irdes) de 2002 (Mouquet, 2005).

L'extrapolation des résultats de cette enquête au flux actuel des entrants en prison (environ 80 000 entrants) conduirait à estimer le nombre de « consommateurs de psychotropes à problème » à 24 000 et le nombre de personnes dépendantes aux opiacés et aux stimulants à 4 000 (Gandilhon, 2010).

En dehors des comparaisons menées entre entrants en détention et d'autres populations (population générale, usagers de drogues non détenus...), les études sur les entrants en prison sont utilisées comme système d'information sur les usages de drogues. L'étude de Yacoubian (2003) menée aux États-Unis à partir du système d'information ADAM (*Arrested Drug Abuse Monitoring Program*)[95], développé par l'Agence Nationale de recherche et d'évaluation du ministère de la justice américain (NIJ), vient pour sa part confirmer le lien entre consommation de benzodiazépines chez les entrants en prison et usage de drogues illicites. Un questionnaire et un échantillon d'urine ont été recueillis par un enquêteur auprès de 862 adultes dans les 48 heures suivant leur entrée en détention dans un établissement de Philadelphie en 1997. Comparés aux personnes n'ayant pas consommé de benzodiazépines récemment, les détenus dont l'urine contenait des benzodiazépines étaient, selon une

92. L'auteur signale que la prévalence du tabagisme quotidien est deux fois plus importante chez les entrants en prison que dans la population générale chez les hommes âgés de 18 à 54 ans.
93. Enquête permanente sur les conditions de vie des ménages
94. Le terme toxicomaniaque n'étant pas défini, on ignore ce qu'il intègre exactement. Les prises de médicaments psychotropes en gestion du manque ou de la chute d'effets de stimulants ne sont vraisemblablement pas incluses, conduisant peut-être à une sous-évaluation des consommations de médicaments détournées.
95. L'objectif général d'ADAM est l'évaluation des usages de drogues chez les entrants en prison. L'objectif de l'étude est de déterminer les facteurs liés à un usage récent de benzodiazépines.

régression logistique multiple, plus souvent des hommes, avaient plus fréquemment consommé de l'alcool (OR=2,2) et/ou des barbituriques (OR=9,6) dans les trois jours précédant l'incarcération et leurs urines étaient plus fréquemment positives au cannabis (OR=2,7), aux opiacés (OR=6,16) et à la PCP[96] (OR=2,38) (Yacoubian, 2003). Wunsch et coll. (2008) utilisent également, dans le cadre d'une étude rétrospective, les dossiers de 233 personnes incarcérées ou en liberté conditionnelle entre 2000 et 2004 dans l'espace rural du sud-ouest de l'État de Virginie (États-Unis) pour montrer les particularités des usagers de drogues[97] ayant déclaré un usage d'oxycodone (Oxycontin®) hors contrôle médical, résultats qui rejoignent dans l'ensemble ceux mis en évidence dans la population des usagers de drogues (Wunshch et coll., 2008).

Morbidité psychiatrique chez les personnes incarcérées

La prévalence des pathologies psychiatriques ou de la symptomatologie psychiatrique est particulièrement élevée chez les personnes incarcérées. L'étude de Mouquet (2005) auprès des entrants en prison, observe que près d'un entrant sur dix affirme avoir été suivi régulièrement (au moins une fois par trimestre) par un psychiatre, un psychologue ou un infirmier psychiatrique ou bien avoir été hospitalisé en psychiatrie dans les 12 mois précédant l'incarcération (tableau 5.II). À titre de comparaison, un homme âgé de 12 à 75 ans sur 30, interrogé dans le Baromètre santé 2000 (Inpes), déclare avoir consulté un professionnel en santé mentale au cours de l'année précédente (Guilbert et coll., 2001 ; Mouquet, 2005). Par ailleurs, 5,9 % des entrants en détention déclarent avoir fait une tentative de suicide dans les 12 mois précédant l'incarcération. L'élément de comparaison proposé en population générale est la prévalence des tentatives de suicide ayant nécessité une hospitalisation chez les hommes âgés de 15 à 44 ans qui se situe à 1 sur 375 soit 0,27 % (Mouquet, 2005).

La morbidité psychiatrique observée chez les détenus est le fait de la morbidité psychiatrique préexistante mais également de la souffrance psychique, angoisse et dépression qui peuvent naître du processus judicaire et de la détention (Terra, 2003 ; Fernandez et Drulhe, 2010). En 2006, Falissard et coll. montraient que 70,5 % des personnes incarcérées[98] souffraient de pathologies psychiatriques dont environ la moitié (36,3 %) d'un niveau de gravité sérieux, grave ou très grave. En outre, 16,2 % des détenus restants étaient considérés comme des « cas » situés aux limites des critères diagnostiques (Falissard et coll., 2006).

96. Phencyclidine. Il s'agit d'un solvant.
97. L'abus ou la dépendance étaient attestés par le score à l'*Addiction Severity Index* (ASI).
98. Sur 799 tirées au sort dans un échantillon stratifié de 20 établissements et interrogées séparément par deux cliniciens, l'un posant un diagnostic à partir d'une grille diagnostique, l'autre à partir d'un entretien clinique.

Le suicide en milieu carcéral, s'il ne témoigne pas forcément d'une morbidité psychiatrique à proprement parler, résulte de l'atteinte d'un niveau de souffrance ou de stress pour la gestion desquels le détenu n'a pas pu ou su trouver d'autres solutions (Terra, 2003). Multifactoriel, il peut être relié tant à la préexistence de fragilités (pathologies psychiatriques préexistantes, personnalités « *borderline* »...), que des événements préalables au processus judiciaire (nature de l'infraction) ou survenant au cours de celui-ci et pendant l'incarcération (Terra, 2003). Le suicide survient particulièrement pendant les deux premières années de détention. Une centaine de suicides ont lieu en prison chaque année, soit deux fois plus qu'il y a vingt ans. Cela représente un taux de suicide cinq à six fois supérieur à la moyenne nationale (Obradovic et coll., 2011). La France fait partie des pays européens déclarant les plus forts taux de suicides en incarcération (Sénat, 2009 : cité par Obradovic et coll., 2011), avec 18 suicides pour 10 000 détenus (2009).

On notera que la morbidité psychiatrique est également plus fréquente chez les usagers de drogues que dans la population générale. Chez les usagers de drogues, la morbidité psychiatrique est particulièrement associée à un usage inadéquat (mésusage) des médicaments psychotropes. Les usagers de drogues problématiques[99] porteurs d'une comorbidité psychiatrique semblent donc cumuler les facteurs de risques de consommer de manière inappropriée des médicaments psychotropes lorsqu'ils sont incarcérés.

C'est ce que l'étude de Jackson et coll. (2011) démontre en comparant, parmi une population d'individus condamnés à des travaux d'intérêt général comme alternative à l'emprisonnement, un groupe d'usagers de drogues présentant une comorbidité psychiatrique (UDCP, N=1 845) à un groupe d'usagers de drogues ne présentant pas de symptomatologie psychiatrique (UDS, N=1 876) et à un groupe témoin de personnes non usagères de drogues et sans comorbidité psychiatrique (T, N=1 974). Le questionnaire, rempli par entretien à l'entrée dans le dispositif, est utilisé rétrospectivement. L'existence d'un usage problématique de drogues est attestée par les réponses à une grille de questions issues du DSM-IV. La morbidité psychiatrique est caractérisée par le fait de déclarer « avoir un traitement psychotrope en cours » au moment de l'entretien. Une régression logistique binomiale comparant le groupe UDCP aux UDS puis au groupe T, montre une sorte de gradation entre les trois groupes, les UDCP apparaissant plus précaires que les UDS et beaucoup plus précaires que les témoins (par exemple, les UDCP sont au chômage 1,9 fois plus fréquemment que les UDS et 3,9 fois plus souvent que les témoins). Ils sont classés comme abuseurs de substances (cocaïne et opiacés surtout) 1,5 fois plus que les UDS. Ils consomment également plus souvent des tranquillisants ou hypnotiques que les usagers de drogues sans comorbidité psychiatrique mais la différence n'est pas significative (19,9 % *versus* 10,7 %) (Jackson et coll., 2011).

99. Le terme anglais utilisé est « *substance use disorders* » et fait référence à la définition du DSM IV. Il englobe l'abus et la dépendance.

Consommations pendant l'incarcération

On dispose de très peu de données françaises sur les usages de substances illicites et sur les consommations et mésusages de médicaments psychotropes au cours de l'incarcération.

Dès 1996, alors que les traitements de substitution sont encore peu disponibles en prison, le groupe de travail présidé par JP Jean à la demande du Garde des Sceaux renseigne déjà indirectement sur l'usage de drogues illicites en prison à travers une analyse des « incidents » (Jean, 1996). Un certain nombre de travaux qualitatifs vont s'attacher quant à eux à documenter les consommations de drogues illicites et de médicaments détournés. Il s'agit de rapports officiels tels que celui de la Commission d'enquête sur les conditions de détention mandatée par le Sénat (Hyest et Cabanel, 2000), des auditions réalisées dans le cadre du Groupe Pompidou (2000), ou de la mission Santé-Justice portant sur la réduction des risques (Stankoff et Dherot, 2001) mais également d'études sociologiques menées auprès de détenus ou d'anciens détenus (Bouhnik, 1996 ; Bouhnik et coll., 1999). Les données quantitatives sont quant à elles peu nombreuses et très disparates (Jaeger et Monceau, 1996 ; Rotily et coll., 1998 et 2000).

Usage de drogues en prison

Dès 1996, le rapport du groupe de travail de JP Jean atteste de la présence de drogues illicites et d'un trafic de médicaments en prison : tous les établissements pénitentiaires signalent des saisies de substances psychotropes, majoritairement en Île-de-France, en région Provence-Côte d'Azur et dans le Nord de la France. Il s'agit toujours de quantités minimes. Les principales substances concernées sont le cannabis (71,5 % des cas) puis les médicaments détournés (8,2 %) et enfin l'héroïne et les autres produits illicites. Des saisies de seringues et de matériel destiné à produire des substances de remplacement sont également notifiées (Jean, 1996). Le cannabis est en effet le produit le plus consommé en prison en France (Hyest et Cabanel, 2000 ; Stankoff et Dherot, 2001). Il y semble généralement toléré, faisant office de soupape de sécurité (Hyest et Cabannel, 2000), mais Stankoff et Dherot (2001) indiquent qu'il peut également, selon les administrations pénitentiaires, être sévèrement réprimé. Les observations disponibles convergent pour constater que le marché interne des substances illicites reflète le marché externe de proximité (Bouhnik et coll., 1999 ; Groupe Pompidou, 2000 ; Stankoff et Dherot, 2001).

Ces usages illicites ne sont pas précisément quantifiés. Jusqu'alors, seule l'interrogation d'usagers de drogues *a posteriori* fournit quelques chiffres. Par exemple, l'étude Coquelicot 2004 (Jauffret-Roustide et coll., 2009) constate que 12 % des usagers de drogues injecteurs ou sniffeurs, incarcérés au cours de leur vie et interrogés dans divers dispositifs de soins ou de réduction des

risques, ont utilisé l'injection en prison. L'étude ENa-Caarud 2008, menée parmi les usagers des Caarud, relève que parmi les 17 % d'usagers de drogues incarcérés dans les 12 derniers mois, 54 % ont consommé des drogues en prison et plus de 7 % parmi elles ont utilisé l'injection (Cadet-Taïrou et Coquelin, 2010). Dans l'étude menée au centre pénitentiaire de Marseille en 1997-1998 par Rotily et coll. (2000), 7,6 % des 120 usagers de drogues injecteurs au cours de la vie interviewés déclarent avoir utilisé l'injection au moins une fois pendant les trois premiers mois de leur incarcération. Il s'agissait le plus souvent de femmes, plus jeunes en moyenne que les autres usagers de drogues injecteurs au cours de la vie (Rotily et coll., 2000).

En Europe, la synthèse réalisée par l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies), à partir des données fournies par les États membres en 2002, observe que la plupart des données disponibles sur l'usage de drogues en prison sont issues d'études locales menées sur de petits échantillons de détenus, difficilement extrapolables. Néanmoins, selon les données rassemblées par l'OEDT, entre 16 % et 54 % des personnes incarcérées déclarent consommer des drogues au cours de leur incarcération et entre 5 % et 36 % maintiendraient une consommation régulière. La part de ceux qui auraient déjà pratiqué l'injection s'étendrait, selon les lieux, de 0,3 % à 34 % des détenus (OEDT, 2002) (figure 5.2). L'étude de Rotily (2000), menée au plan international dans un réseau de 7 pays européens[100] dont la France, estime que près de la moitié des usagers de drogues injecteurs avant l'incarcération auraient utilisé l'injection au moins une fois au cours de leur incarcération (Rotily et coll., 2000).

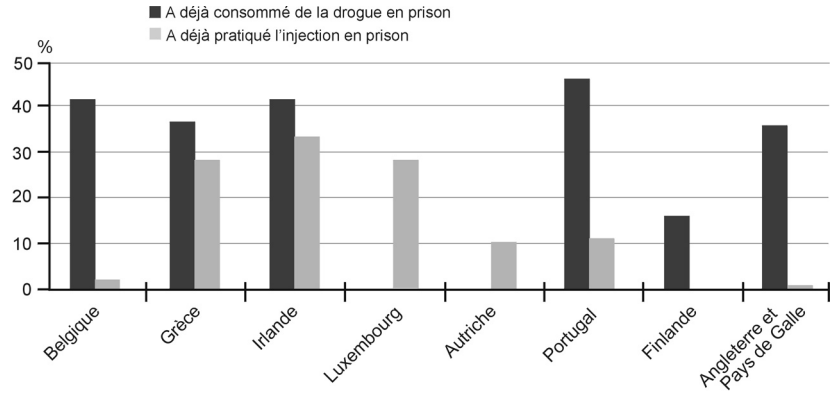


Figure 5.2 : Part des détenus déclarant avoir déjà consommé des drogues en prison et part de ceux déclarant avoir utilisé l'injection en prison (d'après OEDT, 2002)

100. Belgique, France, Allemagne, Italie, Portugal, Espagne et Suède

Plusieurs sources suggèrent cependant une diminution de la consommation des drogues illicites du fait de l'entrée en prison. Le travail de recension mené par l'OEDT constate, en effet, que l'incarcération signifie pour beaucoup d'usagers de drogues la diminution, voire la cessation des consommations, comme cela a été observé en France par Rotily (cité par Stankoff et Dherot, 2001) même si ces scénarii ne sont pas systématiques (OEDT, 2002). Une étude plus récente en Grande-Bretagne met en évidence cette régression des usages (Plugge et coll., 2009). Celle-ci a consisté en un suivi d'une cohorte de femmes dans 13 établissements. Un questionnaire était auto-renseigné[101] à l'entrée puis un mois après. Les usages « illégaux » de benzodiazépines, de barbituriques et d'opiacés sont inclus sans précision sur le sens du terme illégal. Les auteurs observent que toutes les consommations diminuent, y compris celles de médicaments mais bien moins fortement, pour ces derniers, que les substances illicites (tableau 5.III).

Tableau 5.III : Évolution des consommations quotidiennes de substances psychoactives au cours du mois suivant l'incarcération dans un établissement de femmes au Royaume-Uni (d'après Plugge et coll., 2009)

	Avant la détention		Au cours du mois suivant l'incarcération			
Substances psychoactives	n	%[a]	n	%[a]	Différence (%) [IC 95 %]	p
Drogue illicite (quotidien)	111	51,2	31	14,3	36,9 [29,3-43,9]	<0,001
Amphétamines	7	3,3	0	0,0	3,3 [0,9-6,7]	0,016
Benzodiazépines	21	10,0	10	4,8	5,2 [0,3-10,4]	0,052
Barbituriques	36	17,4	9	4,3	13,0 [7,5-18,9]	<0,001
Cannabis	47	22,2	3	1,4	20,8 [15,2-26,8]	<0,001
Cocaïne	23	11,2	2	1,0	10,2 [5,9-15,3]	<0,001
Crack	91	43,3	6	2,9	40,5 [33,5-47,3]	<0,001
Ecstasy	4	1,9	0	0,0	1,9 [-0,2 à 4,8]	0,13
Hallucinogènes	1	0,5	0	0,0	0,5 [-0,5 à 1,0]	1,00
Héroïne	84	39,6	4	1,9	37,7 [31,1-44,4]	<0,001
Autres opiacés	56	26,5	11	5,2	21,3 [15,3-21,4]	<0,001

[a] Pourcentages basés sur le nombre avec données complètes

Concernant la pratique de l'injection, Stankoff et Dhérot (2001) rapportent que, selon les études, entre 60 % et 80 % des détenus cesseraient de s'injecter en prison. Les autres semblent réduire la fréquence de leur injection. Selon l'étude de Rotily (1999), 43 % des usagers de drogues actifs injecteurs pendant l'année précédant leur incarcération se sont injectés des produits dans les trois

101. Questionnaire auto rempli en privé (72 h pour le remplir). 505 répondantes (82 %), 463 questionnaires complets et 222 femmes encore présentes 1 mois plus tard.

premiers mois de prison[102]. Bird et Rotily publient des données européennes en 2002 : la moitié des hommes usagers de drogues injecteurs incarcérés dans un échantillon de prisons européennes ont utilisé l'injection en prison (de 21 à 67 % selon les pays)[103] (Bird et Rotily, 2002).

À l'inverse, des cas d'initiation à l'usage de drogues, mais également à l'injection, sont rapportés (Hyest et Cabanel, 1999 ; Rotily et Delorme, 1999 ; Stankoff et Dhérot, 2001). Selon des études menées en Belgique, Allemagne, Espagne, France, Irlande, Italie, Autriche et Portugal, entre 3 % et 26 % des usagers de drogues pendant l'incarcération déclarent avoir démarré cet usage en prison et entre 0,4 % à 21 % des usagers injecteurs incarcérés déclarent y avoir initié l'injection (OEDT, 2002). Une étude anglaise publiée en 2002 fait état d'une enquête menée auprès de 3 142 détenus. Parmi eux, plus de 60 % des consommateurs réguliers de cannabis affirmaient en avoir également consommé en détention, de même que 25 % des usagers de cocaïne. Plus d'un quart des usagers d'héroïne déclaraient avoir été initiés en prison (Boys et coll., 2002). Il faut noter que ces études portent sur les drogues illicites, dont l'accès est beaucoup plus limité en prison que celui des médicaments, laissant augurer, comme cela a pu être observé, que la situation est au moins équivalente concernant les médicaments psychoactifs.

En France, l'étude de Emmanuelli (1999) menée chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues estime que 6 % des usagers de drogues ont initié une consommation en prison (Emmanuelli et Lert, 1999). L'étude de Rotily publiée en 1999 estime quant à elle que 13 % à 23 % des usagers de drogues incarcérés ont démarré l'injection en prison (Rotily et Delorme, 1999).

Une étude qualitative menée sur un petit nombre de détenus à la prison de Gand, offre le témoignage d'un détenu devenu consommateur en prison : « *On voit ce petit commerce et on commence à en avoir envie* » (Vander Laenen et coll., 2010). Ce même travail fait état des pressions subies par certains détenus repérés comme anciens consommateurs pour leur vendre des substances.

Consommation de médicaments psychotropes en prison

Dès 1996, le rapport du groupe de travail présidé par JP Jean signale une demande importante et une large prescription de médicaments psychotropes ainsi que l'existence de trafic à l'intérieur des établissements. La consommation de médicaments psychotropes en prison semble se situer effectivement à un niveau plus élevé que dans la population générale à sexe et âge comparables. Les quelques études qui le montrent ne peuvent cependant différencier un usage approprié du mésusage d'un médicament prescrit ou détourné.

---

102. Dans 21 % des cas, le matériel d'injection a été partagé.
103. Entre 50 à 100 % des injecteurs en prison ont partagé des seringues.

En l'absence de données réellement comparables, Jaeger et Monceau (1996) mettent en perspective les prévalences de prescription de médicaments psychotropes mesurées « un jour donné » chez les hommes (prévalences égales à 15 % et 18 %) et les femmes (45 %) de trois établissements pénitentiaires avec les prévalences de consommation mesurées à l'époque dans la population générale (7 % à 11 %)[104]. Ils notent qu'il faut évidemment apprécier ces données en tenant compte du fait que 80 % des détenus de l'étude ont moins de 40 ans, alors que les données en population générale intègrent l'ensemble des femmes et les personnes âgées, qui constituent la majorité des consommateurs de médicaments psychotropes. À âge et sexe équivalents, l'écart devrait donc être beaucoup plus net. Ce travail, prolongé par une enquête auprès de 184 établissements pénitentiaires (105 répondants), observe également des écarts majeurs dans les quantités de médicaments psychotropes délivrées entre établissements (de 1 à 45 médicaments psychotropes délivrés pour 1 000 détenus). Outre le genre, trois éléments pourraient être déterminants dans ces consommations. Il s'agit d'abord du stade où se situe le détenu dans le processus judicaire ; on observe davantage de consommation (en unité standard quotidienne pour 1 000 détenus) parmi les prévenus que parmi les condamnés, et davantage d'usage dans les premiers mois d'incarcération. Le deuxième élément est la surpopulation carcérale, la consommation apparaissant moindre dans les établissements moins surpeuplés. Enfin, l'accès aux soins favoriserait également la consommation de médicaments psychotropes (Jaeger et Monceau, 1996 ; Obradovic et coll., 2011), l'usage mesuré ici englobant usage approprié et mésusage.

Une étude menée en 2000, dans la prison de Lyon, estime quant à elle que 37 % des hommes incarcérés sont des usagers chroniques de benzodiazépines (Lerat et coll., 2011).

L'étude norvégienne de Kjelsberg et Hartvig (2005) vient appuyer l'hypothèse d'une consommation plus importante de médicaments psychotropes en milieu carcéral que dans la population générale, en comparant les prévalences d'usage de médicaments psychotropes et de médicaments à visée somatique dans trois populations différentes (entre autres) : un groupe composé de 90 % de la population norvégienne incarcérée une semaine donnée en mars 2004,

104. Le ou les indicateurs utilisés ne sont pas précisés dans l'article. Une mesure de type « un jour donné » n'existe pas dans la population générale. Si l'on considère les données disponibles à l'époque, l'ordre de grandeur de 11 % correspond à la prévalence de ce que l'on pourrait grossièrement nommer « consommation régulière mais non quotidienne de psychotropes au cours de l'année ». L'enquête Insee-Credes de 1991 (Guignon et coll., 1994) fait état d'un taux de consommation d'un médicament psychotrope au moins une fois par semaine pendant au moins 6 mois égal à 11,3 % chez les adultes de plus de 20 ans. L'étude de la Cnamts de 2000 estime à 11,2 % la part des assurés ayant reçu au moins 4 remboursements de psychotropes dans l'année (Lecadet et coll., 2003). L'indicateur qui se rapprocherait le plus d'une consommation « un jour donné » est la « consommation au moins deux fois d'un anxiolytique ou d'un hypnotique au cours des 7 derniers jours » chez les 18-75 ans (1995-1996). Il est égal à 7,3 % (Guilbert et coll., 2001).

période de déroulement de l'enquête[105] (N=2 617), une coupe de la population carcérale suédoise totale en 2003 (N=6 222) publiée bi-annuellement et la population générale norvégienne en 2002, soit 4,052 millions de personnes, pour laquelle les statistiques de prescription sont publiées annuellement. Concernant les détenus norvégiens, le questionnaire était rempli par un officier de santé pour chaque sujet recevant un médicament. Toutes les doses ont ensuite été traduites en classification ATC et DDD[106] pour 100 détenus[107] (tableau 5.IV).

Tableau 5.IV : Quantité de médicaments prescrits, exprimée en DDD, dans 3 populations différentes (d'après Kjelsberg et Hartvig, 2005)

Classe ATC	Prévalence en population norvégienne de détenus Mars 2004	Prévalence en population suédoise de détenus 2003	Prévalence en population générale norvégienne 2002
N Système nerveux			
N02 Analgésiques	4,1	10,4	5,0
N03 Anti-épileptiques	2,9		0,8
N04 Anti-Parkinsoniens	0,1		0,3
N05A Anti-psychotiques	7,4	3,8	1,0
N05B Anxiolytiques	7,3	7,8	2,0
N05C Hypnotiques	4,1	13,0	3,6
N06A Antidépresseurs	20,6	20,7	4,8
N06B Psychostimulants	1,8		0,1
N07B Médicaments contre la dépendance[a]	2,7		0,2
Total	51,0	60,2	17,8

[a] En excluant les médicaments contre la dépendance à la nicotine

Des différences sont visibles entre les pratiques de prescription carcérales norvégienne et suédoise, concernant notamment les hypnotiques, les antipsychotiques et les analgésiques. Les auteurs relèvent par ailleurs une importante hétérogénéité d'un établissement norvégien à l'autre. La comparaison avec la population générale, même en l'absence de standardisation des données sur

105. 7 institutions sanitaires prenant en charge 295 détenus, sur 43 n'ont pas souhaité participer.
106. *Defined Daily Dose* : dose quotidienne standard. Exprimer une dose d'une molécule en DDD consiste à diviser cette dose par la *Defined Daily Dose* déterminée pour cette molécule et à l'exprimer par un nombre de dose standard quotidienne. Cette pratique fournit une unité standard de dose, permettant de comparer ou d'additionner des doses de molécules différentes.
107. Cela permet aussi de ne pas considérer la prévalence des prescriptions mais les quantités diffusées dans la prison, compte tenu des changements de main possible des médicaments prescrits.

les classes d'âge et le sexe[108], montre une sur-consommation de la population carcérale par rapport à la population générale (Kjelsberg et Hartvig, 2005).

Enfin, une étude menée dans un centre pénitentiaire à Barcelone objective la consommation de produits illicites et, dans une certaine mesure, le mésusage de médicaments psychotropes par une méthode indirecte : la détection de métabolites de la cocaïne, du cannabis, de la méthadone, de l'alprazolam et de l'éphédrine[109] à l'entrée d'une installation de traitement des eaux usées desservant uniquement le centre pénitentiaire (Postigo et coll., 2011). De juin 2008 à janvier 2009, 42 échantillons d'eau ont été prélevés, d'une part tous les lundi pour observer des évolutions au cours de la période et par séquences de 10 ou 11 jours d'affilée pour obtenir un profil de la semaine au milieu des mois de juillet, septembre et décembre.

Les analyses en nombre de doses quotidiennes pour 1 000 personnes montrent que les médicaments (méthadone et alprazolam) sont les substances psychotropes les plus consommées. La méthadone présente un profil d'usage avec des variations importantes au long de la semaine pouvant être interprétées comme un mésusage : elle est consommée à un niveau de 174 doses/jour/1 000 p. en début de semaine, dose qui décroît tout au long de la semaine pour se situer à 121 doses le dimanche, la moyenne égale à 156 doses/jour/1 000 p. correspondant, selon les auteurs, à peu près à la quantité quotidiennement distribuée. L'alprazolam présente un profil plus stable sur la semaine avec un simple pic le mardi. La consommation de cannabis s'élève au cours de la période : de 21 doses/jour/1 000 p. en juillet, et 48 doses/jour/1 000 p. en septembre. La consommation de cocaïne reste relativement stable sur la semaine et sur la période d'observation (3 doses/jour/1 000 p. en moyenne), sauf en décembre où elle s'élève (9 doses/jour/1 000 p.). L'acétylmorphine, métabolite de l'héroïne, est retrouvée occasionnellement avec un pic à 120 doses/jour/1 000 p. le 15 juillet, de même que la MDMA, l'amphétamine et la méthamphétamine et plus occasionnellement encore, le LSD.

Modes d'usages

S'agissant des benzodiazépines, celles-ci sont le plus souvent prises par voie orale, chez les usagers de drogues (Cadet-Taïrou et coll., 2010) et *a fortiori* chez les non-usagers de drogues.

S'agissant des substances fréquemment injectées (héroïne, buprénorphine haut dosage), les modes de consommation s'adaptent. La voie nasale devient la plus fréquente mais pour certains usagers l'injection persiste (Stankoff et Dherot, 2001). Par ailleurs, à l'exception des groupes d'usagers de drogues très

108. Standardisation qui tendrait à renforcer les écarts, puisque la population carcérale étudiée est en majorité composée d'hommes, de 33,9 ans en moyenne, population habituellement peu consommatrice de médicaments psychotropes en population générale.

109. L'usage d'éphédrine utilisée dans les pathologies respiratoires de la saison froide n'a pu être interprété.

précaires, l'accroissement de l'utilisation exclusive du snif et dans une moindre mesure de la voie fumée constitue une tendance de fond (Cadet-Taïrou et coll., 2010).

Usage approprié ou non : le sens ou le rôle des usages de psychotropes pendant l'incarcération

On peut s'interroger sur le sens ou le rôle des usages de psychotropes pendant l'incarcération. Cette question comporte deux aspects. Le premier concerne les usagers de drogues en particulier, dont les motivations à la consommation de médicaments psychotropes en prison peuvent être spécifiques par rapport à d'autres détenus. Le second aspect s'intéresse à l'impact de l'incarcération sur l'ensemble des détenus.

Concernant les usagers de drogues, il est établi qu'il existe pour une part d'entre eux un transfert des usages de drogues illicites vers les médicaments psychotropes (Stankoff et Dherot, 2001). Dans le rapport coordonné par Jean (1996), les professionnels du monde carcéral faisaient également état d'un accroissement des demandes de prescription de médicaments psychotropes lorsqu'un contrôle renforcé sur les drogues illicites avait été mis en œuvre montrant ainsi l'existence d'un transfert de consommation.

Bouhnik et coll. (1999) ont mené des interviews auprès d'usagers de drogues précaires par voie intraveineuse ayant été incarcérés au moins une fois. Réalisée avant l'arrivée effective des traitements de substitution en prison, cette étude rend compte de la souffrance et du manque ressentis par les usagers de drogues à l'arrivée en prison. Chez certains, les médicaments, prescrits ou acquis au marché noir, vont accompagner le sevrage, tandis que d'autres ne prendront rien. Les médicaments psychotropes seront soit arrêtés au bout de quelques temps, soit pris à visée de « défonce », soit encore certains détenus s'en retrouveront dépendants sans avoir perçu le risque (Bouhnik et coll., 1999). Pour certains détenus usagers de drogues, il peut s'agir de supporter les conditions d'incarcération, motivation qui amènera le détenu à consommer n'importe quel produit disponible. Pour d'autres, il peut s'agir de combler le manque. Pour ce faire, l'usager recherchera les produits consommés avant l'incarcération ou un complément aux produits de substitution. L'usager peut aussi faire comme les autres, dans un univers de sollicitation et par exemple s'initier à la BHD (Subutex®), consommation qu'il maintiendra à la sortie (Bouhnik et coll., 1999 ; Escots et Fahet, 2004 ; Maguet et coll., 2007, non publié).

Concernant la question particulière des médicaments de substitution, les données disponibles montrent que les TSO sont de plus en plus facilement poursuivis voire initiés à l'entrée en prison (Obradovic et coll., 2011). Cependant, une part probablement non négligeable des usagers de drogues « consommant » un médicament de substitution à l'extérieur ne peuvent en apporter la preuve (ordonnance, nom du prescripteur assurant le suivi). En

effet, la BHD, par exemple, est largement consommée notamment parmi les usagers de drogues les plus précaires comme n'importe quel autre produit pour son effet propre, pour gérer le manque d'autres substances ou adoucir les chutes d'effets des stimulants (Cadet-Taïrou et coll., 2010 ; Fernandez et Drulhe, 2010 ; Toufik et coll., 2010). Elle peut avoir effectivement été prescrite ou achetée dans la rue au marché noir ou relever des deux modes d'approvisionnement (Cadet-Taïrou et coll., 2008). L'usager de drogues, bien qu'en situation de manque, peut donc dans un certain nombre de cas avoir des difficultés à justifier d'une prescription antérieure. Il obtiendra au mieux « une prescription minimale », insuffisante pour supprimer le manque et se retrouvera « client » du marché noir interne de la prison (Fernandez et Druhle, 2010). Fernandez (2010) décrit ainsi une sorte de « cercle vicieux » où le médecin, du fait de sa crainte, justifiée, d'alimenter le trafic ou de « sur-substituer » les usagers va alimenter la demande sur le marché noir des médicaments (Fernandez et Druhle, 2010).

Si la question des médicaments psychotropes ne constitue pas nécessairement le point de départ de leurs travaux, plusieurs sociologues se sont néanmoins intéressés à l'impact de l'incarcération sur les attitudes et comportements des personnes incarcérées. La mise en regard de ceux-ci avec la (sur)-consommation[110] de médicaments psychotropes dans les établissements carcéraux peut venir éclairer ou compléter les données épidémiologiques en ne limitant pas le système explicatif de cette consommation à la (sur)-présence en prison des usagers de drogues et/ou des personnes présentant une symptomatologie psychiatrique et en considérant le rôle actif possible de l'incarcération ou de ses conditions dans les consommations.

Jaeger et Monceau (1996) placent la question de la consommation de médicaments en prison au centre de trois types de logiques :

- la logique de l'enfermement qui concerne le détenu et qui comprend les différentes réactions possibles pour supporter une situation « traumatisante ». Lemire, 1990 cité par Monceau et Jaeger, considère en effet la prison comme un « modèle privatif » où le détenu connaît cinq privations majeures, à savoir qu'elles touchent des secteurs névralgiques de l'activité humaine qui sont la perte de la liberté, celle des biens et services, la privation de l'autonomie, de la sécurité et de l'hétérosexualité (Jaeger et Monceau, 1996). Cet aspect a été développé par différents auteurs (Bouhnik, 1996 ; Rostaing, 1997 et 1998 ; Bouhnik et coll., 1999 ; Combessie, 2004) ;
- les logiques médicales qui devraient viser a priori l'amélioration de la santé des détenus mais sont suspectées, parfois par les médecins eux-mêmes, d'aider le détenu à s'adapter aux conditions d'incarcération (Rostaing, 1997 et 1998 ; Kjelsberg et Hartvig, 2005), en d'autres termes de « traiter la détention plutôt que le détenu » (Pascual, 2003) ;

110. Sur-consommation étant entendue par rapport à la population générale et non par rapport à une norme quantitative absolument inexistante.

• enfin, les logiques sécuritaires, qui, dans l'impossibilité de modifier les conditions de détention, tendent à une certaine tolérance, tant des trafics que des mésusages, pour réduire les tensions provoquées par l'enfermement (OIP, 2005). Il semble que dans les représentations des détenus ou d'une part d'entre eux, logique sécuritaire et logique médicale soient fréquemment parties liées (Fernandez et Druhle, 2010 ; Vander Leanen et coll., 2010). Le médicament devient alors un « outil d'asservissement » supplémentaire (Fernandez et Druhle, 2010).

Ainsi, Bouhnik (1996), repris dans sa synthèse de la littérature par Maguet et coll. (2007, non publié) étudiant les trajectoires d'usagers de drogues par voie intraveineuse, caractérisées par une entrée précoce dans les activités délinquantes, constate que la prison constitue pour certains une occasion de récupération en provoquant une pause dans les consommations, une sorte d'ultime protection contre soi-même. La prison peut également permettre de renforcer l'inscription dans les activités illicites en accroissant son réseau relationnel ; elle peut intervenir à un moment de profonde dégradation du parcours notamment vis-à-vis des consommations et l'accentuer ; elle peut enfin interrompre et casser les tentatives pour sortir de « la galère ». L'auteur montre que la prison constitue assez rarement une occasion d'enrayer le processus de dégradation.

Aux États-Unis, une étude a exploré l'impact de l'incarcération (Cuellar et coll., 2008) sur la prise en charge des pathologies psychiatriques chez de jeunes détenus. La consommation des médicaments psychotropes n'est pas considérée ici comme un élément témoignant d'un processus délétère, mais comme la preuve d'une prise en charge psychiatrique. Menée sur une population de jeunes de 11 à 17 ans incarcérés (ou équivalents) et assurés par Medicaid, cette étude compare le statut des 127 737 adolescents (avec ou sans traitements psychotropes) avant et trente jours après le passage en prison. Cette comparaison est effectuée d'une part pour ceux qui passent dans des centres de détention (courtes peines) et ceux qui sont incarcérés (pour de longues peines). Les adolescents sous médicaments psychotropes avant la détention sont respectivement 5,4 % pour la structure de courte peine et 4,4 % pour la structure de longue peine. Un mois après la sortie de prison, le traitement a été interrompu pour respectivement 37,3 % et 70,4 % d'entre eux, données interprétées par les auteurs comme étant majoritairement des ruptures de prise en charge, même si quelques cas pouvaient découler de la découverte de prescriptions inappropriées. De plus, le fait que ces jeunes soient à la fois couverts par Medicaid qui prend en charge des populations socialement défavorisées et en contact avec la justice, permettait de s'attendre à une prévalence de troubles psychiatriques de l'ordre de 65 % dans cette population et à l'instauration d'un nombre significatif de prises en charge pendant la détention ou l'incarcération. Les faibles taux de traitements instaurés chez les jeunes détenus entrés sans traitement, inférieurs à 2 %,

amènent les auteurs à conclure sur l'aspect délétère de l'emprisonnement sur la prise en charge psychiatrique.

Rostaing (1997, 1998 et 2000) et Combessie (2004) ont étudié les processus d'adaptation des détenus à la prison et les stratégies qu'ils développent pour intégrer les règles de l'institution carcérale. Les détenus peuvent mettre en œuvre des stratégies d'adaptation, soit dans le sens de l'assimilation et de l'acceptation des règles et des normes de vie propres à l'institution carcérale[111] (accepter les contraintes, la suppression de l'autonomie, la disparition de l'intimité, vécue comme un viol en dépit d'un sentiment d'isolement...), avec l'aide éventuelle des médicaments psychotropes, soit dans le sens d'un contournement des règles (Rostaing, 1997, 1998 et 2000 ; Combessie, 2004).

Les détenus peuvent également se trouver dans l'impossibilité de s'adapter et fuir la réalité, adoptant une attitude de résignation passive (Rostaing, 2000 ; Maguet et coll., 2007, non publié) qui, là encore, peut être soutenue par la consommation de médicaments psychotropes. Ainsi Fernandez et Druhle (2010), comme Jaeger et Monceau (1996), évoquent les détenus ralentis « par la prise continue de neuroleptiques et d'antidépresseurs » (Jaeger et Monceau, 1996 ; Fernandez et Drulhe, 2010).

D'ailleurs, plus de la moitié des détenus interrogés à la prison de Gand (Belgique) dans le cadre d'une étude quantitative en 2000 (Vander Laenen et coll., 2010)[112] déclarent prendre des stupéfiants (et pas seulement des médicaments) pour oublier les problèmes auxquels ils doivent faire face.

La gestion du temps est aussi une motivation à l'usage de psychotropes, gestion d'une période d'attente (jugement, résultats d'un test VIH...) ou gestion de l'ennui généré par la reproduction incessante de la même routine (Fernandez et Drulhe, 2010).

Elger (2004) apporte un éclairage sur la fréquence des perturbations psychiques chez les détenus, à travers la comparaison entre détenus se plaignant de problème d'insomnie et détenus sans problème d'insomnie (Elger, 2004). Le classement des détenus dans les catégories « insomniaques », « non insomniaques », « usagers de drogues » et « non usagers de drogues » s'opère, dans un premier temps, à partir d'un questionnaire rempli par les médecins généralistes qui reçoivent les détenus ayant demandé une consultation, et dans un deuxième temps à partir d'un second questionnaire rempli à partir des dossiers médicaux. Après avoir constaté que la prévalence de l'insomnie atteignait 44,3 % des 995 patients inclus dans l'étude et que 51 % d'entre eux étaient des usagers de drogues, l'auteur s'intéresse notamment aux non usagers de drogues (103 « non insomniaques », 112 « insomniaques »). Il constate que dans 58,9 % des cas, les insomniaques souffrent d'insomnie chronique (de

111. Ce processus de « prisonisation » devient ensuite un frein à la réinsertion, d'autant plus puissant que l'incarcération a duré.

112. Effectif et méthode non précisés.

durée supérieure à 3 semaines) qui semble donc ne pas correspondre à une simple période d'adaptation mais qu'elle est le plus souvent apparue précocement (dans les deux semaines) après l'incarcération. Parmi les 81 patients pour lesquels une cause a été mentionnée, 59,3 % signalent un problème d'anxiété, 16,0 % mentionnent une dépression ou une pathologie psychiatrique chronique et 14,8 % citent l'incarcération ou les conditions d'incarcération. « Insomniaques » et « non insomniaques » sont comparables sur le sexe et l'âge, le nombre d'incarcérations précédentes. En revanche, les détenus « insomniaques » avaient davantage d'antécédents de pathologies somatiques (80 % *versus* 36 %), alors que l'écart entre les antécédents psychiatriques des deux groupes avant l'incarcération n'était pas significatif.

Médicaments détournés et trafic

Le rapport Jean établissait que les produits le plus fréquemment saisis étaient le cannabis puis les médicaments. S'il n'existe pas de données quantitatives plus récentes, les données qualitatives attestent que ces deux substances font toujours l'objet de la majorité des trafics, suivies non plus par l'héroïne, mais par la cocaïne, compte tenu de l'accroissement important de son usage au cours de la dernière décennie et de son intégration dans la palette des réseaux de trafic de cannabis (Gandilhon, 2010). Comme le signalait déjà l'OEDT en 2001 dans son rapport sur drogue et prison en Europe, l'offre de drogues illicites repose sur deux grands types d'approvisionnement : ceux fondés sur les micro-réseaux recourant le plus souvent à la débrouille personnelle d'usagers emprisonnés et ceux reposant sur une organisation structurée et pyramidale dirigés par des *dealers* chevronnés, eux-mêmes non consommateurs (OEDT, 2002 ; Gandilhon, 2010).

Au cours des dernières années, l'accroissement des phénomènes délictueux liés au trafic a également entraîné une hausse de la présence des trafiquants de substances illicites dans les prisons. Plus récemment, l'investissement du trafic par des réseaux des cités a favorisé l'entrée en nombre[113] de trafiquants en prison (Gandilhon, 2010). Le difficile équilibre entre répression et laisser-faire, tel qu'il est exprimé par Khosrokhavar (2004) pour éviter l'explosion de la « cocotte-minute » tend à renforcer les réseaux organisés à l'intérieur de la prison (Khosrokhavar, 2004 : cité par Gandilhon, 2010).

Khosrokhavar évoque « l'ascendant, voire l'assujettissement (que ces trafiquants) exercent sur leur clientèle, à laquelle ils font payer très cher sa dépendance que ce soit au propre comme au figuré » (prostitution, nettoyage de cellule, agression d'autres détenus). Il existe ainsi une pression du trafic : être identifié comme usagers de drogues (ou même « ancien toxicomane »), c'est être considéré comme vulnérable et faire l'objet de fortes pressions de la

113. Dans les établissements situés à proximité des grandes agglomérations, de 40 à 50 % des effectifs de personnes incarcérées le sont pour infraction à la législation des stupéfiants.

part des trafiquants. L'absence totale de revenus pour un détenu peut constituer la motivation à entrer (comme fournisseur) sur le marché illégal. Le comprimé de Subutex® (BHD) constitue une monnaie d'échange courante (Bendettini, 2002 ; Fernandez et Drulhe, 2010 ; Vander Laenen et coll., 2010).

Une étude sur les consommations de benzodiazépines menée en Belgique dans un centre de détention pour hommes, entre février et août 1998, illustre par ailleurs l'existence du micro-trafic qui a lieu autour de ces médicaments (Borrey et coll., 2003). Des détenus (188 sujets soit 31,4 % des entrants) sont recrutés sur le mode du volontariat après une campagne de motivation. Leurs urines sont prélevées dans un cadre médical et sous surveillance d'une infirmière pour éviter toute dilution ou adultération, à l'arrivée (D0), 14 jours (D14), 30 jours (D30) et 90 jours (D90)[114]. À partir de D14, les échantillons d'urine sont appariés avec les prescriptions réalisées par les médecins au sein du centre de détention. Les résultats (tableau 5.V) montrent d'une part qu'il existe une différence significative entre la part des consommateurs de benzodiazépines à l'arrivée (26,1 %) et la part des usagers au bout de 2 semaines (37,6 %). Puis la part des consommateurs se stabilise ou même décroît légèrement au cours du temps. La part des détenus qui ont consommé plusieurs benzodiazépines (a priori, il s'agit d'un mésusage) reste stable autour de 10 %. En revanche, l'identification précise des benzodiazépines donne des résultats surprenants. Sur 103 prélèvements chez des détenus ayant reçu une prescription de benzodiazépine, 24,3 % n'en ont pas dans les urines et 48,5 % excrètent une autre benzodiazépine que celle qui leur a été prescrite. À l'inverse, 18,6 % des échantillons de détenus sans prescription contenaient des benzodiazépines. Ces données témoignent d'une redistribution entre détenus des benzodiazépines prescrites.

Une étude qualitative auprès de détenus belges menée dans la prison de Gand en 2009 indique que, selon les détenus[115] interrogés, les substances illicites entrent essentiellement par les visites (vêtements, cavités corporelles), parfois par les employés et plus rarement lors des retours de permissions (Vander Laenen et coll., 2010). Les produits disponibles en prison sont le reflet des marchés extérieurs et connaissent, comme tels, des variations géographiques (Bouhnik et coll., 1999 ; Michel et Maguet, 2003 ; Maguet et coll., 2007, non publié).

Les médicaments, quant à eux, proviennent essentiellement des détournements de prescriptions (Pascual, 2003 ; OIP, 2005 ; Fernandez et Drulhe, 2010 ; Vander Laenen et coll., 2010). Celles-ci sont échangées ou utilisées comme monnaie (Fernandez et Drulhe, 2010).

---

114. La présence de benzodiazépines étaient d'abord recherchée dans toutes les urines par une méthode immuno-enzymatique, puis les différentes benzodiazépines étaient identifiées par chromatographie en phase gazeuse.

115. Sur 26 personnes interviewées, seules 11 se sont dit consommatrices.

Les moyens d'échanges apparaissent variables en fonction des quantités. Pour les petites quantités, il s'agit généralement d'échange (contre des cigarettes, d'autres substances), de services (battre quelqu'un est cité deux fois par Vander Laenen et coll., 2010), ou de fournir des marchandises indisponibles à la cantine. L'argent est utilisé pour des quantités plus importantes ou destinées à la revente. Le paiement à l'extérieur est également possible (par quelqu'un de l'extérieur à quelqu'un de l'extérieur ou par le biais de comptes) (Vander Laenen et coll., 2010). La recension de données européennes menée par l'OEDT permettait d'estimer que les prix pratiqués pour les drogues illicites étaient 3 à 4 fois plus élevés qu'à l'extérieur, ce qui représentait en termes de pouvoir d'achat un coût de 10 à 20 fois plus important qu'à l'extérieur (OEDT, 2002).

Tableau 5.V : Nombre de benzodiazépines identifiées dans les échantillons d'urine des détenus volontaires à différents temps de l'incarcération, de Février à Août 1998 (d'après Borrey et coll., 2003)

Date des prélèvements	D0	D15	D30	D90	Total
Nombre d'échantillons	188	170	135	37	530
Nombre de benzodiazépines identifiées					
1	32	46	33	8	119
2	12	12	7	3	34
3	4	3	4	1	12
4	1	3	4		8
5					
6					
7			1		1
Nombre total d'urines contenant des benzodiazépines	49	64	49	12	174
Part des urines contenant des benzodiazépines (%)	26,1	37,6	36,3	32,4	32,8
Part des urines contenant plusieurs benzodiazépines (%)	9	10,6	11,1	10,8	

Quelles réponses pour un meilleur contrôle de l'usage de médicaments psychotropes en prison ?

Il existe une littérature française, émanant en particulier des équipes de soins intervenant auprès des détenus, proposant des bonnes pratiques, faisant état des projets menés à bien dans telle ou telle structure et évoquant les contraintes du soin en prison, qui n'a pas pu être approfondie dans le cadre de ce

travail. Les équipes visent notamment à proposer aux personnes détenues des prises en charge psychologiques équivalentes à celles proposées en milieu ouvert (Michel, 2006 ; Maguet et coll., 2007, non publié). Concernant la prescription des médicaments, la question de la recherche de l'équilibre entre soulager le patient (notamment à l'aide de doses thérapeutiques suffisantes) et éviter d'alimenter le trafic ou le racket, ou encore entre contrôler la prise des traitements et éviter la stigmatisation du patient, ne semble pas, comme en milieu extérieur, trouver de réponse simple (Pascual, 2003 ; Michel, 2006). Le sentiment de participer au contrôle des détenus est également évoqué par les médecins (Pascual, 2003 ; Michel, 2006 ; Fernandez et Drulhe, 2010). En outre, la logique soignante se trouve souvent contrainte par la logique sécuritaire ou l'organisation de l'établissement (Monceau et Jaeger, 1996 ; Golovine, 2004). Monceau et Jaeger (1996) citent par exemple le cas de l'hypnotique donné à 18 h qui n'aura pas l'effet escompté sur le sommeil nocturne ou le traitement interrompu dès le lendemain de sa prescription par le transfert du détenu. Par ailleurs, l'accès aux soins est régulièrement questionné (Monceau et Jaeger, 1996 ; Yacoub, 2001 ; Fernandez et Drulhe, 2010) mais le plus souvent dans des travaux assez anciens. Ainsi, Codelfy (2005) montre qu'en 2003 la part des détenus bénéficiant d'une prise en charge psychiatrique varie selon que l'établissement pénitentiaire dispose ou non d'un SMPR (430 détenus pour 1 000 dans le premier cas, 144 pour 10 000 dans le second cas) (Monceau et Jaeger, 1996 ; Yacoub, 2001 ; Coldefy, 2005 ; Fernandez et Drulhe, 2010).

Une expérimentation de contrôle ciblé sur les prescriptions de benzodiazépines est rapportée par Lerat et coll. (2011). Ella a consisté à mettre en œuvre une coopération entre psychiatres et pharmaciens pour diminuer les doses quotidiennes de benzodiazépines trop élevées, dans un établissement pénitentiaire français pour hommes. Un guide de bonne pratique encadrant la prescription de benzodiazépines est élaboré en 2001 puis mis en œuvre. En outre, une rencontre mensuelle entre les psychiatres et le pharmacien permet d'évoquer les écarts. Les doses quotidiennes moyennes en équivalent-diazépam[116] (diaz.eq) prescrites avant l'action (2000, N=222) sont comparées à celles prescrites en 2004 (N=251) pour l'ensemble des détenus et pour différents sous-groupes[117] : usagers de drogues dépendants, patients sous BHD, patients avec des troubles psychiatriques, détenus prenant des antidépresseurs et détenus sans antidépresseurs. La dose quotidienne moyenne diminue significativement entre les deux périodes pour tous les groupes à l'exception du groupe des usagers de drogues dépendants, élément que les auteurs interprètent comme lié à l'existence d'un meilleur contrôle des prescriptions chez les usagers de drogues préexistant à l'intervention. On constate en effet que le groupe « usagers de drogues dépendants » reçoit en première période une des

116. Les doses de toutes les benzodiazépines sont converties en doses équivalentes qui seraient reçues si la molécule était du diazépam (Valium®).

117. Il existe des intersections entre les groupes.

doses moyennes les plus faibles (42 diaz.eq *versus* 46 pour l'ensemble du groupe), mais affiche la dose moyenne la plus forte en deuxième période (40 diaz.eq *versus* 34). L'expérience se révèle efficace concernant l'objectif fixé (Lerat et coll., 2011). Cependant, aucune information n'est donnée sur l'usage concomitant des substances illicites, vers lesquelles il peut y avoir report, sur les trafics de médicaments qui peuvent avoir lieu en amont, sur les autres prescriptions médicamenteuses et sur le point de vue des détenus.

En conclusion, à travers le champ bibliographique étudié, il n'existe clairement pas de consensus sur ce que peuvent être la bonne ou la mauvaise utilisation des médicaments psychotropes en prison, comme c'est d'ailleurs, le cas à l'extérieur de l'univers carcéral. S'il existe un besoin objectivé de soins concernant la santé mentale en prison, du fait de la part importante d'usagers de drogues et de détenus souffrant de troubles psychiques qui s'y trouvent, la présence de trafic, de prises non prescrites ou de mésusage des médicaments psychotropes (pris « comme des drogues ») y est également avérée. Ce d'autant que, concernant les usagers de drogues, une part de l'usage de substances illicites se reporte sur les médicaments psychotropes.

Certains facteurs de cet usage, pouvant donc constituer des leviers d'action, se trouvent à l'intérieur du monde carcéral : accès au soin, accès à la confidentialité, conditions de détention, établissement d'un état de droit commun en prison (afin notamment de protéger les détenus les uns des autres, éducation des équipes)... tous ces éléments visant à faire de l'incarcération une opportunité pour sortir d'un parcours social et sanitaire défaillant.

Cependant, l'usage des médicaments psychotropes en prison se situe à l'intersection de champs et de processus multiples et complexes dont les tenants se situent à l'extérieur du monde carcéral : quelles réponses à l'usage de drogues, quelle gestion de la santé mentale et quelle prise en charge des pathologies psychiatriques ?

Une proposition de recommandations précises nécessiterait un état des lieux mieux documenté. En effet, une grande part des données disponibles sont anciennes et décrivent une période où les traitements de substitution n'étaient pas accessibles en prison. De plus, les données quantitatives sont rares et les données individuelles le sont encore davantage. Les recueils se fondent en effet, souvent sur les dossiers et sont, en conséquence, l'objet de biais importants. À l'exception des données de la visite d'entrée, les études ne concernent le plus souvent que des populations déjà en contact avec le dispositif de soins. Enfin, des évaluations des différentes prises en charge ou expériences menées sont nécessaires, celles-ci devant prendre en compte les multiples facteurs en interaction avec l'usage de médicaments et le point de vue des détenus.

Concernant le diagnostic mais aussi les réponses possibles, une analyse extensive de la littérature grise et de la littérature internationale fait défaut.

Bibliographie

AEBI M, DELGRANDE N. Annual penal statistics SPACE 2. Non custodial sanction and measures served in 2007. Strasbourg, Conseil de l'Europe, 2010

AFSSAPS, CEIP. OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultats de l'enquête 17, Octobre 2005. 2006

BENDETTINI M. L'entrée du phénomène de la toxicomanie dans les prisons. Strasbourg, Conseil de l'Europe, 2002

BIRD SM, ROTILY M. Inside methodologies: for counting blood-borne viruses and injectors inmates'behavioural risks - results from european prisons. *Howard Journal of Criminal Justice* 2002, **41** : 123-136

BORREY D, MEYER E, DUCHATEAU L, LAMBERT W, VAN PETEGHEM C, DE LEENHEER AP. Longitudinal study on the prevalence of benzodiazepine (mis)use in a prison: importance of the analytical strategy. *Addiction* 2003, **98** : 1427-1432

BOUHNIK P. Héroïne, sida, prison : trajectoires, système de vie et rapport aux risques des usagers d'héroïne incarcérés. Marseille/Seine Saint-Denis, Resscom, 1996

BOUHNIK P, JACOB E, MAILLARD I, TOUZE S. L'amplification des risques chez les usagers de drogues précarisés : prison-polyconsommation-substitution. Les années cachets. Synthèse. Resscom, 1999

BOYS A, FARRELL M, BEBBINGTON P, BRUGHA T, COID J, et coll. Drug use and initiation in prison: results from a national prison survey in England and Wales. *Addiction* 2002, **97** : 1551-1560

CADET-TAÏROU A, COQUELIN A. CAARUD, profils et pratiques des usagers en 2008. OFDT, Tendances 2010, n° 74 : 4 p

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, COQUELIN A, TOUFIK A. drogues et usages de drogues. État des lieux et tendances récentes 2007-2009 en France. Neuvième édition du rapport national du dispositif trend. OFDT, 2010

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, TOUFIK A, EVRARD I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport national du dispositif Trend. OFDT, 2008

COLDEFY M. La prise en charge de la santé mentale des détenus en 2003. *Drees, Études et résultats*, 2005, **127** : 1-11

COMBESSIE P. Sociologie de la prison. Éditions La Découverte, Paris, 2004

COSTES JM, CADET-TAÏROU A, THIRION X, BELLO PY, PALLE C. Du point de vue de la santé publique, quels sont les résultats positifs que l'on peut attribuer aux traitements de substitution aux opiacés et quels sont leurs effets défavorables ou non souhaitables ? *Alcoologie et Addictologie* 2004, **26** : 61S-74S

CPT (COMITÉ EUROPÉEN POUR LA PRÉVENTION DE LA TORTURE ET DES PEINES OU TRAITEMENTS INHUMAINS OU DÉGRADANTS). Rapport au gouvernement de la République Française relatif à la visite effectuée en France par le Comité européen pour la prévention de la torture et des peines ou traitements inhumains ou dégradants du 27 septembre au 9 octobre 2006. Conseil de l'Europe, 2006

CUELLAR AE, KELLEHER KJ, KATAOKA S, ADELSHEIM S, COCOZZA JJ. Incarceration and psychotropic drug use by youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008, **162** : 219-224

DE MAERE W. La recherche sur les toxicomanes incarcérés : une affaire délicate. 2000

ELGER BS. Prevalence, type, and possible causes of insomnia in a swiss remand prison. *European Journal of Epidemiology* 2004, **19** : 665-677

EMMANUELLI J, LERT F. Caractéristiques sociales, consommations et risques chez les usagers de drogue fréquentant les programmes d'échange de seringues en france. OFDT, 1999

ESCOTS S, FAHET G. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage. Investigation menée en France en 2002-2003. OFDT, Paris, 2004

FACY F. Toxicomanes dépistés en prison : les usages de drogues et de médicaments psychotropes. *Revue Française des Affaires Sociales* 1997, **51** : 179-189

FACY F, LAURENT F, POULAIN JP, CHEVRY P, BIENVENU B, et coll. Toxicomanes incarcérés vus dans les antennes toxicomanie : enquête épidémiologique 1994. Inserm, 1995

FALISSARD B, LOZE JY, GASQUET I, DUBURC A, BEAUREPAIRE C, et coll. Prevalence of mental disorders in French prison for men. *BMC Psychiatry* 2006, **6** : 1-6

FERNANDEZ F, DRULHE M. Emprises. Drogues, errance, prison : figures d'une expérience totale. Larcier, Bruxelles, 2010

GANDILHON M. L'institution carcérale en France au miroir des drogues illicites. *Les Cahiers de la Sécurité* 2010, **12** : 153-161

GOLOVINE P. Un psychologue en prison : entre logique psychiatrique et logique judiciaire. *Psychotropes* 2004, **10** : 187-197

GROUPE POMPIDOU. Les délinquants usagers de drogues en prison et après libération. Séminaire des 4-6 octobre 1999 à Strasbourg. Conseil de l'Europe, 2000

GUIGNON N. Les consommations d'alcool, de tabac et de psychotropes en France en 1991-1992. Solidarité-Santé, n° 1, 1994, 16 p

GUILBERT P, BAUDIER F, GAUTIER A. Baromètre santé 2000. Volume ii : résultats. CFES, 2001

HYEST JJ, CABANEL GP. Rapport de la commission d'enquête sur les conditions de détention dans les établissements pénitentiaires en france. Sénat, 2000

JACKSON DO, MRUG S, COOK F, BEIDLEMAN W, CROPSEY KL. Factors predicting substance dependence and psychotropic medication use among offenders in community corrections. *Addict Behav* 2011, **36** : 755-758. Epub 2011 Jan 13.

JAEGER M, MONCEAU M. La consommation de médicaments psychotropes en prison. ERES, Ramonville Saint-Agne, 1996

JAUFFRET-ROUSTIDE M, LE STRAT Y, COUTURIER E, THIERRY D, RONDY M, et coll. A national cross -sectional study among drug-users in France. *BMJ Infectious Diseases* 2009, **9** : 113-124

JEAN JP. Groupe de travail sur la lutte contre l'introduction de drogues en prison et sur l'amélioration de la prise en charge des toxicomanes incarcérés. Ministère de la justice, 1996

KJELSBERG E, HARTVIG P. Can morbidity be inferred from prescription drug use? Results from a nation-wide prison population study. *Eur J Epidemiol* 2005, **20** : 587-592

LECADET J, VIDAL P, BARIS B, VALLIER N, FENDER P, et coll. Médicaments psychotropes : consommations et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2003, **34** : 75-84

LERAT MC, D C, LASSIA J, MEUNIER F, ZIMMER L. Impact of pharmacist and clinical dual intervention on prescribed benzodiazepines in prisoners patients: a retrospective study. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2011, **25** : 762-767

LEVASSEUR L, MARZO JN, ROSS N, BLATIER C. Fréquence des réincarcérations dans une même maison d'arrêt : rôle des traitements de substitution. Étude rétrospective préliminaire. *Annales de Médecine Interne* 2002, **153** : 1514-1519

MAGUET O, CALDERON C, ANSSELEM S. Revue de la littérature « drogues et prison ». Rapport à l'OFDT. CCMO, 2007

MERMAZ L, FLOCH J. Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur la situation dans les prisons françaises. Tome 1 : rapport. Tome 2 : auditions. Assemblée nationale, 2000

MICHEL L. Addiction et milieu carcéral : clinique et prise en charge. *In* : Traité d'addictologie. REYNAUD M (Ed.). Flammarion médecine-sciences, Paris, 2006 : 213-216

MICHEL L, MAGUET O. L'organisation des soins en matière de traitements de substitution en milieu carcéral. Rapport pour la commission nationale consultative des traitements de substitution. DGS, 2003

MICHEL L, JAUFFRET-ROUSTIDE M, BLANCHE J, MAGUET O, CALDERON C, et coll. Limited access to HIV prevention in French prisons (ANRS PRI2DE): implications for public health and drug policy. *BMC Public Health* 2011, **11** : 400

MOUQUET MC. La santé des entrants en prison en 2003. Drees, Études et Résultats 2005, **386** : 1-12

MOUQUET MC, DUMONT M, BONNEVIE MC. La santé à l'entrée en prison : un cumul des facteurs de risques. Drees, Études et Résultats 1999, **4**

NIVEAU G, RITTER C. Route of administration of illicit drugs among remand prison entrants. *European Addiction Research* 2008, **14** : 92-98

OBRADOVIC I. Addiction en milieu carcéral. Enquête sur la prise en charge sanitaire et sociale des personnes détenues présentant une dépendance aux produits licites ou illicites ou ayant une consommation abusive. OFDT, 2004

OBRADOVIC I, CANARELLI T. Initialisation de traitements par méthadone en milieu hospitalier et en milieu pénitentiaire, analyse des pratiques médicales depuis la mise en place de la circulaire du 30 janvier 2002 relative à la primoprescription de méthadone par les médecins exerçant en établissements de santé. OFDT, 2008

OBRADOVIC I, BASTIANIC T, MICHEL L, JAUFFRET-ROUSTIDE M. Drug-related health policies and services in prison. *In* : 2011 national report to the EMCDDA by the REITOX National Focal Point France. New Development, Trends and in-depth information on selected issues. EMCDDA, OFDT (Ed.). Saint-Denis, 2011

OEDT (OBSERVATOIRE EUROPÉEN DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES). Drug use in prison. EMCDDA, 2002

OIP (OBSERVATOIRE INTERNATIONAL DES PRISONS). Les conditions de détention en France, Rapport 2000. Éditions La Découverte, 2000

OIP (OBSERVATOIRE INTERNATIONAL DES PRISONS). Les conditions de détention en France, Rapport 2003. Éditions La Découverte, 2003

OIP (OBSERVATOIRE INTERNATIONAL DES PRISONS). Les conditions de détention en France, Rapport 2005. Éditions La Découverte, 2005

ORS PACA. Évaluation de l'état de santé et des besoins sanitaires de la population pénale : enquête de novembre 1992-mai 1993. ORS Paca, 1993

PALLE C, BASTIANIC T. Recueil Commun sur les Addictions et les Prises en charge. Données 2010. OFDT, 2011

PASCUAL JF. La prise en charge des détenus toxicomanes. Compte rendu de l'expérience d'un centre dit sans drogues. La maison d'arrêt de Béziers (34) de 1974 à janvier 2003. *Nervure* 2003, **16** : 33-41

PAULY V, FRAUGER E, ROUBY F, SIRENE S, MONIER SP, et coll. Évaluation des conduites addictives chez les personnes entrant en milieu pénitentiaire à partir du programme OPPIDUM du réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). *L'Encéphale* 2010, **36** : 122-131

PLUGGE E, YUDKIN P, DOUGLAS N. Changes in women's use of illicit drugs following imprisonment. *Addiction* 2009, **104** : 215-222

PORTELLI S. Les alternatives à la prison. *Pouvoirs* 2010, **135** : 15-28

POSTIGO C, DE ALDA ML, BARCELÓ D. Evaluation of drugs of abuse use and trends in a prison through wastewater analysis. *Environ Int* 2011, **37** : 49-55. Epub 2010 Jul 23.

ROSTAING C. L'expérience de la prison. *Regards sur l'actualité* 2000, **211, n° spécial** :

ROSTAING C. La dynamique des relations dans les prisons de femmes. *Les Cahiers de la Sécurité Intérieure* 1998, **31** :

ROSTAING C. La relation carcérale. Identités et rapports sociaux dans les prisons de femmes. PUF, Paris, 1997

ROTILY M, DELORME C. L'usage de drogues en milieu carcéral. Drogues et toxicomanies : indicateurs et tendances. OFDT, 1999

ROTILY M, DELORME C, BEN DIANE MK. L'usage de drogues en milieu carcéral : approche épidémiologique. *Les Cahiers de la Sécurité Intérieure* 1998, **31** : 195-209

ROTILY M, DELORME C, GALINIER A, ESCAFFRE N, MOATTI JP. Pratiques à risque de transmission du VIH en milieu carcéral et facteurs associés à la réincarcération des usages de drogue par voie veineuse. *Presse Médicale* 2000, **29** : 1549-1556

SAHAJIAN F, LAMOTHE P, FABRY J. Psychoactive substance use among newly incarcerated prison inmates. *Santé Publique* 2006, **18** : 223-234

SENAT. L'Administration pénitentiaire face au risque suicidaire. Avis n° 104 de Mr Jean-René Lecerf, fait au nom de la commission des lois, déposé le 20 novembre 2008 sur le projet de la loi de finance 2009. 2009

STANKOFF S, DHEROT J. Rapport de la mission santé-justice sur la réduction des risques de transmission du VIH et des hépatites virales en milieu carcéral. Ministère de la justice, Direction de l'Administration pénitentiaire, Ministère délégué à la santé, Direction générale de la santé, 2001

TERRA JL. Prévention du suicide des personnes détenues : évaluation des actions mises en place et propositions pour développer un programme complet de prévention. Ministère de la Justice, ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. 2003

TIMBART O. 20 ans de condamnation pour crimes et délits. *Infostat Justice* 2011, **114** :

TOUFIK A, ESCOTS S, CADET-TAÏROU A. La transformation des usages de drogues liée à la diffusion des traitements de substitution aux opiacés. *In* : Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND. COSTES JM (Dir.). OFDT, 2010 : 10-25

TOURNIER PV. L'État des prisons françaises. *Pouvoirs* 2010, **4** : 29-40

VANDER LAENEN F, DE PAUW M, DE VALCK S. Les drogues en milieu carcéral. Une étude qualitative chez les détenus de la prison de Gand. *Les Cahiers de la Sécurité* 2010, **12** : 8

VASSEUR V. Médecin-chef à la prison de la Santé. Éditions Le Cherche Midi, Paris, 2000

WUNSHCH MJ, CROPSEY K, CAMPBELL ED. Oxycontin® use and misuse in three populations: substance abuse patients, pain patients, and criminal justice participants. *Journal of Opioid Management* 2008, **4** : 73-79

YACOUB S. La prison, moyen thérapeutique pour les usagers de drogue ? *THS, la revue des addictions* 2001, **3** : 691-692

YACOUBIAN GS. Correlates of benzodiazepine use among a sample of arrestees surveyed through the Arrestee Drug Abuse Monitoring (ADAM) Program. *Substances Use and Misuse* 2003, **38** : 127-139

II
Pharmacodépendances et mésusages

Introduction

La partie II est consacrée à la dépendance aux médicaments psychotropes et aux conséquences possibles d'une exposition précoce à de tels médicaments pendant la vie intra-utérine ou pendant l'enfance, en particulier en termes de vulnérabilité à une dépendance ultérieure.

Les risques inhérents à l'exposition aux médicaments psychotropes de manière chronique ou précoce ne constituent pas en soi une contre-indication pour un traitement. Ils sont à mettre en regard des bénéfices apportés, y compris dans les groupes particulièrement à risque de développer une dépendance.

De nombreuses disciplines (psychiatrie, psychologie, neurobiologie, pharmacologie, addictologie, santé publique...) s'intéressent à la dépendance aux médicaments psychotropes sans qu'apparaisse une définition consensuelle. En psychiatrie, les critères de définition ont évolué au gré des différents DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Dans la dernière version (DSM-V) à paraître, la dépendance aux médicaments psychotropes est reconnue si un seul critère existe sur un ensemble de symptômes habituellement décrits. Ces variations dans les définitions ne facilitent pas l'étude de la prévalence de la dépendance. D'après les définitions antérieures, différentes études internationales ont estimé la prévalence de la pharmacodépendance autour de 1 à 2 % en population générale. En France, une consommation chronique qui peut s'étendre sur plusieurs années chez des personnes adultes ou âgées dans différentes situations de souffrances psychiques concerne essentiellement les benzodiazépines. Les études américaines soulignent la fréquente association d'une pharmacodépendance avec l'existence de symptômes ou troubles psychiatriques ou encore de dépendance à l'alcool. En France, on estime qu'un patient sur deux, suivis en soins généraux pour trouble psychiatrique, pourrait être dépendant aux benzodiazépines.

Chez les usagers de drogues, la dépendance aux substances psychoactives s'associe souvent à des mésusages de médicaments psychotropes dont de nombreux travaux socio-anthropologiques rendent compte. Ces mésusages concernent les modes d'administration, les doses, la fréquence des prises, les modes d'acquisition, les motivations et contextes de l'usage. La dépendance aux médicaments psychotropes vient donc s'ajouter à d'autres dépendances aux substances psychoactives. Plusieurs études signalent un risque accru de suicide en cas de dépendance ou de mésusage de médicaments psychotropes associé à l'usage de substances illicites.

Les risques liés à une exposition précoce (*in utero* et durant l'enfance) aux médicaments psychotropes ont été insuffisamment explorés jusqu'à ce jour.

Les travaux se sont le plus souvent intéressés aux effets à court terme, comme le syndrome de sevrage à la naissance, plutôt qu'aux conséquences à long terme. La question d'une sensibilisation à une dépendance ultérieure aux substances psychoactives a été cependant plus souvent étudiée dans les travaux américains. Sur cette question, les modèles animaux sont particulièrement précieux et permettent d'examiner les effets à l'âge adulte d'une exposition pendant la période fœtale ou juvénile.

Les avancées en neurobiologie depuis quelques années ont permis de comprendre les propriétés renforçantes d'une substance psychoactive qui sont à l'origine du maintien, voire d'une augmentation de sa consommation. Les circuits de neurotransmetteurs impliqués sont maintenant bien connus et le potentiel d'abus et de dépendance d'un médicament psychotrope peut être évalué avant sa mise sur le marché. Cependant, des facteurs de vulnérabilité individuels sont également à prendre en compte dans le risque de survenue d'une dépendance. Ces facteurs ne sont pas seulement de nature génétique mais peuvent être associés à un effet de sensibilisation obtenu par une exposition antérieure aux substances psychoactives licites ou illicites.

6
Pharmacodépendances en population générale

Le problème évoqué s'adresse à une forme de dépendance qu'il est difficile de définir et de chiffrer. Il s'agit en effet d'observer les signes de pharmacodépendance chez les patients auxquels la médecine générale prescrit des médicaments psychotropes. Cette question a mobilisé la recherche psychiatrique et psychologique sans avoir été vraiment tranchée, d'où l'intérêt d'interroger à leur tour les sciences sociales sur l'étude de ce problème.

Par population générale, on entend, de manière plus ou moins raisonnée : la population vivant dans la « communauté » au sens anglo-américain du terme, c'est-à-dire hors des institutions et des lieux fermés (hôpital général ou psychiatrique, prison...) ; ou bien, dans un sens assez proche, la population « intégrée », c'est-à-dire qui, par définition, n'est pas en situation de marginalité au moment de l'enquête. Ces définitions revêtent un caractère toujours approximatif. Il en est de même de la caractérisation de la dépendance aux médicaments psychotropes en population générale. Deux questions méritent d'être posées ici en particulier :

- Dans le cadre dit « thérapeutique » du recours aux médicaments psychotropes, quelles sont les définitions qui ont été données de la dépendance ? Quelle valeur leur accorder ?
- Si cette dépendance peut être spécifiée, en quoi se distingue-t-elle des formes plus ordinaires du recours aux médicaments psychotropes, c'est-à-dire des consommations conformes aux indications thérapeutiques ? En particulier, peut-on parler, dans le cas de la dépendance, d'un mésusage dont ne seraient pas affectés les autres modes de consommation ?

Ces deux questions se recouvrent fortement. En effet, on ne peut avoir une vision claire des usages problématiques de médicaments psychotropes, si l'on n'a pas une perception elle-même suffisamment étayée de l'usage qui est fait plus couramment des produits. Pour le dire autrement, c'est en partant des recours plus conformes aux indications qu'on a une chance de comprendre comment une partie de ceux-ci peut dériver en usage problématique.

Le chapitre s'attachera d'abord à rappeler quelles définitions ont pu être données de la dépendance aux médicaments psychotropes. Ces définitions, produites aussi bien par la psychiatrie que par la psychologie, sont souvent contradictoires et pour le moins formelles. À ce titre, elles couvrent rarement

l'ensemble du phénomène, et donnent lieu à des évaluations chiffrées des différentes formes de mésusage pour le moins divergentes (Linsen et coll., 1995). Partant d'une toute autre perspective, certaines approches des sciences sociales ont pris le parti d'étudier, de manière plus empirique, les dynamiques de la consommation, c'est-à-dire la manière avec laquelle cet usage évolue dans le temps chez les usagers (North et coll., 1995 ; Le Moigne, 2008). En particulier, il s'agit de comprendre comment la thérapeutique est capable de s'inscrire dans la chronicité, et dans quels cas et pour quels patients cette chronicité produit un rapport problématique aux médicaments. La seconde partie du chapitre s'applique à la présentation de ces analyses.

Définitions de la dépendance aux médicaments psychotropes

Dans le cas des médicaments psychotropes, une dépendance est-elle possible ? Et, dans l'affirmative, comment en spécifier la nature ? Historiquement, la psychiatrie a d'abord considéré que la distinction entre les médicaments psychotropes et les autres drogues n'avait pas lieu d'être, pour finalement soutenir quelques années plus tard une thèse plus nuancée, influencée pour une large part par le concept d'addictologie.

Hésitations du standard nosographique

La question de la dépendance aux médicaments psychotropes a été fortement discutée et débattue par la psychiatrie. Ainsi, le standard nosographique, le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), admet d'abord en 1980 ce phénomène au titre d'une dépendance comme les autres et le range dans l'Axe I des troubles mentaux, à la rubrique des toxicomanies (APA, 1980). Autrement dit, comme les toxicomanies en général, la dépendance aux médicaments psychotropes se mesure alors à la tolérance, ou au sentiment de manque que le sujet éprouve quand il n'a plus accès au produit. Cette vision de la dépendance, qu'on pourrait qualifier d'objective ou de physiologique, va céder le pas à une vision plus psychologique ou subjective de la dépendance.

Ainsi, les versions ultérieures du manuel DSM-III-R et DSM-IV, publiées respectivement en 1987 et 1994, vont centrer leur caractérisation de la toxicomanie sur les modes de consommation exprimant une perte de contrôle manifeste (tentatives d'arrêt répétées sans succès, consommation persistante en dépit de ses conséquences, recherche compulsive du produit…) (annexe 6). Cette nouvelle définition contribue à exclure la plupart des cas de dépendance aux médicaments psychotropes dans la mesure où l'abus et la compulsion sont rarement associés à l'usage de ces produits. À partir de cette date, les manifestations de dépendance liées aux médicaments psychotropes seront

décrites dans les termes d'un phénomène psychologique. C'est en particulier le sens du syndrome dit de *substance dependence without physiological dependence* (APA, 1994), définition par laquelle la dépendance aux médicaments psychotropes est décrite, littéralement, comme « une dépendance aux substances sans dépendance physiologique ».

La dépendance, avec perte de contrôle, est dès lors associée au mésusage, et s'applique uniquement aux personnes souffrant par ailleurs d'une toxicomanie. Hors de la toxicomanie, le syndrome est dit psychologique. Ce syndrome est assimilé à un « effet associé » à l'usage des médicaments. Par « effet associé », il faut entendre des phénomènes qui peuvent interférer avec la prise des médicaments psychotropes mais qui ne sont pas causés nécessairement par cette prise. On trouve la trace de cette qualification dans les annexes du DMS-IV, dans la rubrique des « Désordres associés à l'usage des benzodiazépines ».

Pour autant, la position de l'*American Psychiatric Association* (APA), qui dirige la publication du DSM, est-elle aussi claire ? Les conclusions de la conférence de consensus organisée par l'APA en 1990 sur ce thème sont pour le moins explicites : « Parce que la prescription thérapeutique est à distinguer clairement de l'abus récréatif, le terme de dépendance doit être préféré à celui d'addiction, et le syndrome d'abstinence nommé syndrome d'arrêt ou d'interruption [*discontinuation syndrome*] [...] La présence d'un syndrome d'arrêt, fort probable à la suite d'une interruption brutale de la consommation de benzodiazépines, constitue la preuve du développement d'une dépendance physiologique [...] Quatre à huit mois semblent être la durée critique pour le développement d'une dépendance liée à une prescription thérapeutique [...] Les risques de toxicité chronique, en particulier de dysfonctionnement cognitif, de dépendance physiologique et de symptômes de sevrage sont plus probables dans les conditions suivantes : 1) fort dosage ; 2) consommation régulière au-delà de 4 mois ; 3) âge avancé ; 4) dépendance intercurrente ou préalable aux opiacés ou à l'alcool, incluant l'usage antérieur et chronique de benzodiazépines ; 5) le recours à des benzodiazépines à fort potentiel d'activité et à courte demi-vie. Seuls ou en combinaison, ces facteurs de risque conduisent à interroger sérieusement la valeur de l'usage routinier des benzodiazépines à long terme » (APA, 1990 : 55-59).

L'APA reconnaît ainsi que la dépendance aux médicaments psychotropes peut être différente de la toxicomanie (et de ce qu'on désignera ensuite par le terme d'addiction), et notamment que les manifestations liées à l'arrêt de la substance ne sont pas celles du manque mais qu'elles sont pour autant bien réelles. Ces manifestations ne seraient pas seulement de nature psychologique, mais bien physiologique. Enfin, les effets subis par les patients à l'arrêt de la consommation pourraient être initiés directement par les médicaments, et par les benzodiazépines au premier chef. L'APA se range ici à la définition de la dépendance comme syndrome de retrait. En ce sens, l'APA s'éloigne

d'une lecture psychologique pour s'ouvrir à une qualification plus physiologique du phénomène.

Syndrome de retrait

En 1981, Tyrer et Rutherford (Tyrer et Rutherford, 1981), d'une part, Pertursson et Lader (Petursson et Lader, 1981) d'autre part, caractérisent le syndrome de retrait comme suit : les symptômes de sevrage désignent le mal-être vécu à l'arrêt de la consommation ; ces symptômes seraient par ailleurs proches de ceux de la pathologie ayant motivé la thérapeutique ; et, comme le soulignait déjà Hollister en 1977, ces symptômes apparaissent rarement parce que les patients les devancent en reprenant immédiatement leur consommation, ou bien agissent de telle sorte à ne pas l'interrompre (Hollister, 1977).

Cet état symptomatique, qui n'est pas un état de manque mais plutôt un faisceau de symptômes, a été décrit sous le terme d'une « dépendance sans abus » par l'Organisation mondiale de la santé (Edwards et coll., 1981). Il comprendrait : des problèmes gastro-intestinaux, une douleur somatique avec ou non une anxiété et de l'agitation, une perturbation du sommeil, des tremblements et désordres du mouvement, symptômes accompagnés éventuellement d'une activité paradoxale ou de manie (Disalver et Greden, 1984). Ces symptômes dureraient entre 10 et 60 jours et concerneraient la plupart des médicaments psychotropes prescrits. La présence de ce phénomène semble manifeste pour les benzodiazépines (Petursson et Lader, 1981 ; Tyrer et Rutherford, 1981 ; APA, 1990). Plus discuté, le phénomène pourrait néanmoins être observé pour les antidépresseurs (Disalver et Greden, 1984 ; Lejoyeux et coll., 1992). Il aurait été ainsi mis en évidence pour les antidépresseurs de première génération tels que l'imipramine (Oswald et coll., 1971 ; Garner et coll., 1993), comme pour les plus récents (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), c'est-à-dire la fluoxétine, la paroxétine ou encore la sertraline (Price et coll., 1995 ; Haddad, 1998).

Le DSM-IV proposait de décrire la dépendance comme un phénomène d'abord psychologique, associé à la prise des médicaments, sans être nécessairement induit par la thérapeutique (APA, 1994). Lorsqu'on se place dans le cadre de pensée du syndrome de retrait, l'équation est différente. Selon cette perspective, les symptômes du syndrome ne se confondent pas avec une rechute ou une récidive de la pathologie traitée en première intention. Autrement dit, la thérapeutique n'est pas proprement iatrogène : elle n'accentue ni ne réintroduit les symptômes contre lesquels elle est censée lutter (Garner et coll., 1993). Il devient donc possible de distinguer formellement la symptomatologie dépressive par exemple, des réactions suscitées par l'arrêt de la médication antidépressive. Ainsi, l'interruption du traitement peut faire l'objet d'une prise en charge séparée au moyen d'un sevrage progressif, par la diminution du dosage ou par un placebo (Wolfe, 1997). La conférence de

consensus réunie à Phoenix, aux États-Unis, à la fin des années 1990, va encore plus loin.

Cette conférence conclut à la distinction formelle entre le syndrome de retrait et l'hypothèse d'une dépendance. D'après ces experts, dans le cas des médicaments psychotropes, les effets d'une abstinence soudaine ne peuvent pas être comparés à ceux de l'alcool ou de médicaments plus anciens, tels que les barbituriques. La symptomatologie dont il est question ici n'engage ni un manque ni une compulsion et, selon la formule retenue par le groupe d'experts, « elle ne peut être attribuée à rien d'autre qu'à la prescription » (Schatzberg et coll., 1997 ; Maixner et Greden, 1998). Autrement dit, il n'est plus question de parler de dépendance, mais plutôt et simplement d'un effet indésirable qu'il convient de traiter au même titre qu'on traite les problèmes gastro-intestinaux suscités par la consommation à long terme.

Le mouvement de pensée, qui tend ainsi à distinguer la dépendance aux médicaments psychotropes d'une toxicomanie, en vient peut-être ici à dissoudre presque totalement son objet. Avec le DSM-IV, la dépendance est dite psychologique, et par certains aspects, n'a pas besoin de faire référence aux médicaments. Dans l'autre cas, celui où on assimile le phénomène à une conséquence de la prescription, la dépendance se réduit à un effet secondaire : elle est le « produit résiduel » de l'action médicinale. Dans ces conditions, pourquoi parler encore de dépendance (Le Moigne et coll., 2004) ?

Syndrome physiologique ou psychologique ?

Les difficultés de la recherche ne concernent pas seulement la caractérisation de l'objet. Elles concernent également l'explication de la dépendance elle-même. Ici, deux approches se sont opposées et ont opposé entre elles une causalité physiologique à une causalité psychologique.

Tyrer, partisan d'une approche plutôt physiologique, a créé un des tests les plus utilisés lorsqu'il s'agit de mesurer le syndrome de retrait : le *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (Tyrer et coll., 1990). C'est un test rétrospectif. Il est demandé à d'anciens usagers de se remémorer les symptômes ressentis à l'arrêt de leur traitement, et ces informations sont comparées à une liste de symptômes prédéfinis afin d'établir si ces patients ont été confrontés à un syndrome de retrait.

Cependant, si les symptômes étaient produits par la thérapeutique comme le pensait Tyrer, il restait néanmoins à expliquer la diversité des expériences vécues après l'arrêt du traitement. En effet, selon Tyrer, seulement un usager sur deux en moyenne fait l'expérience du syndrome de retrait lorsqu'il interrompt sa consommation. Pour expliquer cette variabilité, Tyrer a dû prendre en compte des facteurs qui ne sont pas tous de facture physiologique (tels que l'ancienneté de la consommation ou la personnalité du consommateur, par exemple) (Tyrer, 1993).

Baillie de son côté, psychologue cognitiviste inspiré par les travaux de Beck, s'est emparé des limites rencontrées par l'analyse physiologique pour tenter d'imposer une lecture psychologique de la dépendance. Il a créé un test, le *Benzodiazepine Dependence Questionnaire* (BDEPQ) qui se présente comme une échelle des élaborations mentales mobilisées dans la dépendance aux médicaments psychotropes (Baillie, 2001). Baillie considère que les éléments de la prescription (tels que la nature du médicament ou le dosage) sont faiblement prédictifs de la durée de la consommation et de l'expérience vécue lors de l'interruption du traitement. Pour lui, il faut renverser l'angle de vue : c'est la manière avec laquelle le consommateur se représente l'usage qui conditionne la sévérité du sevrage.

Selon Baillie, certaines représentations induisent un attachement important au produit. Il faut d'abord que le patient se soit convaincu qu'il n'y a pour lui aucune autre solution que de recourir au médicament. Mais il faut en même temps que ce patient soit divisé, c'est-à-dire qu'il n'ait de cesse de vouloir abandonner tout recours aux substances. Autrement dit, ce genre de patient s'applique à lui-même une injonction paradoxale : il reconnaît avoir besoin du médicament et exprime le désir incessant de s'en passer. Enfin, les mentalisations du sujet ont d'autant plus de probabilité de le conduire à la dépendance qu'elles favorisent une consommation ritualisée, entourée d'une organisation spécifique, scrupuleuse voire indéfectible.

Fort de ses principes, Baillie a cherché, auprès d'une population ayant cessé de consommer, à croiser son questionnaire avec celui de Tyrer, en vue de mesurer le rapport qu'il est possible d'établir entre la « conception du recours » élaborée par le patient et le mal-être vécu à l'arrêt du traitement. Selon lui, un tiers des patients étudiés ont fait part d'élaborations propres à susciter une dépendance. Toutefois, en rapprochant les résultats obtenus aux deux questionnaires, Baillie observe que les caractéristiques des élaborations mentales n'expliquent la variance de l'expérience vécue à l'arrêt du traitement qu'à hauteur de 30 %. Autrement dit, Baillie n'est pas parvenu à expliquer l'expérience du retrait, inégalement vécue par les patients, à partir d'une hypothèse cognitiviste, c'est-à-dire d'une élaboration mentale spécifique. Il a dû lui-même adjoindre d'autres variables, telles que la nature du médicament consommé ou le dosage de la thérapeutique.

Ainsi, la dépendance aux médicaments psychotropes a fait l'objet de définitions évolutives, plurielles, et a suscité des modes d'explication eux-mêmes antagonistes. Il était donc probable qu'il n'y ait pas eu consensus non plus sur la proportion des consommateurs affectés par ce syndrome. Et, de fait, les estimations sont pour le moins divergentes. Si l'on s'en tient aux évaluations rétrospectives, auto-déclarées, effectuées auprès de consommateurs de benzodiazépines ayant interrompu leur traitement, le syndrome de retrait pourrait être diagnostiqué pour la quasi-totalité des patients (Rickels et coll., 1990), ou n'en concerner qu'un sur deux, voire un sur dix (Tyrer et coll., 1983 ; Lader et Higgit, 1986), selon l'étude considérée.

Dans le prochain DSM-V, la distinction entre abus et dépendance devrait disparaître au profit d'une catégorie unique appelée « trouble lié à une substance ». De ce fait, on pourra parler de trouble lié à l'usage de psychotrope devant l'existence d'un seul critère : tolérance ou syndrome de sevrage à l'arrêt ou envie impérieuse de consommer à nouveau (*craving*) quand la substance disparaît ou survenues répétées de dommages que ce soit dans le domaine familial, professionnel ou social (O'Brien, 2011).

Regard des sciences sociales

Devant autant de difficultés de caractérisation, d'explication et de mesure, quelle contribution les sciences sociales pouvaient-elles apporter à l'entreprise de recherche ? En sociologie comme en anthropologie, cette question a d'abord donné lieu à des prises de position assez antagonistes.

Dépendance *versus* autonomie

Pendant longtemps, les sciences sociales n'ont abordé la caractérisation de la dépendance aux médicaments psychotropes qu'à la marge : ou bien, et c'est la minorité, les chercheurs se sont rangés à l'hypothèse physiologique d'une dépendance induite par le médicament, et ont dénoncé une forme « d'intoxication » conduite par l'industrie pharmaceutique (Cohen et Collin, 1997) ; ou bien ils ont considéré, dans un certain antimédicalisme, que l'usager était autonome tant vis-à-vis du prescripteur que de la prescription. Ce mode d'approche, ouvert par Helman dans les années 1980, n'envisage pas l'hypothèse d'une dépendance. Au contraire, elle fait du médicament psychotrope la base d'un style de vie, voire d'une nouvelle autonomie : les patients utilisent les médicaments pour s'ajuster aux contraintes du quotidien, être plus performants ; bref, la maîtrise du produit serait quasi-totale (Helman, 1981 ; Haafkens, 1997).

De leur côté, les études portant sur les représentations de la consommation n'ont pas apporté grand-chose à la connaissance des usages problématiques puisque, généralement, les usagers se rangent à l'opinion ou au stéréotype majoritaire : pour les consommateurs comme pour la population en général, cette consommation induirait de fait une dépendance. Et de fait, dans 96 % des cas, si l'on en croit Bauman, les consommateurs les plus réguliers déclarent vouloir mettre fin à leur traitement lorsqu'on les interroge sur ce point (Bauman et coll., 2001). Quelle peut être la valeur de telles déclarations, sinon de faire corps avec le jugement moral qui entoure la consommation ? Parler de dépendance à propos des médicaments psychotropes, c'est alors invoquer une sorte d'inversion du principe thérapeutique, l'amélioration prodiguée par le soin conduisant au final à la perte d'autonomie du patient (Romani et Comelles, 1991 ; Haxaire, 2002).

En vérité, sans parler de dépendance, au regard des règles de prescription, le mésusage des médicaments psychotropes est bien plus courant, banal, voire généralisé, qu'on ne le pense spontanément. Ainsi, comment expliquer que, dans 25 % des cas au moins, un patient qui reçoit un antidépresseur n'est pas dépressif (ou ne présente pas la totalité du tableau de la dépression) (Bouhassira et coll., 1998) ? Et comment expliquer, qu'à l'inverse, 50 % des dépressifs n'étaient pas traités au moyen d'un antidépresseur au début des années 1990 (Mojtabai, 1999), et que cette tendance se soit même accrue au début des années 2000 (Opeps, 2006) ? Par ailleurs, si l'on s'en tient aux durées de traitement, les prescriptions d'antidépresseurs s'avèrent dans les faits souvent plus courtes qu'elles ne devraient l'être, au regard des préconisations, c'est-à-dire inférieures à six mois (ONCM, 1998). De leur côté, la durée des consommations de benzodiazépines s'avère supérieure à une année dans 50 % des cas. Dans 30 % des cas, elle est supérieure à 2 ans (Bauman et coll., 2001), et peut atteindre une chronicité comprise entre 10 et 20 ans pour près de 5 % des consommateurs (Le Moigne et coll., 2004).

L'enquête sociologique peut permettre de comprendre pourquoi un tel écart existe entre la règle et l'usage ou entre les recommandations et les usages non conformes. Car ce mésusage possède en réalité une part de rationalité. Celle-ci ne puise pas son organisation logique dans la clinique psychiatrique mais dans des définitions concurrentes de la santé, structurées entre autres par les questions de la douleur, de la souffrance et du mal-être. Ensuite, cette rationalité permet de comprendre pourquoi certaines consommations deviennent chroniques sans pour autant perdre leur légitimité, aux yeux aussi bien des patients que des praticiens. En effet, seule une part des consommations au long cours génère un usage jugé et ressenti comme problématique par les acteurs du corps médical. Autrement dit, seule une partie des consommations chroniques paraît déboucher sur une situation qui peut être assimilée à une condition de dépendance (Le Moigne, 2007). Pour comprendre cette issue, il convient d'abord de replacer les recours chroniques dans l'organisation générale de la consommation. Après quoi, il deviendra possible d'examiner la part des recours les plus durables qui finissent par susciter chez les patients un surinvestissement dans le produit.

Facteurs sociaux du recours : le profil sociodémographique des usagers

La consommation des médicaments psychotropes concerne chaque année environ un quart des assurés sociaux, soit près de dix millions de personnes (Lecadet et coll., 2003). Dans 80 % des cas, la prescription est réalisée par un généraliste. Pendant longtemps, les médicaments psychotropes les plus délivrés ont été les benzodiazépines, c'est-à-dire des anxiolytiques et des hypnotiques. À partir des années 1990, sous l'effet de la légitimité acquise par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs ont fait une percée significative pour représenter au milieu des années 2000 près

d'un tiers des prescriptions de médicaments psychotropes (Opeps, 2006 ; Gasquet et Lépine, 2006 ; Afssaps, 2007).

Lorsqu'on analyse les ordonnances sur lesquelles les médicaments psychotropes sont présents, ceux-ci sont rarement prescrits seuls. Dans 17 % des cas seulement, ces ordonnances ne comprennent que des molécules de cette classe pharmaceutique. Autrement dit, dans la plupart des cas, l'ordonnance comprend d'autres spécialités. Pour schématiser, on n'a pas affaire tant à une clinique psychiatrique qu'à une clinique dans laquelle le traitement de la santé mentale est indubitablement lié, sinon conditionné par le traitement d'un fond somatique. Plus précisément, les spécialités prescrites en association avec les médicaments psychotropes appartiennent d'abord à la classe C (des thérapeutiques du système cardiovasculaire) et à la classe A (des thérapeutiques des voies digestives) de la nomenclature pharmaceutique (classification ATC[118]) (Le Moigne, 2004). Comme le souligne la plupart des études consacrées au tableau clinique des consommateurs, plus le risque vital est engagé, plus la prescription de médicaments psychotropes tend à devenir systématique (Bourque et coll., 1991).

Une autre manière de figurer cette relation consiste à observer le rapport qui lie dans le temps le nombre total d'ordonnances délivrées au patient (quelle que soit la spécialité pharmaceutique considérée) avec le nombre d'ordonnances de médicaments psychotropes qui lui sont prescrites. La relation de corrélation est forte. Autrement dit, le nombre d'ordonnances en médicaments psychotropes croît à mesure que le nombre d'ordonnances médicinales (quelle que soit la spécialité considérée) croît lui-même. Ainsi, la probabilité de recevoir fréquemment des psychotropes est d'autant plus grande que l'assuré est déjà abondamment ordonné en médicaments (Le Moigne, 2004).

Il s'agit donc d'une médication dont le champ d'application comprend très fréquemment le traitement ou l'accompagnement d'un problème organique. Une autre manière de corroborer ce constat consiste à analyser la structure par âge des consommateurs. Hormis la surreprésentation des femmes qui est due, entre autres, à leur plus grande proximité à l'appareil de soins, on observe une relative prépondérance de la classe d'âge des 45-55 ans et des plus de 75 ans. Ces classes d'âge réunissent près de 40 % des patients ordonnés en médicaments psychotropes. Mais ce constat reste sommaire : il s'applique au fait d'avoir reçu au moins une ordonnance de ces médicaments dans l'année. Or, si l'on cherche à déterminer qui est le plus souvent et durablement prescrit, la relation entre l'âge et le taux d'ordonnances devient pratiquement linéaire. Lorsqu'on étudie rétrospectivement les données de remboursement de la Sécurité Sociale sur une période de deux ans, on relève, parmi la population consommatrice, deux demandes de remboursement en moyenne pour les moins de 25 ans, mais pas moins de 14 demandes au minimum pour les plus de 75 ans (Le Moigne, 2004).

118. Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

D'un point de vue démographique, la chronicité des prescriptions a donc à voir avec la prise en charge du vieillissement. En revanche, d'un point de vue social cette fois, la chronicité n'est en rien liée à la prise en charge de la pauvreté comme on peut l'entendre parfois : les médicaments psychotropes n'incarnent pas le nouvel « assommoir moderne ». En effet, le niveau de prescription des assurés du régime conventionnel et celui des bénéficiaires de la Couverture Maladie Universelle ou de la CMU complémentaire ne semblent pas présenter de différence significative. Comme le montre la grande majorité des enquêtes réalisées dans les sociétés occidentales, la population ordonnée en médicaments psychotropes aurait plutôt les caractéristiques suivantes : c'est une population plutôt issue du monde ouvrier et des catégories d'employés, qui est peu fortunée mais qui ne figure pas parmi les catégories sociales les plus pauvres. C'est une population par ailleurs intégrée plutôt que marginale : ce constat s'entend logiquement dans la mesure où la prescription implique une proximité minimale au système de soins, et par suite un niveau minimal d'intégration (Gabe et Lipshitz-Philipps, 1984).

Toutefois, les caractéristiques sociodémographiques des consommateurs ne donnent à voir qu'une partie des mécanismes sociaux qui bâtissent le recours aux médicaments psychotropes. En effet, il reste à comprendre comment ces mécanismes aiguillent la nature du recours et, par suite, quels types de plaintes ou de difficultés sont effectivement traités par ce moyen en médecine générale.

Nature du recours : un mésusage constitué ?

Globalement, il est possible de dire que la consommation, voire la surconsommation des médicaments psychotropes, trahit une sorte d'« appel à la réintégration », c'est-à-dire la volonté, parfois excessive, de rester « dedans », « dans la course », « apte », devant les contraintes et les incidents de la vie et la menace de dépendance, incarnée en particulier par la maladie et le vieillissement. Les enquêtes qualitatives, conduites par entretien, révèlent bien ce ressort. Elles montrent que la prescription des médicaments psychotropes est associée par les usagers à un large faisceau d'indications qui ne sont pas d'ailleurs toujours formellement exprimées, mais qui manifestent dans la plupart des cas l'intention de « faire face » ou de « rester à flots » (Haxaire, 2002).

Le plus souvent, il y est question d'accompagner les maladies somatiques, invalidantes, de gérer le risque vital, de traiter la douleur ou la souffrance vécue dans la perte d'autonomie. Il y est également question de prendre en charge l'univers vaste et confus de l'insomnie. Les troubles du sommeil, catégorie transnosologique s'il en est, condensent en effet l'ensemble des questions abordées à travers la prescription des médicaments psychotropes. Par la diversité de ses causes, l'insomnie incarne au plus près l'éventail des troubles traités ici par la médecine générale.

La prescription des médicaments psychotropes s'applique également, de manière souvent plus implicite que formelle, à la prise en charge des problèmes relationnels, vécus dans le travail, la famille ou le couple. Elle est également mobilisée, à l'inverse, par la question de l'isolement, consécutif notamment au départ des enfants ou au passage à la retraite (Le Moigne, 2002). Enfin, la médication s'applique effectivement à des symptômes qui s'énoncent dans les termes de la dépressivité (plutôt que de la dépression), de l'angoisse ou du stress (plutôt que dans les termes de l'anxiété généralisée, de la phobie sociale ou du syndrome post-traumatique pour reprendre le langage de la psychiatrie). Ces usagers, s'ils se rapprochent des patients suivis par la psychiatrie, ne présentent pas le plus souvent l'ensemble de symptômes décrits par les grilles nosographiques et requis pour le diagnostic. Toutefois, l'affirmation de cette plainte est réelle. Même s'il ne faut pas en exagérer le développement, elle marque la constitution progressive d'une prise en charge dédiée en propre à la santé mentale en médecine générale. Ce processus est attesté pour partie par l'augmentation des prescriptions d'antidépresseurs. Celles-ci ne se sont pas seulement substituées à la prescription des benzodiazépines ; elles témoignent également d'un traitement plus spécifique de la plainte mentale par les omnipraticiens (Le Moigne, 2007).

Toutefois, dans l'écrasante majorité des cas, l'écart entre l'usage et la règle est manifeste : les troubles pour lesquels sont ordonnés les médicaments psychotropes se situent souvent hors de la cible thérapeutique, et les durées de prescription ne respectent pas les préconisations. Comment expliquer un tel écart ? D'abord, pour comprendre ce phénomène, on doit tenir compte d'un effet de sélection. Les usagers de la médecine générale se recrutent plus souvent parmi les femmes et les personnes âgées. Or, cette sélection joue indubitablement sur la nature de la plainte exprimée lors de la consultation, ce qui peut justifier la part des prescriptions dédiées à l'accompagnement de la maladie organique. Ensuite, la pratique médicale, la pesanteur de la tradition et de la formation ont également une incidence. L'écart entre l'usage et la règle marque ainsi le maintien d'une prééminence accordée à la médecine somatique par les omnipraticiens. Cette orientation les conduit à privilégier le traitement des problèmes organiques, parfois au détriment des troubles visés par la psychopathologie.

Mais, il y a plus. Si les traitements ne s'appliquent pas dans la majorité des cas à des syndromes psychiatriques constitués, c'est que la plainte des patients emprunte à une autre définition de la santé : il y est question du maintien d'un bien-être minimal face à la douleur physique, de la préservation d'une capacité à agir, d'une intégration à préserver dans le travail ou devant ses proches, face à des problèmes professionnels ou familiaux. À ce titre, la prescription des médicaments psychotropes entérine plutôt une médecine de la souffrance induite par le vieillissement ou les conflits relationnels. Cette perspective ne vise pas la rémission d'une maladie, mais la réduction du mal-être. C'est pourquoi elle applique une extension remarquable à la définition de la santé

et de l'indication thérapeutique. Le traitement de la souffrance a ainsi acquis une légitimité sans conteste chez les praticiens comme chez les patients, comme le démontre l'organisation des prescriptions, au point de concurrencer les définitions plus syndromiques de la santé (Le Moigne, 2005).

Si l'on garde à l'esprit les règles édictées tant par la clinique psychiatrique que par l'administration sanitaire, on ne peut conclure qu'à une dérive thérapeutique, c'est-à-dire à une prescription non conforme des médicaments psychotropes. En revanche, si l'on soutient l'idée que ces médicaments peuvent accompagner le traitement de la douleur et de la souffrance, alors on reconnaîtra plus volontiers la rationalité des termes actuels de la prescription, même s'il y a lieu de s'interroger sur l'efficacité réelle de ces produits dans le traitement de ces problèmes. Si donc, on tient compte de la légitimité sociale de telles indications, alors l'idée de prescription non conforme doit être relativisée, sauf à prendre parti pour une définition et une seule de la santé.

On comprend de la sorte pourquoi la prescription peut être renouvelée et induire parfois des années de recours, sans que le patient et son médecin ne s'en offusquent. Cette chronicité mériterait toutefois d'être mieux encadrée, notamment lorsqu'elle s'applique à des personnes âgées : ici, la perte de vigilance et l'induction de certains cas de démence ne peuvent pas être négligées (Verdoux et coll., 2005). Concernant les personnes âgées, plusieurs études ont documenté le risque de chutes associé à l'usage de médicaments psychotropes (Leipzig et coll., 1999 ; Landi et coll., 2005 ; Pariente et coll., 2008). Une étude française récente montre qu'un usage inapproprié est modérément associé à une augmentation des risques de chutes en particulier avec les benzodiazépines à demi-vie longue, sans qu'il soit possible de montrer une relation dose dépendante entre le niveau ou la durée d'exposition et le risque de chute (Berdot et coll., 2009).

Toutefois, contrairement à ce qui est dit parfois, il y a loin entre cette chronicité et une induction de dépendance généralisée. En effet, les quelques enquêtes menées précisément dans ce domaine par les sciences sociales montrent que l'attachement au produit est très fréquent dans le cas des consommations chroniques, mais que cet attachement ne devient excessif ou problématique que dans une proportion limitée de cas.

Durée de consommation et proximité aux médicaments

Peut-on associer aux différentes durées de recours, des formes d'usage et de relations à la thérapeutique, elles-mêmes distinctes ? La chronicité multiplie-t-elle l'investissement du patient dans le médicament, ou bien cette relation n'est-elle pas systématique ?

Dans les sciences sociales, très peu d'enquêtes ont tenté de répondre à ces questions. Deux études peuvent néanmoins être mentionnées. Il s'agit de l'étude de North en Angleterre, appliquée aux consommateurs de benzodiazépines qui ont choisi de se réunir en groupes d'auto-support, à l'instar des

Alcooliques Anonymes (North et coll., 1995). La seconde est l'enquête de Le Moigne qui a cherché à confronter la diversité des usages à l'ancienneté de la consommation : elle s'est fondée sur des entretiens réalisés auprès de patients échantillonnés après analyse des données de la CPAM du Grand Rouen (Le Moigne, 2004 et 2008). La synthèse des conclusions issues de ces deux études permet de dresser la typologie suivante.

Recours conjoncturels

Lorsque les recours sont conjoncturels, c'est-à-dire lorsqu'on a affaire à la norme attendue, il est question le plus souvent pour le patient de s'ajuster aux circonstances. Pour cet usage, de loin le plus fréquent, la durée de prescription n'excède pas six mois. Les médicaments le plus souvent consommés sont des anxiolytiques, associés éventuellement à des antidépresseurs. L'usager est plutôt jeune, employé ou issu des professions intermédiaires. Le motif du recours, tel qu'il est déclaré, a trait à un événement ou à une difficulté à laquelle il s'agit de faire face (une disparition, une période de chômage, une rupture...).

La plupart du temps, ces personnes déclarent avoir été soutenues, voire protégées, par la thérapeutique, sans pour autant manifester à l'égard de celle-ci un attachement réel. L'usage ayant été temporaire, le médicament n'a été lui-même investi que de manière conjoncturelle. Et, logiquement, dès que la situation s'améliore, la consommation cesse.

En revanche, le cadre des recours chroniques est plus diffracté. Schématiquement, on peut distinguer deux groupes de consommateurs.

Chronicités consenties et maîtrisées

Le premier groupe exprime ce que l'on pourrait appeler un « recours de nécessité ». Il s'agit là des recours les plus longs puisque leur durée est supérieure à 10 ans dans la majorité des cas. Il est question le plus souvent d'une consommation d'hypnotiques. Les personnes sont âgées, et souvent issues de milieux populaires. Elles associent volontiers leur consommation à une pathologie invalidante (des problèmes cardiovasculaires, des rhumatismes par exemple). De la même manière, l'insomnie revient ici comme un leitmotiv.

Il s'agit d'un recours de nécessité dans le sens où les personnes déclarent qu'elles ne peuvent faire autrement : l'usage est fataliste. De fait, devant certaines des pathologies présentées par ces usagers, il n'existe parfois aucun espoir d'amélioration. Mais le fatalisme est également soutenu par l'interprétation du patient. C'est le cas en particulier des troubles du sommeil lorsqu'ils sont mis au compte d'une « nature personnelle » par les usagers ; ces consommateurs déclarent ne pas pouvoir dormir, précisément, parce qu'ils possèderaient une « personnalité insomniaque ». Ne pouvant lutter contre leur nature, ils n'auraient pas d'autre choix que de prendre un somnifère. Toutefois, y compris dans ce cas, la chronicité du recours n'est jamais revendiquée. Elle est déplorée mais n'est pas condamnée par le patient comme par les médecins, précisément parce qu'aucune alternative n'apparaît disponible.

En effet, dans la mesure où les causes invoquées par ces patients sont extérieures à leur volonté (la maladie, une nature insomniaque, un contexte de vie difficile...), le renouvellement de la prescription bénéficie d'une certaine légitimité. Chacun reconnaît dans le recours aux médicaments, une solution par défaut, mais une solution quand même. Le médicament ne fait donc pas l'objet d'un surinvestissement puisqu'il n'améliore pas à proprement parler l'existence de ces personnes, mais les « maintiendrait » plutôt dans le périmètre de l'intégration sociale. Certes, le médicament leur paraît indispensable comme en témoigne leur agitation lorsqu'elles les oublient lors de leurs déplacements. Mais, les actions et les pensées consacrées au médicament restent inscrites dans le cadre d'une forte habitude plutôt que d'un usage problématique : la consommation, dût-elle être chronique, n'est pas vécue comme telle, ni par le patient ni par le prescripteur.

Surinvestissement médicinal

Dans le second groupe de patients, les personnes déclarent des recours qui oscillent entre 5 à 10 ans d'usage. Elles sont plus jeunes que les patients du groupe précédent, et appartiennent pour la plupart à la classe d'âge des 45-55 ans. Ces patients sont issus de la classe moyenne, notamment du monde enseignant et du travail social. La nature de leurs prescriptions est également assez distincte : elle est souvent spécifique, c'est-à-dire composée uniquement de médicaments psychotropes. Il n'est pas rare ainsi, contrairement aux autres cas, qu'on ait affaire à des trithérapies, c'est-à-dire à une prescription conjuguée d'anxiolytiques, d'antidépresseurs et d'hypnotiques.

Le symptôme est souvent décrit dans les termes de la dépression, ou de la dépressivité. Pour autant, l'origine du trouble, voire sa qualification en tant que pathologie, ne se laissent pas aisément deviner, c'est du moins ce que les patients comme les médecins rapportent. En particulier, le mal-être n'est pas associé à une cause extérieure à la conscience, événementielle ou organique. Elle laisse les patients penser qu'elle se situe à l'intérieur d'eux-mêmes, à la manière d'un « trouble en soi ».

Ici, le patient est « pris » dans un jeu assez complexe : il ne sait pas si la stabilisation de son état est due aux produits, ou bien si c'est lui qui va mieux spontanément, quand il va mieux. Cette incertitude se double d'un rapport ambivalent à l'égard de la thérapeutique : le patient se dit soulagé par elle, mais il reconnaît en même temps que la solution à son problème dépend d'abord de lui. Autrement dit, il a besoin du médicament pour se maintenir dans une situation de bien-être minimal, et paradoxalement, sa présence le ramène sans cesse à son trouble : elle témoigne, à ses yeux, de son « insuffisance » ou de son « inaptitude ». Comme le souligne North, la thérapeutique finit de la sorte par faire partie intégrante de l'identité du patient, mais sur un mode contradictoire : le médicament s'avère nécessaire au maintien de l'estime personnelle mais représente à la fois un déni de soi (North et coll., 1995).

La trajectoire de consommation de ces usagers les conforte souvent dans ce sentiment, à commencer par l'attitude qu'elle engendre chez le médecin généraliste. En effet, l'absence de mieux-être, comme la faible lisibilité du trouble, invitent souvent le praticien à mettre en cause le patient et sa faiblesse. Autrement dit, ni du côté du prescripteur ni du côté du patient, le recours aux médicaments psychotropes ne reçoit la légitimité qu'elle peut rencontrer par ailleurs. Alors comment expliquer dans ce cas la chronicité du recours ?

Plusieurs dynamiques peuvent être mises au jour : ou bien le prescripteur est « harcelé » par le patient, si bien qu'il finit par procéder au renouvellement quasi-automatique de l'ordonnance ; ou bien encore, le patient change de prescripteur. Par ailleurs, devant l'absence d'amélioration, ces patients ont d'abord tendance à mettre en cause le produit : ils s'informent, essaient de nouvelles molécules, et connaissent éventuellement une période de rémission plus ou moins durable. Les marques de rechute sont néanmoins fréquentes. Autrement dit, l'espoir suscité par l'adoption d'un nouveau médicament est souvent déçu. Et ce constat renvoie le patient à la situation de départ : à ses yeux, si le produit n'a pas fonctionné, c'est qu'il en est responsable ou bien c'est que le médicament n'était pas adapté à la particularité de son cas.

Au final, le patient finit ainsi par vouer un temps de plus en plus massif à la recherche de la molécule idoine, et à la collecte des informations – médicales ou pharmacologiques – susceptibles de répondre à cet objectif. L'investissement dans le produit atteint donc ici un point culminant : ces patients sont à l'affût de toute nouveauté thérapeutique, et élaborent des schémas d'usage complexes et parfaitement réglés. Les variations du dosage, les circonstances de la prise, les ajustements à envisager devant l'imprévu etc., définissent autant de règles pratiques, forgées par l'expérience et dûment appliquées (Le Moigne, 2008).

Chez ces patients, comme North avait pu le montrer plus spécifiquement pour les consommateurs de benzodiazépines, la relation aux produits devient à la fois primordiale et de plus en plus conflictuelle (North et coll., 1995). À ce titre, la chronicité fait l'objet d'une légitimité contestée, y compris par le patient, sans pour autant qu'un tel dénigrement suffise à nourrir chez lui l'intention de mettre fin à sa consommation. Ces traits suffisent généralement à qualifier une addiction. Il y a là plus qu'un paradoxe dans la mesure où ces patients, par leur caractère au moins pour partie anxieux ou dépressif, incarnent au plus près la cible visée par la thérapeutique.

En conclusion, la pharmacodépendance aux médicaments psychotropes en population générale n'est pas aisée à penser et à évaluer. En effet, le consommateur de ces substances n'est pas confronté, ou rarement, à des états de manque ou à une recherche compulsive du produit. À ce titre, quand bien même il serait dépendant, sa dépendance peut rarement être assimilée aux différentes figures de la toxicomanie ou de l'addiction.

La nosographie psychiatrique a admis cette difficulté de caractérisation et de classement. Elle a dissocié cette dépendance des toxicomanies, l'a traitée comme un phénomène psychologique avant de l'admettre de nouveau comme un syndrome mêlant de nombreuses manifestations physiologiques. Cette question a alors été spécifiée plus directement sous les traits du syndrome de retrait : cette caractérisation vise l'ensemble des contraintes, tant mentales que physiques, que l'arrêt du traitement fait subir au patient. Cette caractérisation a mobilisé des explications, tantôt physiologistes, tantôt cognitivistes, qui ne sont pas parvenues à rendre compte de la distribution – à vrai dire, très inégale – du phénomène parmi les anciens consommateurs. À ce titre, la notion de syndrome de retrait n'a pas non plus suscité des estimations de prévalence convergentes. Autrement dit, la recherche psychiatrique et psychologique a buté ici non seulement sur une difficulté de définition mais également sur un problème d'explication et de mesure.

Une autre manière d'aborder le problème consiste à partir, non pas d'une définition formelle, mais de l'usage réel des médicaments. C'est là en propre l'apport des sciences sociales. En particulier, les enquêtes sociologiques ont pu montrer que l'écart entre la règle et l'usage est légion : de fait, les indications comme les durées de traitement préconisées sont rarement respectées. Pour autant, si cet écart témoigne du non-respect des recommandations sanitaires, il ne doit pas être mis au compte nécessairement d'une mauvaise utilisation. La prescription s'appuie sur une définition plus extensive de la santé qui puise sa légitimité, en particulier, dans le soutien médical au traitement de la douleur et de la souffrance. Il y est ainsi question d'accompagner la prise en charge des maladies chroniques, le traitement de l'insomnie, des difficultés de la vie familiale ou professionnelle ou bien encore, dans le cadre d'une gestion implicite des risques, d'éviter le recours à d'autres psychotropes dont l'alcool.

Cet usage peut susciter des consommations extrêmement durables, si tant est que le problème pris en charge s'avère lui-même chronique ou structurel. Autrement dit, le recours devient régulier lorsque la nécessité de la prescription et de son renouvellement fait sens tant pour le patient que pour le prescripteur. Cette perspective s'accompagne souvent d'un investissement massif dans le produit et, à la fois, assez variable. Il reste modéré lorsque le renouvellement de l'ordonnance est motivé par le fait qu'aucune alternative n'apparaît possible : les traitements entourant la prise en charge des maladies invalidantes, du vieillissement ou de l'insomnie correspondent à ce cas de figure. En revanche, lorsque la prescription est jugée nécessaire et à la fois problématique par le patient, l'investissement du patient dans le médicament peut prendre un caractère beaucoup plus aigu. C'est en particulier le cas des consommations chroniques associées au traitement de certaines manifestations de l'anxiété ou de la dépression. Ici, la mise en œuvre de la thérapeutique interfère avec le diagnostic du médecin ainsi qu'avec le jugement que le patient porte sur lui-même. Autrement dit, dans ce cas, la prescription des médicaments psychotropes joue directement sur la définition d'identité du

consommateur : elle paraît requise pour stabiliser l'effondrement du patient sur lui-même, et laisse entendre à la fois que son mal pourrait bien n'être dû qu'à son insuffisance. Naît ainsi chez l'usager une relation ambivalente aux médicaments, où alternent un rejet massif des produits et une recherche compulsive de la molécule susceptible d'améliorer son état.

La relation aux substances, dont témoignent les consommations chroniques de médicaments psychotropes, ne s'apparente donc pas à celle qu'on associe plus généralement aux toxicomanies. Pour autant, il y a là des formes d'attachement aux produits qui se rapprochent, sur de nombreux points, des formes de dépendance dites « qualifiées ». Comme le montrent les recherches conduites par les sciences sociales dans ce domaine, la caractérisation de ces formes d'attachement requiert une description fine et empiriquement fondée. Or, une définition de la dépendance aux médicaments psychotropes, bâtie sur le modèle catégorialiste des entités nosographiques, satisfait difficilement une telle exigence : ou bien ce modèle l'assimile aux toxicomanies, ou bien il en nie l'existence en la réduisant à un processus psychologique ou à un effet secondaire des substances. Une perspective capable de penser l'ensemble des dépendances à partir de dimensions communes mais d'intensités variables pourrait ici ouvrir d'autres voies de réflexion : elle permettrait de prendre en compte les multiples expressions du phénomène, depuis les toxicomanies jusqu'aux diverses manifestations de la pharmacodépendance, sans négliger leurs différences, et notamment leur degré inégal de sévérité.

BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS (AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ). Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France. Chiffres-clés 2006. Afssaps, Paris, 2007

APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Third Edition. APA, Washington, 1980

APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION). Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse. APA, Washington, 1990

APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition. APA, Washington, 1994

BAILLIE A. Manual for the Benzodiazepine Dependence Questionnaire (BDEPQ). University of New South Wales, National Drug and Alcohol Research Centre, Australia, 2001

BAUMAN M, ALLA F, EMPEREUR F. Psychotropes et dépendances. Profils des consommateurs et trajectoires de leurs comportements. OFDT, Paris, 2001

BERDOT S, BERTRAND M, DARTIGUES JF, FOURRIER A, TAVERNIER B, et coll. Inappropriate medication use and risk of falls-a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr* 2009, **9** : 30

BOUHASSIRA M, ALLICAR MP, BLACHIER C, NOUVEAU A, ROUILLON F. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. *Journal of Affective Disorders* 1998, **49** : 19-26

BOURQUE O, BLANCHARD L, SADEGHUI MR, ARSENAULT AM. État de santé, consommation de médicaments et symptômes de la dépression chez les personnes âgées. *Canadian Journal of Aging / La revue canadienne du vieillissement* 1991, **10** : 309-319

COHEN D, COLLIN J. Les toxicomanies en lien avec les médicaments psychotropes chez les personnes âgées, les femmes et les enfants : recension et analyse des écrits. Ministère de la santé et des services sociaux, Groupe de travail sur la prévention des toxicomanies, Québec, 1997

DISALVER SC, GREDEN JF. Antidepressant withdrawal phenomena. *Biological Psychiatry* 1984, **19** : 237-256

EDWARDS G, ARIF A, HODGSON R. Nomenclature and classification of drug- and alcohol-related problems: a WHO Memorandum. *Bulletin of the World Health Organization* 1981, **59** : 225-242

GABE J, LIPSHITZ-PHILIPPS S. Tranquilisers as social control? *Sociological Review* 1984, **36** : 320-352

GARNER EM, KELLY MW, THOMPSON DF. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993, **27** : 1068-1072

GASQUET I, LEPINE J.-P. Usage des psychotropes en France : évolution temporelle et comparaison avec les pays européens proches. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2006, **190** : 1139-1145

HAAFKENS J. Rituals of Silence. Long Term Tranquilizer Use by Women in the Netherlands. Amsterdam, Het Spinhuis, 1997

HADDAD P. The SSRI discontinuation syndrome. *Journal of Psychopharmacology* 1998, **12** : 305-313

HAXAIRE C. « Calmer les nerfs » : automédication, observance et dépendance à l'égard des médicaments psychotropes. *Sciences Sociales et Santé* 2002, **20** : 63-88

HELMAN CG. «Tonic», «fuel» and «food»: social and symbolic aspects of long-term use of psychotropic drugs. *Social Science and Medicine* 1981, **158** : 521-533

HOLLISTER LE. Valium: a discussion of current issues. *Psychosomatics* 1977, **18** : 44-58

LE MOIGNE P. Psychotropic drug use: Towards a medical treatment of isolation? *The International Review Scope* 2002, **9** : 69-99

LE MOIGNE P (dir.). La dépendance aux médicaments psychotropes. Approches, données, expériences. CESAMES, Paris, 2004

LE MOIGNE P. La reconnaissance du trouble mental : psychiatrie, médecine et bien-être (1950-1980). *Cahiers de Recherche Sociologique* 2005, **41-42** : 91-112

LE MOIGNE P. Dépendre de soi. L'usage au long cours des médicaments psychotropes. *In* : Le médicament au cœur de la socialité contemporaine. COLLIN J, OTERO M, MONNAIS L (eds). Québec, Presses Universitaires du Québec, 2007 : 91-107

LE MOIGNE P. La dépendance aux médicaments psychotropes : de la psychopharmacologie aux usages. *Drogues, Santé et Société* 2008, **7** : 55-88

LADER MH, HIGGIT AC. Management of benzodiazepines dependence – Update. *British Journal of Addiction* 1986, **81** : 7-10

LANDI F, ONDER G, CESARI M, BARILLARO C, RUSSO A, et coll. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, **60** : 622-626

LECADET J, VIDAL P, BARIS B, VALLIER N, FENDER P, et coll. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales 2000. *Revue Médicale de l'Assurance maladie* 2003, **34** : 75-79

LEIPZIG RM, CUMMING RG, TINETTI ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 30-39

LEJOYEUX M, RODIERE-REIN C, ADES J. Syndrome de sevrage des antidépresseurs. Description de cinq cas. *L'encéphale* 1992, **18** : 251-255

LINSEN SM, ZITMAN FG, BRETELER MH. Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists. *European Psychiatry* 1995, **10** : 306-311

MAIXNER SM, GREDEN JF. Extended antidepressant maintenance and discontinuation syndromes. *Depression and Anxiety* 1998, **8** : 43-53

MOJTABAI R. Prescription patterns for mood and anxiety disorders in a community sample. *Psychiatric Services* 1999, **50** : 1557

NORTH D, DAVIS P, POWELL A. Patients responses to benzodiazepines medication: a typology of adaptive repertoires developed by long-term users. *Sociology of Health and Illness* 1995, **17** : 632-650

O'BRIEN C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 2011, **106** : 866-867

ONCM (OBSERVATOIRE NATIONAL DES PRESCRIPTIONS ET CONSOMMATIONS DES MÉDICAMENTS). Étude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. Agence du Médicament, Paris, 1998

OPEPS (OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, par Mme Maryvonne Briot, Députée. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Ed.). 2006, 500p

OSWALD I, LEWIS SA, DUNLEAVY DLF. Drugs of dependence tough not of abuse: fenfluramine and imipramine. *British Medical Journal* 1971, **10** : 70-73

PARIENTE A, DARTIGUES JF, BENICHOU J, LETENNEUR L, MOORE N, FOURRIER-RÉGLAT A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging* 2008, **25** : 61-70

PETURSSON H, LADER MH. Withdrawal form long-term benzodiazepine treatment. *British Medical Journal* 1981, **28** : 643-645

PRICE JS, WALLER PC, WOOD SM, MACKAY AVP. Comparison of the post-marketing safety profiles of fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline using spontaneous adverse drug reaction reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1995, **4** : 62

RICKELS K, SCHWEIZER E, CASE G, GREENBLATT DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Archives of General Psychiatry* 1990, **47** : 899-907

ROMANI O, COMELLES J-M. Les contradictions liées à l'usage des psychotropes dans les sociétés contemporaines : automédication et dépendance. *Psychotropes* 1991, **10** : 39-57

SCHATZBERG AF, HADDAD P, KAPALN EM, LEJOYEUX M, ROSENBLAUM JF, et coll. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus Panel. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997, **58** : 5-10

TYRER P. Benzodiazepine dependence: a shadowy diagnosis. *Biochemical Society Symposium* 1993, **59** : 107-119

TYRER P, RUTHERFORD T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propanolog. *Lancet* 1981, **318** : 520-522

TYRER P, OWEN R, DAWHING S. Gradual withdrawing of diazepam after long therapy. *Lancet* 1983, **325** : 1402-1406

TYRER P, MURPHY S, RILEY P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *Journal of Affective Disorders* 1990, **19** : 53-61

VERDOUX H, LAGNAOUI R, BEGAUD B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological Medicine* 2005, **35** : 307-315

WOLFE RM. Antidepressant withdrawal reactions. *American Family Physician* 1997, **56** : 455-462

7
Pharmacodépendances et mésusages chez les usagers de drogues

Envisager dans une perspective socio-anthropologique les problèmes de mésusages et de pharmacodépendances chez les usagers de drogues suppose d'avoir réglé au préalable quelques problèmes sémantiques. L'examen de la littérature montre que, bien souvent, il est fait une économie de la définition des termes de mésusage et de pharmacodépendance. De plus, il n'est pas toujours évident de savoir à quoi il est fait référence lorsque l'on parle d'usager de drogue(s). Dans le présent chapitre, seront explorés les champs sémantiques rencontrés dans la littérature, afin de rendre compte des différentes logiques de sens à l'œuvre.

En effet, selon l'univers sémiotique du discours (usagers, médical, psychologique, politique...) dans lequel les termes de mésusage, pharmacodépendance et usagers de drogues s'articulent, les éléments qui en constituent la définition peuvent varier, franchissant parfois les seuils critiques de la contradiction. Par exemple, le mésusage considéré comme un phénomène problématique dans certains discours devient un comportement adaptatif dans d'autres. La pharmacodépendance se définit au singulier en tant que mécanisme biologique, mais s'envisage de façon plurielle lorsqu'elle considère la diversité des cas. Enfin, dans le terme usager de drogue, selon que l'on situe la logique du sens du côté de l'usager ou du côté de la drogue, le référent auquel nous avons affaire peut appartenir à des univers différents. Si l'on s'en tient pour définir la population des usagers de drogues, à celle qui utilise uniquement des substances psychoactives illicites, on exclut dès lors les personnes qui utilisent des médicaments dans les mêmes logiques d'usage.

De fait, la diversité des problèmes de mésusages et de pharmacodépendances chez les usagers de drogues est grande. Le nombre de molécules potentiellement concernées est important. Pour rester au plus près de l'intérêt d'une telle expertise, il s'agira de raisonner et de limiter le périmètre de la problématique en incluant et en se concentrant sur les molécules et les usages qui posent significativement problème ou qui sont suffisamment documentés. En ce sens, ce chapitre consacrera une part significative aux opiacés et notamment à la buprénorphine haut dosage (BHD).

Une approche socio-anthropologique peut se donner comme tâche d'analyser le sens des mésusages de médicaments psychotropes chez les usagers de drogues à partir d'un ensemble de corrélations faites entre cette population et ses caractéristiques (sociodémographiques, de consommation, psychopathologiques), lorsqu'on restitue cet ensemble de corrélations à son contexte. Ainsi, un ensemble d'études sera analysé pour mettre en perspective les descriptions et corrélations qui sont faites sur les mésusages avec les discours des usagers et leurs contextes d'usages.

Socio-anthropologie des psychotropes et mésusages

Les psychotropes sont des objets du monde physico-chimique dont l'usage par les êtres humains reçoit une part de détermination du monde social. L'essentiel d'une drogue est sa construction sociale (Berridge, 1998). À propriétés pharmacologiques égales, les substances trouvent des significations d'usage différentes selon les groupes sociaux, qu'il s'agisse de groupes ethniques traditionnels (Lévi-Strauss, 1973 ; Furst, 1974 ; Reichel-Dolmatoff, 1974) ou de sous-groupes culturels d'une société moderne (Becker, 1985 ; Bergeron, 2009).

Le comportement à l'égard du médicament en général est déterminé par des variations socioculturelles, socioéconomiques, sociodémographiques et socioprofessionnelles, à l'intérieur desquelles les représentations culturelles jouent un rôle significatif (Fainzang, 2001). Par conséquent, la compréhension des formes d'usage des médicaments psychotropes par les usagers de drogues passe aussi par un éclaircissement de ces déterminations sociales et culturelles. Les sciences sociales se fondent sur une « hypothèse réaliste » selon laquelle la réalité des autres (objet d'investigation du chercheur) envisagée comme « réel de référence » doit être considérée comme existant « en soi » (Olivier De Sardan, 2008). Bien que la « réalité sociale de référence » soit considérée comme extérieure à notre conscience et à notre expérience individuelle, sa connaissance relative et partielle par l'enquête ne doit pas être confondue avec « l'illusion réaliste » qui, croyant à un accès direct à ce réel de référence, « oublie que ce dernier est une construction sociale » (Olivier De Sardan, 2008).

L'approche socio-anthropologique distingue les dimensions Emic et Etic dans la production et l'analyse des données, en clarifiant ce qui relève des comportements et des représentations des acteurs (emic), de l'analyse de l'anthropologue ou des interprétations savantes faites à leur propos (etic). Des réflexions faites en France ces dernières années ont précisé ces clarifications en considérant, par exemple, que le savoir scientifique est un savoir comme un autre et que, dans cette perspective, il doit être envisagé comme une donnée emic (Passeron, 1991 ; Olivier De Sardan, 1998 et 2008). Ainsi, des données recueillies à partir des discours des usagers, des professionnels de santé, des

experts en santé publique, des chercheurs ou des « décideurs » seront intégrées dans l'analyse, afin de restituer la complexité du contexte où émergent ces phénomènes. L'ethnographie des usages de drogues a montré l'intérêt de prendre en compte autant le point de vue des usagers sur leurs pratiques que les cultures, les contextes politiques, économiques et sociaux où elles s'inscrivent (Carlson et coll., 2009).

En envisageant l'analyse à partir des différents discours tenus sur l'usage de drogues, le soin et la réduction des risques, les problématiques de mésusages et de pharmacodépendances chez les usagers de drogues se construisent entre intentionnalités thérapeutiques, d'une part, et usages problématiques, d'autre part. Dans cette approche, comprendre les logiques de mésusages implique d'intégrer le rapport dynamique qui s'établit entre prescripteur et usager. À prendre en compte les logiques symboliques, les intentionnalités et les pratiques propres à chaque champ, l'enjeu de l'analyse s'appréhende à la croisée du champ des usagers, du champ thérapeutique et du champ de la réduction des risques.

Terrain des usagers de drogues

Pour améliorer les connaissances en matière d'usages de drogues, les chercheurs mènent des investigations à partir de deux grandes catégories de populations : les enquêtes dites en population générale et les travaux développés auprès des populations à haute prévalence d'usage. Les études en direction des usagers de drogues sont menées auprès de personnes consommatrices de substances illicites ou détournées, approchées du fait de leur fréquentation de lieux institutionnels spécifiques à caractère sanitaire, social ou judiciaire (Toufik et coll., 2000). Une autre part des travaux développés auprès des usagers de drogues se construit à partir d'espaces plus ou moins raisonnés et homogènes comme, par exemple, l'espace festif (Bello et coll., 2001) ou la rue (Jamoulle, 2000).

De la même manière que les usages envisagés en population générale font l'objet de segmentations par âge ou de sous-catégories sociales ou régionales, la population dite des usagers de drogues fait l'objet de sous-segmentations à partir des différents espaces définis. Citons à titre d'exemple des travaux menés dans le milieu festif de la culture rock (Aquatias, 2002), dans l'espace festif « musique électronique » (Reynaud-Maurupt et coll., 2007), en contextes festifs gais (Fournier et Escots, 2010), ou usagers nomades ou en errance urbaine (Bello et coll., 2005).

Ces enquêtes ne prétendent pas représenter l'exhaustivité de la population, mais des segments de celle-ci limitant ainsi les conclusions possibles. Il serait illusoire d'envisager la population dite des usagers de drogues de façon homogène. Elle recouvre des sous-groupes socioculturels et des trajectoires individuelles d'usage très disparates.

Au sein de ces différents segments de la population dite des usagers de drogues, les phénomènes de mésusages et de pharmacodépendances aux médicaments psychotropes sous forme d'usage non conforme, d'usage problématique, de détournement des modes d'administration ou d'obtention, d'addiction ou de toxicomanie, y sont observables dans des proportions variables selon les médicaments concernés, les contextes sociodémographiques et d'usage.

Sémiotique du mésusage dans le champ des usages de drogues[119]

Une clarification des champs sémantiques est utile pour se repérer et situer les enjeux de l'expertise. Différents termes sont utilisés dans la littérature pour parler du mésusage. Barrett et ses collaborateurs ont réalisé en 2008, une analyse des définitions concernant les mésusages de médicaments psychotropes (*prescription drug misuse*), utilisées dans les publications scientifiques de langue anglaise entre 2001 et 2008. Il ressort de cette analyse une absence de consensus pour définir le mésusage. En effet, il n'y a pas actuellement dans la littérature internationale de normes communément admises pour définir en quoi consiste le mésusage et une large gamme de critères est utilisée selon les travaux (Barrett et coll., 2008). Selon ces auteurs, les différents travaux s'organisent à partir de plusieurs axes que l'on peut regrouper dans le tableau 7.I.

Tableau 7.I : Critères de définition du mésusage utilisés dans la littérature (d'après Barrett et coll., 2008)

Statut de l'usage	Utilisation hors prescription
Motif de l'usage	Recherche de « défonce » ou d'euphorie
Conséquences de l'usage	Symptômes d'abus ou de dépendance
Combinaison de plusieurs d'entre eux	

Dans le cadre de ce rapport, le terme de mésusage est réservé à la consommation sans prescription médicale ou bien à la consommation non conforme aux indications de la prescription. Le terme de détournement est appliqué aux voies d'obtention du médicament hors prescription (marché de rue, don...) ou bien en dehors des règles de délivrance (polyprescription, ordonnances volées ou falsifiées...). Néanmoins, les termes utilisés par les auteurs des articles analysés dans le chapitre sont conservés.

En France, la notion de mésusage est souvent associée à l'usage détourné ou au détournement d'usage. Dans plusieurs publications, l'OFDT utilise « usage

119. Théorie et étude du signe et du sens

détourné » mais, contrairement à d'autres notions fréquemment utilisées, ce terme ne fait pas l'objet d'une définition indexée dans son glossaire[120]. Il recouvre, selon les publications, des caractéristiques différentes combinant la non conformité de l'usage du point de vue médical, sa finalité, le mode d'administration ou le mode d'obtention. On retrouve la même situation dans l'enquête Oppidum (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (Afssaps, 2007) des CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) où la notion de détournement s'appréhende au travers d'une série de critères combinés. Ainsi, s'agissant de détournement d'usage de benzodiazépines, l'enquête prend en considération le statut illégal du mode d'obtention et l'usage non conforme appréhendé au travers du non-respect des doses recommandées. La finalité de l'usage n'est pas prise en compte et les conséquences sont envisagées en termes d'abus ou de dépendance.

Les derniers rapports du dispositif Trend proposent de donner des repères à propos du mésusage dans le cadre de l'usage détourné de BHD (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Dans ces rapports, mode d'acquisition, trafic, intentionnalité de l'usage et mode d'administration non conforme, constituent les dimensions du mésusage. Pour les auteurs, si le mésusage est référable à un « usage hors normes d'usage définies par l'AMM[121] (...) l'usage à visée thérapeutique est loin d'être exempt de mésusage ». L'intention de l'usager d'améliorer sa situation sanitaire ou sociale se réalise parfois dans des pratiques considérées comme des formes de mésusages.

Lovell distingue la notion d'usage détourné qu'elle réfère aux indications pharmacologiques officielles, de celle de fuitage pharmaceutique qui traduit la notion anglophone de *pharmaceutical leakage* (Lovell et Aubisson, 2008). Cette notion que l'on peut rattacher aux apports de l'interactionnisme symbolique concernant la sociologie de l'usage de drogue (Becker, 1985 et 2001) se caractérise par un « transfert du médicament du cadre médical d'utilisation vers un autre espace social » (Lovell et Aubisson, 2008). Fort utilement, Lovell propose de distinguer la question des drogues, appréhendée comme un problème social (Duprez et Kokoreff, 2000) ou un problème sécuritaire (Feroni et Lovell, 2007), des logiques, des significations et des relations établies de façons individuelles et collectives par les consommateurs de drogues. Cet ensemble de dimensions pratiques et sémiotiques spécifiquement attaché aux usagers de drogues, se retrouve dans la sociologie française sous la notion de « mondes de la drogue ».

Ainsi, mésusage est une notion englobante qui fonctionne avec « et » et « ou ». Elle s'appréhende dans trois dimensions distinctes (figure 7.1).

120. Consultable à l'adresse suivante : www.ofdt.fr
121. AMM : autorisation de mise sur le marché

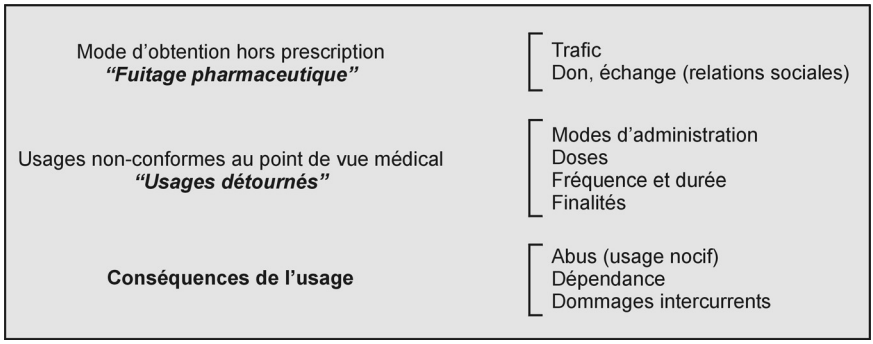


Figure 7.1 : Dimensions appréhendant la notion de mésusage

Qu'il s'agisse des modes d'obtention, de la conformité ou non de l'usage, ou des conséquences de celui-ci, la caractérisation de ces phénomènes reste accessible à partir de critères objectivables et extérieurs à l'usager lui-même. En revanche, la question des finalités de l'usage fait intervenir des logiques qui mettent en jeu à la fois des dimensions sémiotiques, pratiques et contextuelles propres à chaque consommateur. Elles ne peuvent se déduire qu'à partir des discours des usagers et de l'observation de leurs pratiques.

Approche sémiotique des finalités des mésusages

Les finalités d'usage d'un médicament psychotrope en dehors du champ médical sont multiples et recoupent des contextes et des moments différents dans l'histoire de l'individu. De plus, les usagers sont souvent engagés dans des polyconsommations où chaque molécule peut avoir, pour une même personne, des finalités différentes. Enfin, l'inscription sociale de l'usage peut s'appréhender selon un axe polarisé entre affiliation et désaffiliation sociale (Castel, 1994 et 2000) où chaque situation se présente rarement de façon univoque. Les usagers sont engagés à des degrés variables dans des modes de vie liés aux drogues, développant dans le temps plusieurs stratégies de survie (Jamoulle, 2001). Néanmoins, la clarification des différents sens que peuvent revêtir pour les usagers les formes d'usage en dehors du cadre médical est utile pour comprendre les phénomènes de mésusages et de pharmacodépendances.

Si, du point de vue de l'observateur, tous les mésusages peuvent s'apprécier de façon équivalente, ils ne s'inscrivent pas pour autant du point de vue de l'usager dans la même logique de finalité. Indépendamment des modes d'obtention et des modalités d'usage non conforme, une première distinction opère dans le discours des usagers et dans l'observation que l'on peut faire de leurs pratiques de consommation, entre logique d'automédication et logique de l'usage de drogue (figure 7.2).

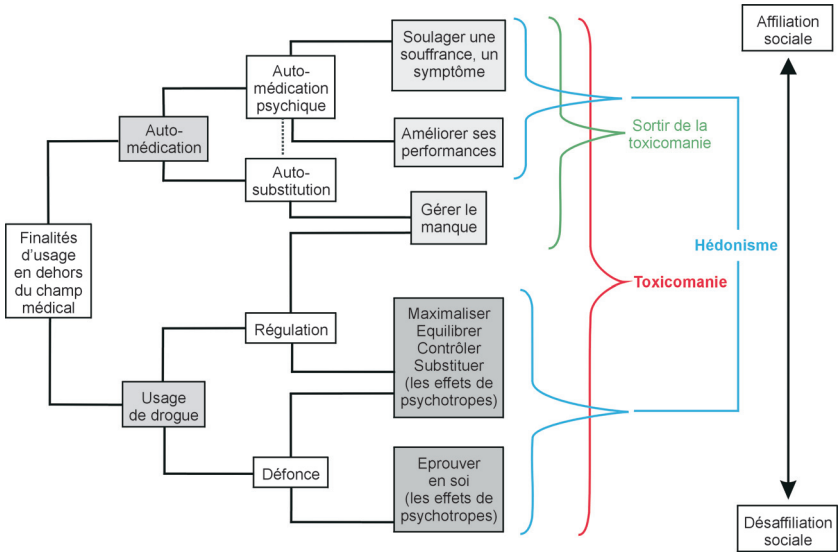


Figure 7.2 : Sens et fonctions des usages de médicaments psychotropes en dehors du champ médical analysés à partir d'études réalisées auprès de populations d'usagers de drogues

L'automédication est une forme de rapport aux médicaments qui n'est pas propre aux usagers de drogues et l'observation de ce phénomène ne se réduit pas aux médicaments psychotropes. L'automédication de souffrances psychiques existe chez des personnes socialement insérées qui consomment aussi des drogues illicites (Fontaine et Fontana, 2003 et 2004). Elle est observée également dans des populations d'usagers précarisés. Dans tous les cas, les médicaments concernés sont essentiellement des benzodiazépines ou des opiacés de substitution. En dehors du clonazépam (Rivotril®) et du flunitrazépam (Rohypnol®), différentes benzodiazépines sont utilisées pour les mêmes fonctions chez les usagers de drogues (Cadet-Taïrou et coll., 2010). L'utilisation ponctuelle en dehors du champ médical d'une benzodiazépine pour soulager une souffrance ou un symptôme psychique existe aussi chez les usagers de drogues, par exemple avec des molécules comme le clorazépate dipotassique (Tranxène®) ou le flunitrazépam (Rohypnol®) (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003). Les opiacés de substitution peuvent également être utilisés dans les mêmes finalités ; la BHD, par exemple, est utilisée parfois en automédication de l'anxiété (Escots et Fahet, 2004).

L'automédication ne vise pas seulement la réduction ou la disparition d'un phénomène symptomatique vécu comme problématique (angoisse, anxiété, trouble du sommeil...), mais peut aussi tendre explicitement à améliorer les performances de la personne sur différents plans de son existence (endurance dans des activités festives, professionnelles, sexuelles), en levant des inhibitions sur le plan social et relationnel, pour entrer en contact, ou s'intégrer

dans des groupes. C'est le cas pour certains usagers qui utilisent la BHD en contexte festif ou dans le cadre de leur activité professionnelle pour améliorer leur sociabilité, chez des commerciaux par exemple (Escots et Fahet, 2004). L'utilisation détournée de benzodiazépines permet pour certains usagers très précarisés de faire face aux conditions difficiles de leur mode de vie, voire de trouver le courage de passer à l'acte (Cadet-Taïrou et coll., 2010). L'amélioration des performances sexuelles est aussi mentionnée avec la BHD (Escots et Fahet, 2004) ou dans l'utilisation de benzodiazépines comme aphrodisiaque (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003).

Le recours des usagers de drogues à des médicaments en dehors du champ médical pour gérer des symptômes de sevrage aux opiacés est probablement aussi ancien que l'usage moderne des drogues (Yvorel, 1993). Rappelons qu'avant 1996, le Néocodion® (qui contient de la codéine) était très largement utilisé à cette fin (Allaert et coll., 1999 ; Toufik et coll., 2010). Benzodiazépines et médicaments de substitution aux opiacés (MSO) sont consommés par les usagers de drogues pour gérer les situations de manque d'opiacés (Reynaud-Maurupt et Verchère, 2003).

Les médicaments psychotropes sont également utilisés de façon non conforme pour modifier l'état physique ou psychique résultant de la consommation d'un autre psychotrope licite ou illicite. La régulation des effets des psychotropes dans le cadre de polyconsommations est décrite depuis le début de l'observation systématique des phénomènes d'usage de drogues en France. Dans ces observations, en dehors de la kétamine et du gamma-hydroxybutyrate (GHB), les médicaments principalement retrouvés sont des benzodiazépines et des opiacés. Les descriptions de différentes associations de produits parmi lesquels des médicaments psychotropes détournés, ont permis de dégager onze fonctions réparties selon quatre grandes catégories de finalités : maximaliser, équilibrer, contrôler et substituer les effets des psychotropes (Toufik et coll., 2000). L'utilisation substitutive de médicaments psychotropes pour réguler, c'est-à-dire corriger les effets d'une autre substance, ne répond pas aux mêmes logiques selon les contextes. Remplacer un produit par un autre pour poursuivre un épisode de défonce en gérant la pénurie d'un produit recherché ou en utilisant un autre produit pour limiter des effets indésirables, n'est pas la même chose que gérer le manque pour sortir de l'épisode de consommation, comme par exemple en utilisant de la méthadone au terme d'une séquence d'usage d'héroïne, ponctuelle mais suffisamment intense pour induire un syndrome de sevrage.

En examinant l'usage contemporain des substances psychoactives illicites ou détournées, dans une perspective anthropologique qui vise à rendre compte de la logique interne de l'usage, on repère dans la littérature un type de finalité nommé ou décrit en termes de défonce ou d'usage toxicomaniaque. Lalande et Grelet, par exemple, parlent de pratique de défonce (Lalande et Grelet, 2001). De nombreux auteurs ont recours à cette notion, laissant supposer qu'elle correspond à une réalité spécifique sans toutefois parvenir à en préciser

nettement les contours. L'usage toxicomaniaque peut recouvrir l'ensemble des fonctions précédemment décrites sans distinction de ce qui relève de finalités différentes, dès lors que, s'agissant des médicaments psychotropes, l'usage considéré n'est pas conforme au cadre pharmaceutique et médical. De même, la notion de défonce peut recouvrir des réalités variées selon que l'auteur situe son analyse dans une logique de recherche de plaisir, de modification de l'état de conscience, ou en considérant un niveau élevé d'intensité d'effet. Dans la démarche de catégorisation d'une recherche de défonce chez l'usager, il n'est pas toujours aisé de distinguer la part de recherche de désinhibition ou d'automédication, d'une troisième dimension qui relèverait d'une finalité spécifique. Ces distinctions n'apparaissent pas toujours clairement dans les discours des usagers ; et selon les contextes de consommation et les moments de la trajectoire d'usage, les différentes fonctions coexistent dans un même discours pour un même sujet (Fontaine et Fontana, 2003).

Une distinction devient possible pour le chercheur s'il utilise le matériel recueilli de façon déductive en s'intéressant, en matière d'état de conscience recherché, à la phénoménologie de ce qui constitue finalement l'objet de ce qui est éprouvé par le sujet du discours. En effet, il existe une forme de discours sur la finalité de l'usage où ne se manifeste aucune autre fin que celle d'éprouver en soi l'effet de la substance. La fonction de la substance incorporée n'opère pas sur une partie du sujet (son mal-être, son inhibition) mais sur son être considéré dans le discours comme une totalité. C'est cette forme de discours spécifique où l'usage s'articule à partir d'expression comme « se défoncer », « se casser », « se mettre à l'envers »... ou bien au travers d'états ou d'actions qui concernent le sujet : il s'agit « d'être soi », de « se connaître », « s'éprouver »..., la forme pronominale renvoyant précisément à un soi global visé par l'usage.

Parmi les usagers de drogues intégrés professionnellement, Fontaine et Fontana distinguent un type d'attitude dans la recherche d'effet où l'usager cherche à se défoncer (Fontaine et Fontana, 2003). Cette étude qualitative met particulièrement en évidence ce type d'usage où la substance fonctionne comme une forme particulière de rapport à soi (Fontaine et Fontana, 2003). Pour ces auteurs, « s'expérimenter, s'observer et apprendre à maîtriser ses émotions, trouver sa manière personnelle de consommer, s'éprouver, se connaître, font partie de l'expérience des états modifiés de conscience. ». Dans le cadre d'usage détourné, ce type de recherche d'effet a été mis en évidence dans de nombreux travaux. Les rapports Trend l'ont systématiquement décrit pour l'ensemble des médicaments psychotropes détournés. Le dernier rapport publié en 2010 oppose l'usage thérapeutique à l'usage toxicomaniaque pour caractériser le mésusage de BHD (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Reynaud-Maurupt a montré que les benzodiazépines pouvaient signifier pour certains usagers une défonce plus accessible (Reynaud-Maurupt et Reynaud, 2003) dans le sens d'un « bon » rapport entre les efforts pour se procurer le produit et l'efficacité des effets obtenus. Des logiques d'usages

dérivés de cultures d'utilisation non médicale conduisent parfois à utiliser les traitements de substitution aux opiacés (TSO) dans des objectifs de défonce (Lalande et Grelet, 2001). D'autres travaux ont mis en évidence un type de rapport entretenu par certains usagers avec la BHD, qui fonctionne dans une logique d'effets identique à celle que l'on peut rencontrer avec l'héroïne ou la cocaïne (Escots et Fahet, 2004 ; Guichard et coll., 2006).

À l'examen, les différentes formes de finalités d'usage en dehors du champ médical se recoupent dans la littérature au travers de dynamiques où la recherche hédoniste est une intentionnalité centrale. L'usager actualise de multiples intentionnalités dans plusieurs types d'usages qui l'inscrivent dans des positions instables d'affiliation et de désaffiliation sociales, entre pratiques hédonistes, toxicomanie et pratiques pour sortir de la toxicomanie. Se dessine alors un parcours sémiotique et pratique où chaque position peut en entraîner une autre dans un enchaînement logique : « le vouloir être » hédoniste pouvant impliquer l'état social non voulu de toxicomane (Castel, 1994) impliquant à son tour un « vouloir faire » pour sortir de cet état social subi.

Examen des phénomènes de mésusage pour différents types de médicaments psychotropes

L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) définit les usagers problématiques de drogues selon deux critères : l'usage intraveineux ou l'usage régulier d'opiacés ou de stimulants (cocaïne, amphétamine) (Costes, 2010). En France, parmi les 230 000 usagers problématiques de drogues estimés de 15-64 ans, 81 000 sont des utilisateurs « actuels » de la voie veineuse (Costes, 2009). Pour ce qui concerne les médicaments psychotropes, ces usagers problématiques de drogues sont essentiellement concernés par la consommation de médicaments de substitution aux opiacés, de somnifères et d'anxiolytiques (Toufik et coll., 2008). Pendant plusieurs années, le flunitrazépam (Rohypnol®) a concentré une grande partie des mésusages de médicaments psychotropes non-opiacés chez les usagers de drogues. À la suite de la restriction de son AMM en 2001, on a observé le développement du mésusage d'autres molécules de la famille des benzodiazépines, notamment le clonazépam (Rivotril®) et le diazépam (Valium®) (Bello et coll., 2004).

Les données les plus récentes concernant les TSO (Canarelli et Coquelin, 2010) montrent une nette prédominance de prescriptions de BHD par rapport à celles de méthadone en France. L'injection de BHD reste une pratique préoccupante et certains usagers ne parvenant pas à renoncer à ce mode d'administration s'injectent tout ou partie de leur traitement (Toufik et coll., 2010). Un nombre significatif d'usagers perçoit les MSO comme plus problématiques que l'héroïne. En 2008, la BHD apparaît à 22 % des usagers enquêtés dans les Caarud (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues) comme le produit le plus problématique

(Toufik et coll., 2008). La BHD fait l'objet de trafic, ce qui a conduit à la mise en place d'action de contrôle par l'Assurance maladie à partir de 2004. Depuis, les indicateurs de détournement sont en baisse significative (Canarelli et Coquelin, 2010). Pour autant, ces actions n'ont eu finalement que peu d'impact sur la disponibilité de la BHD sur les marchés parallèles, ceux-ci s'étant progressivement adaptés et restructurés à partir de 2006 (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Cet ensemble d'éléments rend légitime de s'intéresser tout particulièrement au phénomène de mésusage et de détournement de cette molécule.

Les modalités de la mise sur le marché de ce MSO sont une singularité française qui résulte d'un contexte socio-sanitaire spécifique (Coppel, 2002) où l'on assiste à un véritable changement de paradigme en matière de soins aux toxicomanes (Bergeron, 1999). Rappelons que la BHD a été introduite en France au milieu des années 1990, à côté du système de soins où domine alors un paradigme psychodynamique (Bergeron, 1999 ; Coppel, 2002) qui postule le recours aux drogues comme résultat d'une problématique psychique du sujet. L'introduction de TSO induit à cette époque un changement majeur de cadre conceptuel, mais qui va rester « souterrain » dans les premiers temps de sa mise en place car les professionnels sont peu formés ou informés des conséquences de cette évolution (Coppel, 2004). Ce contexte historique conduit à appréhender les phénomènes de mésusage de la BHD dans la globalité de l'offre de soins et de TSO. En effet, ces phénomènes de mésusages s'inscrivent dans la réalité française actuelle de l'offre de soins aux usagers de drogues, qui résulte de choix politiques dans une situation historique de conflits et de contradictions entre différents acteurs et niveaux politiques, économiques et sanitaires.

Les anesthésiques détournés comme la kétamine ou le GHB concernent des sous-groupes de populations essentiellement en contexte festif ou très marginalisés dans des usages récréationnels qui cependant génèrent du trafic, des abus d'usage et des usages problématiques (notamment à l'origine de comas), mais peu de pharmacodépendances (Reynaud-Maurupt et Akoka, 2004 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010 ; Fournier et Escots, 2010). En ce qui concerne la kétamine, sa disponibilité s'accroît ces dernières années et, d'un usage majoritairement opportuniste[122], elle serait à l'origine d'une demande plus active chez les nouveaux usagers ; de plus, des usages quotidiens sont signalés de façon marginale (Cadet-Taïrou et coll., 2010) avec, pour corollaire, les risques connus de tolérance et de pharmacodépendance (Pal et coll., 2002). Contrairement à la kétamine, l'usage du GHB reste cantonné aux contextes festifs.

Les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiparkinsoniens ne font pas l'objet de phénomènes significatifs de mésusage ou de pharmacodépendance

122. Dans les études menées dans le champ des usages de drogues, il est courant de parler de consommation opportuniste lorsque l'usager consomme un produit car il en a l'opportunité et non parce qu'il a fait la démarche pour l'obtenir.

chez les usagers de drogues ou de façon exceptionnelle et à la marge (Fontaine et Fontana, 2003 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010). Toutefois, le mésusage de trihexyphénidyle (Artane®) est signalé depuis le début de l'observation systématique des usages de drogues en France (Toufik et coll., 2000). Il s'agit d'un usage limité à des populations très précarisées et souvent affectées de troubles psychiatriques, qui recherchent soit un soutien pour faire face aux conditions de vie de la rue en utilisant de faibles doses, soit les effets hallucinogènes induits par des dosages élevés (Cadet-Taïrou et coll., 2010).

Les médicaments psychostimulants (méthylphénidate ou Ritaline® ; modafinil ou Modiodal®) font l'objet d'observations ces dernières années qui conduisent à s'interroger sur l'émergence d'un phénomène de fuitage pharmaceutique pour cette classe pharmacologique. Plusieurs sources convergent pour confirmer l'hypothèse de l'installation de mésusages de méthylphénidate (Ritaline®) dans certains sous-groupes de populations précarisées en région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) où l'injection du produit serait majoritaire (Cadet-Taïrou et coll., 2010). À Paris, des observations de mésusages émanent de contextes festifs ou dans le cadre de prescription chez des consommateurs de cocaïne (hors AMM). Ces mésusages interpellent dans un contexte global de développement d'une demande de psychostimulants qui va bien au-delà d'un usage médical, pour aboutir à ce que Jérôme Goffette définit comme usages anthropotechniques (Goffette, 2008). Cette demande s'inscrit dans un mouvement de transhumanisme décrit par des philosophes et des anthropologues, où ces techniques de transformations de l'homme (anthropotechnie) posent la question des frontières entre *curing* et *enhancing* (guérir et faciliter).

Ces mésusages de médicaments psychostimulants émergent dans un contexte sans précédent de diffusion de psychoactifs stimulants (cocaïne, amphétamines...), tant en population générale que chez les usagers de drogues (Costes, 2010).

Phénomènes de mésusages des opiacés de substitution chez les usagers de drogues

Les usagers de drogues ont un rapport avec les opiacés de substitution différent selon qu'ils demandent une prise en charge de soins, visent une gestion du manque ou recherchent des effets psychotropes en soi (Guichard et coll., 2006). Les patients bénéficiant d'une prescription de TSO, rencontrés par Lalande et Grelet dans leur étude, montrent que s'ils venaient pour traiter un problème médical ou chercher une aide, aucun ne recherchait une prise en charge de ses problèmes de toxicomanie (Lalande et Grelet, 2001). En effet, il existe une différence pour l'usager entre demander une aide pour traiter les conséquences sanitaires ou sociales de l'usage et traiter « sa » toxicomanie envisagée comme une pathologie qu'il ne reconnaît pas pour sienne. Les

profils sociodémographiques, psychopathologiques, les trajectoires d'usage et les attentes spécifiques à l'égard des traitements, conduisent à une diversité de besoins (Aides, 2002).

L'examen de la littérature montre que des formes de mésusages de méthadone existent, mais qu'ils sont moins significatifs dans leur ampleur et les problèmes qu'ils posent, que ceux relatifs à la BHD (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Le trafic de méthadone se structure lentement et les auto-substitutions progressent, notamment dans une finalité de gestion du manque et de « descente de stimulants ». La forme de méthadone gélule est désormais disponible et des cas d'injection sont signalés de façon marginale (Cadet-Taïrou et coll., 2010).

Les sulfates de morphine ne disposent d'aucune AMM dans le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés bien qu'une note de la DGS[123] de juin 1996, tolère leur utilisation en cas de nécessité thérapeutique dans certains cas particuliers (contre-indication, inadaptation des autres traitements). La disponibilité des sulfates de morphine concerne essentiellement le Skénan®, spécialité dont l'accessibilité hors prescription est globalement faible et dont le trafic fluctue selon les endroits en fonction des pratiques médicales. Il existe une demande de Skénan® chez les usagers pour qui l'image est souvent très positive du fait de son profil pharmacologique d'agoniste des récepteurs aux opiacés et de la possibilité d'injection. Le dispositif Trend[124] a décrit trois types d'usagers de sulfates de morphine : d'anciens héroïnomanes relativement âgés, dont certains s'assurent une vie sociale insérée en recourant à cet usage ; d'autres usagers aussi âgés que les précédents, mais précarisés, qui s'injectent des sulfates de morphine dans une logique d'usage de drogue, substituant héroïne ou BHD à cette fin ; enfin, des usagers plus jeunes, nomades ou en errance urbaine, qui s'injectent le Skénan® à fortes doses dans des logiques d'usages de drogues (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Parmi les usagers de crack ou de free base, les sulfates de morphine sont utilisés comme d'autres opiacés dans une logique de régulation d'épisode de consommation (Escots et Sudérie, 2010).

Une part significative des usages de BHD s'inscrit en dehors de tout projet thérapeutique individuel (Perrin et coll., 2002). Ce constat a été confirmé à plusieurs reprises par les enquêtes Prelud 2003 et 2006, ENa-Caarud 2008, Oppidum 2010 (Cadet-Taïrou et coll., 2007 ; Toufik et coll., 2008 ; Afssaps, 2010 ; Cadet-Taïrou et coll., 2010). Toutefois en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (Csapa : Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie), une majorité des usagers consommateurs de BHD le sont dans un protocole thérapeutique (Afssaps, 2010 ; Cadet-Taïrou et coll.,

123. Note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes

124. Sous l'égide de l'OFDT, le dispositif Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues), mis en place en 1999, présente un état des lieux et les phénomènes émergents des drogues et usages de drogues en France.

2010). Ces dernières années, la proportion d'usagers inscrits dans un protocole thérapeutique en Csapa est plus importante avec la méthadone que la BHD (Cadet-Taïrou et coll., 2010 ; Afssaps, 2010).

L'usage non substitutif a été identifié dès les premières années qui ont suivi la mise sur le marché de la BHD. Il concerne des usagers pour qui la BHD est le premier opiacé consommé ou celui qui est la cause d'une primo-dépendance aux opiacés (Escots et Fahet, 2004). Deux logiques d'usage ont été identifiées dans une étude entièrement dédiée à ce phénomène : l'usage de drogue et l'automédication qui recouvre les fonctions déjà mentionnées de soulagement d'une souffrance psychique ou d'amélioration des performances (Escots et Fahet, 2004). Cette enquête a montré que si les usages non substitutifs concernent les usagers jeunes et précarisés, ainsi que des usagers socialement intégrés, ce type d'usage est observable dans différents espaces festifs, confirmant ainsi le potentiel de diffusion de la BHD à l'ensemble des populations d'usagers de drogues. Cette diffusion large de la BHD est confirmée dans le dernier rapport Trend (Cadet-Taïrou et coll., 2010). L'usage non substitutif représentait en 2002 un quart des usagers de BHD fréquentant les structures de première ligne. Primo-consommation et primo-dépendance à la BHD apparaissent en baisse dans l'enquête Oppidum de 2008 qui concerne une population dont le recrutement est différent (Caarud pour l'enquête structures de première ligne de l'OFDT ; médecine générale et Csapa pour Oppidum) (Afssaps, 2010). L'usage non substitutif est probablement sous-estimé dans la mesure où la reconstitution du parcours d'usage nécessaire à son identification n'est pas facile à établir notamment avec des usagers jeunes et précarisés (Cadet-Taïrou et coll., 2010), d'autant que l'image peu valorisée de la BHD tend à en sous-déclarer la primo-dépendance (Escots et Fahet, 2004).

Dans les premières études menées auprès des usagers de drogues, il apparaissait une prévalence significative de l'injection de BHD (Vidal-Trécan et coll., 2001). L'injection de BHD demeure fréquente, notamment dans certains sous-groupes de population les plus en difficultés avec leur pharmacodépendance ou très précarisés (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Toutefois, l'injection apparaît en légère baisse ces dernières années dans l'enquête Oppidum 2008 (Afssaps, 2010). Pour certains auteurs, il n'y a pas de corrélation entre troubles psychiques et injection de BHD (Phan et coll., 2005). Dans les enquêtes qui sollicitent le point de vue des usagers, l'injection de BHD est associée à différents éléments : à l'échec et à l'insatisfaction vis-à-vis du traitement (Aides, 2002) ; à la difficulté à renoncer à l'effet de « flash » lié à l'élévation rapide de la concentration plasmatique, malgré parfois le désir de sortie de la toxicomanie (Cadet-Taïrou et coll., 2010) ; aux inconvénients des autres modes d'administration (moindre effet ressenti, goût désagréable en prise sublinguale) (Aides, 2002 ; Escots et Fahet, 2004) ; ou aux effets de défonce ressentis par injection dans le cadre d'usage non substitutif (Escots et Fahet, 2004). Enfin, l'injection de BHD est présentée dans plusieurs études

comme liée à la jeunesse, à la précarité et aux modes de vie de rue (Obadia et coll., 2001 ; Aides, 2002 ; Escots et Fahet, 2004 ; Lovell et Aubisson, 2008).

Le « snif » et la « fumette » de BHD sont aussi considérés comme des formes de mésusage (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Ces modes d'administration non conformes, moins fréquents que l'injection, s'observent chez des injecteurs qui préservent un capital veineux dégradé ou chez des jeunes primo consommateurs d'opiacés (Cadet-Taïrou et coll., 2010). Leur présence dans les études est bien moindre et renvoie à des pratiques liées à des sous-cultures des mondes de la drogue (Lalande et Grelet, 2001). On peut les considérer comme des effets de reconfiguration des usages liés au fuitage pharmaceutique (Lovell et Aubisson, 2008). L'adoption d'un mode d'administration est liée en partie à la valorisation de celui-ci dans le groupe de référence où l'usager débute ou inscrit sa consommation (Escots et Fahet, 2004). Ainsi, le snif ou la fumette de BHD se rencontrent plus fréquemment en milieu festif ou parmi les consommateurs de crack ou de free base.

Dans l'analyse du mésusage, il convient de distinguer l'approvisionnement de la BHD hors prescription qui inscrit le mésusage dans une dimension socio-économique, des autres formes de mésusages (modes d'administration, doses, fréquences, finalités) qui concernent en premier lieu une dimension personnelle de l'usage (Obadia et coll., 2002 ; Lovell et Aubisson, 2008). En 2006, 30 % des usagers fréquentant les structures de première ligne interrogés dans l'enquête Prelud, et qui s'approvisionnaient exclusivement au marché noir, déclaraient utiliser la BHD uniquement dans un but thérapeutique (auto-substitution) (Cadet-Taïrou et coll., 2010). La revente de BHD constitue un revenu pour un petit nombre d'usagers précarisés alors que le trafic organisé (notamment à visée internationale) est plutôt le fait de dealers (Cadet-Taïrou et coll., 2010). À titre indicatif, la part des bénéficiaires dont la prescription de BHD est supérieure à 32 mg est inférieure à 2 % (Canarelli et Coquelin, 2010). Une partie du trafic s'apparente plus à du dépannage qu'à une véritable activité organisée. L'obtention en dehors d'une prescription médicale peut être aussi le résultat d'échange dans des réseaux sociaux, dans le cadre de troc en prison ou de partage d'une partie d'un traitement au sein d'un couple (Escots et Fahet, 2004).

Depuis 1996, au fil des années, l'image de la BHD par les usagers s'est transformée à l'intérieur des mondes de la drogue. Après une première période où la BHD apparaissait aux usagers comme positive par rapport à l'héroïne, la tendance entre les deux produits s'est progressivement inversée à partir des années 2000 (Toufik et coll., 2010). Au cours de cette période, la BHD a acquis une réputation de drogue de rue (Canarelli et Coquelin, 2010). Pour une part d'usagers engagés dans une démarche de soin, la BHD conserve une image positive, alors que pour d'autres, elle a perdu de l'intérêt comme alternative à l'héroïne. Certains usagers légitiment le recours au marché noir, par le fait qu'il permet de compléter des prescriptions qu'ils estiment inadaptées à leurs besoins. Indirectement, le trafic renforce le mésusage du fait de

l'altération significative de la représentation sociale d'un médicament utile au profit de l'image de « mauvaise drogue » (Obadia et coll., 2002 ; Escots et Fahet, 2004).

En précisant le rapport des usagers à la BHD, Guichard et ses collaborateurs proposent de caractériser des profils d'usagers à partir de cinq axes : mode d'appropriation du produit ; modes d'usage ; vécu de la toxicomanie ; situations sociales, réseaux dans lesquels l'usager inscrit ses relations sociales, modes de vie ; image de soi (Guichard et coll., 2006). L'étude montre que du point de vue des usagers, la BHD peut être un médicament ressource pour sortir de la toxicomanie, un traitement de maintenance et de confort envisagé à long terme, une drogue pour se défoncer et même un « produit diabolique » qui persécute l'usager en aggravant sa situation sanitaire et sociale. Ainsi pour certains, y compris un sous-groupe engagé dans des usages qui ne sont pas toujours conformes, la BHD est une ressource pour sortir de la toxicomanie. Pour d'autres, il s'agit de mieux gérer une vie dans laquelle l'usage de drogue est une composante. Et pour d'autres encore, la BHD constituera un processus continu de détérioration des conditions de vie. Si de nombreux indicateurs épidémiologiques se sont améliorés, cette situation pose question sur l'amélioration de la situation sociale et la qualité de vie d'un certain nombre d'usagers (Guichard et coll., 2006).

Contexte des mésusages d'opiacés de substitution chez les usagers de drogues

Pour des raisons qui sont à la fois pharmacologiques, psychiques et sociales, le rapport qu'un usager pharmacodépendant va développer dans le temps avec les opiacés est dynamique et évolutif (Gibier, 1999). L'introduction de MSO dans cette dynamique est un paramètre qui va en influencer l'évolution, y compris dans les premières phases de la trajectoire d'usage. Les nouveaux usagers d'héroïne décrits dès le début des années 2000, ont rapidement accès aux TSO. Ils influencent ainsi de façon précoce leur « carrière » d'usagers d'héroïne en amorçant une phase de sortie dès les premiers signes de dépendance (Reynaud-Maurupt et Verchère, 2003). Ce constat clinique d'un rapport au produit dynamique et évolutif chez l'usager d'opiacé a conduit à envisager différentes stratégies de prises en charge en distinguant des seuils d'exigence qui correspondent à des intentionnalités thérapeutiques différentielles (Hervé, 2004). En effet, le choix du MSO, de son dosage, le mode de prescription et de délivrance plus ou moins individualisé ou standardisé, le contrôle ou non des prises, le type d'accompagnement proposé, l'objectif évoluant plutôt vers l'abstinence ou la gestion du manque... dessinent des stratégies de TSO qui mettent en œuvre des intentionnalités différentes (Gibier, 1999).

Sous le terme de TSO, sont désignées en une même dénomination des intentions et des pratiques très différentes : le soin et la réduction des risques. En effet, les objectifs de la prise en charge médicale des usagers de drogues restent partagés entre deux philosophies : une stratégie de soin de la toxicomanie et la réduction des risques sanitaires et sociaux liés aux usages de drogues (Lalande et Grelet, 2001). La première perspective vise au traitement de la dépendance en agissant sur les mécanismes de renforcement, la seconde au remplacement d'une substance par une autre dont les dangers sont réduits (Auriacombe et Daulouède, 2004). Dans le second cas, on ne cherche pas à intervenir sur la dépendance, mais sur les aspects socio-sanitaires liés à la consommation. Ces objectifs pluriels sont sources de tensions dans les pratiques médicales (Lalande et Grelet, 2001). Le problème de pharmacodépendance lié à la BHD n'est pas simplement le résultat de ses propriétés pharmacologiques, mais se construit à partir des pratiques thérapeutiques, des cadres de régulations sociales, des modes de consommation individuelle et des polémiques publiques qui déterminent le contexte de prescription et d'usage (Lovell et Feroni, 2006).

Initialement en France, les deux MSO ont été positionnés du côté du soin (seuil haut d'exigence) sans prise en compte de la nécessité de seuil plus bas, laissant les usagers régler eux-mêmes ce besoin (Gibier, 1999). Ainsi, une part des usagers recherche une prise en charge médicale, alors qu'une autre est plus souvent en quête de produits que d'un médecin (Lalande et Grelet, 2001 ; Escots et Fahet, 2004). Dans une logique d'usage de drogues, l'acte médical se réduit parfois à une prescription dont le fondement ne repose ni sur l'interrogatoire, ni sur l'examen clinique ou biologique, pour un patient qui ne se considère ni malade, ni en demande d'un quelconque soin ou d'une relation thérapeutique. La relation médecin/usager se passe alors comme si le médecin ne se comportait plus comme un médecin face à un patient qui ne se comporte pas comme un malade (Escots et Fahet, 2004). À moins qu'à l'instar de certains praticiens, les prescripteurs, pour dépasser ces contradictions, acceptent de tenir une place médicale malgré la persistance de consommation de défonce à côté du traitement (Lalande et Grelet, 2001). Ce type de situations cliniques à forte personnalisation de la pratique médicale suppose une compétence spécialisée. Or, si moins de la moitié des médecins généralistes (45 % en 2001) déclare avoir suivi une formation en toxicomanie, seulement moins d'un quart se considèrent formés (Duburcq et coll., OFDT, 2002). La question de l'acquisition de compétences spécialisées pour les prescripteurs de TSO a souvent été soulignée (Toulemonde et coll., 2003). Des données récentes concernant le département d'Ille-et-Vilaine tendraient à montrer que ce problème persiste, puisque seulement 33 % des prescripteurs de TSO dans une enquête menée auprès de médecins généralistes libéraux avaient bénéficié d'une formation à la prescription des TSO (Neau, 2010).

Pour certains auteurs, l'absence de médicaments de substitution adaptés aux besoins d'usagers de drogues qui n'envisagent pas de modifications immédiates

de leurs comportements addictifs est responsable d'une part des mésusages observés avec les MSO (Lalande et Grelet, 2001 ; Auriacombe et Daulouède, 2004 ; Guichard et coll., 2006), le mésusage de TSO pouvant correspondre à une forme d'auto-régulation.

En conclusion, les études sur le mésusage de médicament chez les usagers de drogues ne font pas toujours référence aux mêmes critères pour construire leurs travaux. Une analyse sémiotique (sens) des concepts utilisés dans les différents champs sémantiques (du monde de la drogue, du monde médical ou de la réduction des risques), permet de contextualiser et de clarifier ce que chacun entend par mésusage, mais surtout quels sont les enjeux propres des différents acteurs.

Au-delà d'une position unique qui entendrait définir le mésusage de « l'extérieur », une approche socio-anthropologique permet de retrouver les logiques des acteurs de « l'intérieur » pour en dégager les points d'articulation en situation. Dans cette perspective, le mésusage renvoie à des logiques de mésusages pluriels correspondant à des contextes multiples selon les produits, les groupes et les intentions.

Si les différents mésusages de MSO observés sont une préoccupation médicale, sociale et politique, leur compréhension relève d'une mise en perspective à la fois historique (mise en place des TSO en France), des systèmes socio-sanitaires actuels (dispositifs de soins, de réduction des risques, et d'aides sociales), et de l'évolution des usages de drogues ces dernières années, avec les logiques de consommation des usagers et d'intervention des acteurs.

Bibliographie

AFSSAPS. OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultats de l'enquête 2006. Afssaps, 2007

AFSSAPS. OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultats de l'enquête 2008. Afssaps, 2010

AIDES. Attentes des usagers de drogue concernant les traitements de substitution : expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés. 2002

ALLAERT F, BEAUVERIE P, FOUNIER G, GARCIA-MACE JL, TOUZEAU D. Observation des usages de Néocodion® par le dispositif officinal. Drogues et toxicomanies, indicateurs et tendances, OFDT, **1999** : 223-226

AQUATIAS S. Les consommations de produits psychoactifs en milieu festif rock. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2001. Troisième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2002, **I** : 219-233

AURIACOMBE M, DAULOUEDE JP. Comment s'inscrivent ces traitements dans les finalités générales des soins aux personnes toxicomanes ? Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution. Tome 1. 2004 : 1-4

BARRETT SP, MEISNER JR, STEWART SH. What constitutes prescription drug misuse ? Problems and pitfalls of current conceptualizations. *Curr Drug Abuse Rev* 2008, **1** : 255-262

BECKER H. Outsiders, études de sociologie de la déviance. Métailié, 1985

BECKER H. (dir.) Qu'est-ce qu'une drogue ? Atlantica, 2001

BELLO P-Y, TOUFIK A, GANDILHON M. Tendances récentes, Deuxième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2001

BELLO P-Y, TOUFIK A, GANDILHON M, GIRAUDON I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003. Cinquième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2004

BELLO P-Y, TOUFIK A, GANDILHON M, EVRARD. Usagers nomades ou en errance urbaine et dispositifs spécialisés de première ligne et de soins. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. Sixième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2005 : 151-166

BERGERON H. L'État et la toxicomanie. Histoire d'une singularité française. PUF, 1999

BERGERON H. Sociologie de la drogue. La Découverte, 2009

BERRIDGE V. Drogues illicites et médicaments psychotropes en Grande-Bretagne. Histoire d'une frontière incertaine. Drogues et médicaments psychotropes. Le trouble des frontières. Éditions Esprit, 1998 : 101-122

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, TOUFIK A, EVRARD I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005. Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2007

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, CHALUMEAU M, COQUELIN A, et coll. Drogues et usages de drogues en France. État des lieux et tendances récentes 2007-2009. Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2010

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007. OFDT, Saint-Denis, 2010 : 127 p

CARLSON RG, SINGER M, STEPHENS RC, STERK CE. Reflections on 40 years of ethnographic drug abuse research: Implications for the future. *Journal of Drug Issues* 2009, **39** : 57-70

CASTEL R. Les sorties de la toxicomanie. *In* : La demande sociale de drogues. OGIEN A, MIGNON P (eds). La Documentation française, 1994 : 23-30

CASTEL R. Les Métamorphoses de la question sociale, une chronique du salariat. Fayard, 1995. Réédition Folio-Gallimard, 2000

COPPEL A. Peut-on civiliser les drogues ? De la guerre à la drogue à la réduction des risques. La Découverte, 2002

COPPEL A. Dans quel contexte historique et institutionnel ont été mis en place les traitements de substitution aux opiacés en France, et comment notre pays se situe-t-il aujourd'hui dans ce domaine par rapport aux pays comparables ? Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution. Tome 1. 2004 : 5-13

COSTES JM. Prévalence de l'usage problématique de drogues en France : estimations 2006. OFDT, Tendances 2009, n° 69 : 4 p

COSTES JM. Drogues, Chiffres clés. OFDT, 3e édition, 2010

DUBURCQ A, PECHEVIS M, COLOMB S, MARCHAND C, PALLE C. Évolution de la prise en charge des toxicomanes. Enquête auprès des médecins généralistes en 2001 et comparaison 92-95-98-2001. Tendances n° 20 CEMKA-EVAL/OFDT, mars 2002

DUPREZ D, KOKOREFF M. Les mondes de la drogue. Odile Jacob, 2000

ESCOTS S, FAHET G. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage. Investigation menée en France en 2002-2003. OFDT, Paris, 2004

ESCOTS S, SUDERIE G. Usages problématiques de cocaïne/crack, quelles interventions pour quelles demandes. OFDT, 2010

FAINZANG S. Médicaments et société. PUF, 2001

FERONI I, LOVELL A. Les dispositifs de régulation publique d'un médicament sensible : le cas du Subutex®, traitement de substitution aux opiacés. *Revue Française des Affaires Sociales* 2007, **3-4** : 153-170

FONTAINE A, FONTANA C. Drogues, activité professionnelle et vie privée. Deuxième volet de l'étude qualitative sur les usagers intégrés en milieu professionnel. OFDT, 2003

FONTAINE A, FONTANA C. Usage de drogues (licites, illicites) et adaptation sociale. *Psychotropes* 2004, **10** : 7-18

FOURNIER S, ESCOTS S. Homosexualité masculine et usages de substances psychoactives en contextes festifs gais. OFDT, 2010

FURST P. La chair des dieux. L'usage rituel des psychédéliques. Seuil, 1974 : 7-19

GIBIER L. Prise en charge des usagers de drogues. Doin, 1999

GOFFETTE J. Psychostimulants : au-delà de l'usage médical, l'usage anthropotechnique. *Drogues, Santé et Société* 2008, **7** : 96-126

GUICHARD A, LERT F, BRODEUR JM, RICHARD L. Rapport des usagers au Subutex® : de la reconquête de l'autonomie à la spirale de l'échec. *Sciences Sociales et Santé* 2006, **24** : 5-43

HERVÉ F. Quels sont les différents objectifs des traitements de substitution aux opiacés et quelles sont les conséquences de cette diversité des objectifs sur l'offre de soins ? Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution. Tome 1. 2004 : 21-24

JAMOULLE P. Les réseaux de sociabilité de l'économie souterraine liée aux drogues. Drogues de rue. Récits et styles de vie, De Boeck et Larcier, Collection Oxalis, 2000 : 59-71

JAMOULLE P. Limitation des dommages liés aux drogues et accès aux dispositifs sociosanitaires. Perceptions et représentations de personnes qui sont ou ont été toxicomanes. *In* : Précarisation, risque et santé. JOUBERT M, CHAUVIN P, FACY F, RINGA V (eds). Inserm, 2001 : 416-436

LALANDE A, GRELET S. Tensions et transformations des pratiques de substitution en ville. Suivi de patients usagers de drogues en médecine générale, Approche qualitative. OFDT, 2001

LEVI-STRAUSS C. Anthropologie Structurale, tome 2. Plon, 1973. Pocket, Collection Agora, 1996 : 263-280

LOVELL AM, FERONI I. Medicalizing drug treatment in France : the normalization of an addiction pharmaceutical. 1er Congrès international sur le médicament, GEIRSO (Groupe d'étude sur l'interdisciplinarité et les représentations sociales), du 30 août au 2 septembre, 2005, Montréal, 2006 : 299-308

LOVELL AM, AUBISSON S. « Fuitage pharmaceutique », usages détournés et reconfigurations d'un médicament de substitution aux opiacés. *Drogues, Santé et Société* 2008, **7** : 297-355

NEAU P. Le médecin généraliste et le mésusage des traitements de substitution aux opiacés. Enquête auprès de médecins généralistes d'Ille et Vilaine. Thèse de médecine, Université de Rennes 1, Faculté de médecine, 2010

OBADIA Y, PERRIN V, FERONI I, VLAHOV D, MOATTI JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001, **96** : 267-272

OLIVIER DE SARDAN JP. Emique. *L'Homme* 1998, **147** : 151-166

OLIVIER DE SARDAN JP. La rigueur du qualitatif. Les contraintes empiriques de l'interprétation socio-anthropologique. Académia-Bruylant, 2008

PAL HR, BERRY N, KUMAR R, RAY R. Ketamine dependence. Anaesthesia and intensive care. *Anaesthesia Society of Anaesthetists* 2002, **30** : 382-384

PASSERON JC. Le Raisonnement sociologique. L'espace non-poppérien du raisonnement naturel. Nathan, Essais et Recherches, 1991

PERRIN V, PARAPONARIS A, MOATTI JP, OBADIA Y. Subutex® : les effets pervers d'une substitution. Enseignements d'une enquête à Marseille. Faire savoir n° 1, 2002

PHAN O, SANCHEZ M, BOUTHILLON-HEITZMANN P. Absence de corrélation entre troubles psychiques et injection de buprénorphine haut dosage. *Presse Médicale* 2005, **34** : 711-718

REICHEL-DOLMATOFF G. Le contexte culturel du Yagé. *In* : La chair des dieux. L'usage rituel des psychédéliques. FURST PT (ed). Seuil, 1974 : 56-92

REYNAUD-MAURUPT C, REYNAUD J. Les consommations de Rohypnol® hors protocole médical depuis février 2001. OFDT, 2003

REYNAUD-MAURUPT C, VERCHERE C. Les nouveaux usages de l'héroïne. OFDT, 2003

REYNAUD-MAURUPT C, AKOKA S. Usages détournés de la kétamine en France 2001-2003 : « Ket-riding » ou les nouveaux voyages immobiles. OFDT, 2004

REYNAUD-MAURUPT C, CHAKER S, CLAVERIE O, MONZEL M, MOREAU C, et coll. Pratiques et opinions liées aux usages des substances psychoactives dans l'espace festif « musiques électroniques ». OFDT, 2007

TOUFIK A, SARRADET A, GANDILHON M. Tendances récentes. Premier rapport du dispositif TREND. OFDT, 2000

TOUFIK A, CADET-TAÏROU A, JANSSEN E, GANDILHON M. Rapport 2008 - Profils, pratiques des usagers de drogues - ENa-CAARUD. Résultats de l'enquête nationale 2006 réalisée auprès des « usagers » des Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques. OFDT, 2008

TOUFIK A, ESCOTS S, CADET-TAÏROU A. La transformation des usages de drogues liée à la diffusion des traitements de substitution aux opiacés. *In* : Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND. COSTES JM (Dir.). OFDT, 2010 : 10-25

TOULEMONDE J, BOGGIO Y, SUBILEAU N, DESJONQUIERES T, FLOIRAC E. Évaluation du volet formation - Plan triennal de lutte contre la drogue et la prévention des dépendances (1999-2002). OFDT, Paris, 2003, 112 p

VIDAL-TRECAN G, BOISSONNAS A, VARESCON I, NABET N, COUZIGOU C, BLANCHON T. Usagers de drogues injectables et buprénorphine haut dosage. Analyse des déviations. OFDT, 2001

YVOREL JJ. Les poisons de l'esprit. Quai Voltaire, 1993

8

Pharmacodépendances et mésusages en population psychiatrique

Les patients suivis pour des troubles psychiatriques reçoivent plus fréquemment des traitements psychotropes que la population générale. Les indications sont chez ces patients le traitement spécifique de leur trouble mental, mais aussi le traitement symptomatique de symptômes résiduels (anxiété, troubles du sommeil, troubles algiques) dont ils souffrent plus fréquemment.

Parmi les patients traités pour une affection psychiatrique, la proportion de ceux qui présentent un mésusage ou une dépendance à un traitement psychotrope prescrit est supérieure à celle retrouvée en population générale. Cette prévalence plus élevée est décrite de façon consensuelle dans toutes les études réalisées. Ces études utilisent le plus souvent l'usage hors prescription ou le nomadisme médical pour définir l'abus et les critères diagnostiques des classifications internationales (DSM IV ou CIM 10) pour définir la dépendance. Cette prévalence plus élevée peut être expliquée par une plus grande sensibilité des patients souffrant de troubles psychiatriques, à la fois aux effets renforçants de ces médicaments et aux symptômes de sevrage. De ce fait, ces patients sont plus à risque d'entrer dans des comportements d'usage abusif et également de les maintenir. Ceci a notamment été bien décrit pour les patients schizophrènes (Potvin et coll., 2003). Les patients souffrant de trouble psychiatrique seraient également plus susceptibles à certains effets secondaires comme l'effet paradoxal des benzodiazépines. L'occurrence de l'effet paradoxal d'une augmentation de l'agressivité voire d'actes médico-légaux hétéro-agressifs a été évaluée à moins de 1 % de l'ensemble des prescriptions de benzodiazépines. Mais les auteurs ont souligné la différence existant entre un effet paradoxal « accidentel » et la recherche délibérée de désinhibition par certains patients. Ceux-ci étaient plus fréquemment consommateurs de fortes doses, en association avec de l'alcool ou d'autres drogues illicites et présentaient plus fréquemment des traits de personnalité pathologique marqués par l'hostilité, l'impulsivité, une mauvaise gestion des frustrations (Michel et Lang, 2003).

Il est difficile de quantifier précisément chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques le « sur-risque » d'abus et de dépendance à des traitements

psychotropes par rapport à la population générale. En effet, ce risque varie en fonction du trouble psychiatrique considéré mais également à l'intérieur d'un même trouble en fonction des échantillons de population étudiés. Les déterminants de l'abus et de la dépendance sont multiples et comprennent des facteurs liés à la sévérité du trouble psychiatrique, mais aussi des facteurs sociologiques voire sociétaux qui vont des habitudes des prescripteurs à la législation et aux modalités de délivrance des médicaments psychotropes. De ce fait, il est possible que des études internationales soient difficilement généralisables à la situation qui pourrait être observée en France.

Il convient de souligner que, bien que la prévalence de l'abus et de la dépendance aux traitements psychotropes soit plus élevée qu'en population générale, ces phénomènes ne concernent malgré tout qu'une minorité des patients souffrant d'affections psychiatriques qui se voient prescrire ces traitements. Parmi ces patients, la prévalence de dépendance actuelle aux médicaments psychotropes toutes classes confondues (tranquillisants, stimulants et antalgiques opiacés) serait ainsi d'environ 15 %, mais avec de grandes variations selon les études. Un diagnostic vie entière de dépendance ou mésusage de traitements psychotropes serait dans une fourchette de 5 à 50 % dans des études rétrospectives chez les patients traités pour des affections psychiatriques. À titre de comparaison, la prévalence de dépendance actuelle à des traitements psychotropes est évaluée à 30 à 75 % chez des patients toxicomanes.

Il existe une association constamment retrouvée entre sévérité des troubles psychiatriques et prévalence de l'abus et de la dépendance aux traitements psychotropes. Ceci signifie que les patients définis comme plus sévères (échantillons de patients hospitalisés plutôt qu'ambulatoires, et/ou ayant des épisodes plus récidivants, et/ou ayant une moins bonne compliance aux soins psychiatriques, et/ou ayant des épisodes plus symptomatiques, et/ou ayant plusieurs affections psychiatriques comorbides, et/ou ayant plus de problème d'abus/dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites) présentent plus fréquemment un mésusage et ou une dépendance aux traitement psychotropes. Ceci ne préjuge pas du sens de cette association. Un trouble psychiatrique plus sévère pourrait favoriser le développement d'une dépendance aux médicaments psychotropes prescrits. À l'inverse, le mauvais usage chronique de psychotropes pourrait favoriser l'apparition ultérieure de troubles psychiatriques plus sévères. Enfin, il se peut également que cette association ne soit que le fait de facteurs confondants. Ceci signifierait que la sévérité et la dépendance aux psychotropes partagent des facteurs de risque communs, biologiques ou sociaux. La temporalité de l'association (est-ce le trouble psychiatrique qui pré-existait à la dépendance médicamenteuse ou l'inverse ?) est un élément d'orientation, mais se révèle en pratique impossible à déterminer dans des études transversales où les sujets sont évalués une fois alors que les deux troubles sont déjà installés. Pour ajouter à la complexité, il est très probable que le sens de l'association entre sévérité du trouble psychiatrique et

dépendance aux psychotropes varie en fonction du trouble considéré. Là encore, les études réalisées dans une catégorie diagnostique de trouble psychiatrique ne sont pas systématiquement généralisables à l'ensemble des troubles.

Dans ce chapitre sont présentées successivement les études réalisées dans des échantillons de patients psychiatriques puis les études évaluant l'association entre troubles psychiatriques et dépendance aux traitements psychotropes dans des échantillons suivis en médecine de ville ou issus d'enquêtes en population générale. Enfin, quelques données sur l'association entre troubles et symptômes psychiatriques et mésusage de médicaments psychotropes sont rapportées chez des patients usagers de drogues illicites.

Mésusage et pharmacodépendance dans des populations de patients traités pour des affections psychiatriques

On peut regretter qu'il n'existe pas d'étude de prévalence du mésusage et/ou de la dépendance aux traitements psychotropes dans des échantillons sélectionnés de patients français traités pour des affections psychiatriques. De ce fait, la prévalence de ces phénomènes n'est pas précisément connue et les facteurs de risque ou de protection associés n'ont pas été étudiés dans le contexte français (large accès aux médecins prescripteurs, remboursement des soins, voire gratuité dans le système public de soins psychiatriques, dispositif de soins en addictologie développé).

Dans les études internationales qui suivent, la prévalence de l'abus ou de la dépendance actuelle à des médicaments psychotropes est variable, mais le plus souvent estimée à 15 %. La prévalence de l'abus ou de la dépendance vie entière a pu être évaluée à des taux pouvant aller jusqu'à 50 % dans certains troubles, là encore avec une grande variabilité en fonction des typologies de patients évalués. Les classes de médicaments pouvant être abusées sont le plus fréquemment les sédatifs-anxiolytiques, les stimulants et les antalgiques opiacés.

Beaucoup d'études portent sur les seuls anxiolytiques de la classe des benzodiazépines. Pour estimer l'importance du mésusage et de la dépendance à ces molécules, il faut garder à l'esprit que leur prescription reste très fréquente dans l'ensemble des pathologies psychiatriques. En Angleterre, malgré une prescription de benzodiazépines très restrictive depuis 1988, une enquête auprès de médecins psychiatres a étudié les prescriptions de 412 patients hospitalisés dans des services de psychiatrie. Près de 20 % des patients recevaient des prescriptions de benzodiazépines, parmi lesquelles 4 % dépassaient le délai légal de 4 semaines de prescription et dont 95 % étaient hors AMM. Les patients qui recevaient ces prescriptions étaient les patients les plus

sévères parmi ceux traités pour troubles liés à des lésions cérébrales traumatiques, pour trouble schizophrénique et troubles de la personnalité. Les symptômes ainsi traités étaient l'anxiété, l'agressivité et l'agitation. La dépendance et le mésusage n'étaient pas précisément évalués dans cette étude (Haw et Stubbs, 2007).

De même, une étude des prescriptions a été menée dans l'État du New Hampshire sur la période 1995-1999 chez 10 000 sujets américains bénéficiaires de l'assurance santé Medicaid et recevant des soins pour une schizophrénie, un trouble bipolaire, une dépression majeure ou un autre trouble psychiatrique. Les patients étaient divisés entre ceux présentant ou non un diagnostic associé d'abus ou de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances (à l'exclusion du tabac). La prévalence de la prescription de benzodiazépine était élevée dans le groupe ne présentant pas d'abus ou de dépendance associé (schizophrénie 54 %, trouble bipolaire 58 %, dépression majeure 49 %, autre diagnostic 40 %) mais elle était statistiquement supérieure en cas de trouble addictif associé (schizophrénie 63 %, trouble bipolaire 75 %, dépression majeure 66 %, autre diagnostic 48 %) (Clark et coll., 2004). Ceci souligne la fréquence de prescription de ces traitements.

D'autres études ont estimé la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines chez des patients traités pour des affections psychiatriques à des taux s'élevant de 13 à 46 %. Nous ne donnons ici que les études les plus récentes.

Une étude prospective a ainsi été menée chez 203 patients suivis dans le système de psychiatrie publique américain et présentant à la fois un trouble psychiatrique et un abus ou une dépendance aux drogues. Les troubles psychiatriques chez ces patients étaient pour 75 % un trouble schizophrénique ou schizo-affectif et pour 25 % un trouble bipolaire. Les diagnostics d'abus de substance étaient pour 71 % un trouble lié à l'alcool et pour 43 % des troubles liés à des drogues illicites (cannabis, cocaïne ou les deux). Les évaluations ont été menées de façon prospective à trois reprises sur une durée de 6 ans. Les auteurs ont montré que 43 % de ces patients comorbides avaient reçu une prescription de benzodiazépines (dont 13 sujets soit 15 % abusaient) dans cet intervalle de temps, et 6 % déclaraient en prendre hors prescription (Brunette et coll., 2003). Cette étude confirmait par ailleurs que les patients qui développaient un abus de benzodiazépines avaient des scores de symptômes plus élevés à l'évaluation initiale.

Une étude italienne a retrouvé des prévalences à peu près équivalentes chez des patients psychotiques. Cette étude rétrospective évaluait 108 patients suivis dans un centre psychiatrique et ayant présenté des symptômes psychotiques. Plus précisément, le diagnostic était pour 30 % un trouble du spectre schizophrénique, 60 % un trouble bipolaire, et 10 % une dépression avec symptômes psychotiques. Elle retrouvait 14 sujets (13 %) ayant un diagnostic d'abus ou de dépendance vie entière aux sédatifs de type benzodiazépines. Cette étude retrouvait également 6 sujets (5 %) présentant une dépendance

vie entière aux stimulants (pouvant inclure des médicaments ou des drogues psychostimulantes à l'exclusion de la cocaïne), et 5 sujets (4 %) une dépendance aux opiacés (pouvant inclure des drogues illicites ou des traitements opioïdes détournés) (Bizzarri et coll., 2009).

Dans une étude américaine, le taux d'abus de traitements psychotropes vie entière a été rapporté supérieur à 46 %. Il s'agissait de mettre en évidence que les patients réunissant les critères de trouble de la personnalité de type border-line (émotionnellement labile) étaient plus à risque que les autres de présenter un abus de médicaments vie entière. L'étude a été conduite dans trois échantillons (soins psychiatriques, médecine générale, médecine interne). Les *odds ratio* retrouvés étaient de 2 à 6, ceci en dépit d'une prévalence élevée d'abus de médicaments dans les trois populations (46, 46 et 11 %) (Sansone et Wiederman, 2009).

Une revue réalisée par Kollins retrouve un risque supérieur d'usage de drogues licites et illicites chez les patients souffrant de TDAH (trouble déficit attentionnel avec hyperactivité) par rapport à la population générale américaine. Les patients les plus à risque sont ceux qui présentent une comorbidité avec un trouble de personnalité anti-sociale, un trouble bipolaire, un trouble des conduites alimentaires, des symptômes plus sévères, et ont abandonné l'école. Concernant plus spécifiquement l'abus et la dépendance aux traitements psychostimulants prescrits, un facteur de risque supplémentaire apparaissait. Il s'agissait de l'initiation tardive du traitement (durant l'adolescence ou l'âge adulte plutôt que dans l'enfance) (Kollins, 2008). Une des hypothèses avancées pour expliquer ce surcroît d'abus chez des adolescents ou jeunes adultes serait le fait qu'une partie d'entre eux reçoit le diagnostic d'hyperactivité par excès alors qu'ils sont déjà engagés dans des conduites d'abus de substances.

À l'inverse, une autre revue américaine publiée en 2001 suggérait que les patients schizophrènes abusent moins de sédatifs que la population générale. Les auteurs retrouvaient dans la littérature plus d'abus d'alcool et de drogues illicites mais moins d'abus d'opiacés et de sédatifs que la population générale américaine. Ils insistaient sur le fait que les résultats étaient contrastés et que des différences nationales étaient probables (Phillips et Johnson, 2001).

Outre les anxiolytiques-sédatifs, les psychostimulants et les antalgiques opiacés, le mésusage de quelques autres familles de médicaments psychotropes a fait l'objet de rapports de cas chez des patients traités pour des affections psychiatriques. Ce sont le plus souvent des médicaments neuroleptiques sédatifs ou antidépresseurs qui font l'objet de prises massives pour produire une sédation ou une ivresse. Les médicaments atropiniques ont fait l'objet d'études spécifiques. Il s'agit de médicaments qui agissent comme antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et dont l'action clinique est antiparkinsonnienne. Ils sont habituellement prescrits pour leur effet correcteur des symptômes neurologiques parkinsonniens (akinésie, rigidité, tremblements) qui surviennent comme un effet secondaire bien connu des traitements neuroleptiques (qui sont indiqués dans la schizophrénie, mais aussi

dans d'autres conditions psychiatriques). Les médicaments atropiniques font l'objet d'un abus du fait de leurs propriétés hallucinogènes quand ils sont pris à forte dose. Cet abus peut être observé chez des sujets toxicomanes qui n'ont pas d'indication médicale à recevoir ce traitement. Il est également observé chez des patients schizophrènes traités au long cours par neuroleptiques et chez qui ce traitement peut être légitimement indiqué. La prévalence de l'abus actuel d'atropinique a ainsi été estimée à 6,5 % d'un échantillon de 214 patients schizophrènes hospitalisés dans une étude israélienne, sans facteur associé se détachant clairement (Zemishlany et coll., 1996).

Mésusage et pharmacodépendance en population clinique suivie en soins généraux

L'association entre abus de traitements psychotropes et troubles ou symptômes psychiatriques est constamment retrouvée chez les patients suivis en soins généraux. Là encore, l'association entre abus de médicaments psychotropes et sévérité est la règle. Les mésusages et la dépendance sont le plus souvent évalués pour les anxiolytiques, les opiacés et les stimulants.

Mésusage et dépendance aux benzodiazépines

C'était notamment le cas dans une étude française qui cherchait à caractériser les patients suivis en médecine générale et recevant des prescriptions de benzodiazépines en continu depuis plus de 6 mois. Plus de 4 000 patients adultes ont été évalués à l'aide de questionnaires diagnostiques standardisés dont le MINI[125] (qui permet de générer des diagnostics psychiatriques selon le DSM IV) : 80 % d'entre eux présentaient des affections psychiatriques (troubles dépressifs, troubles anxieux) avec des niveaux de handicap importants (retentissement sur la vie sociale et le fonctionnement général noté 5 sur une échelle de 7). Parmi l'ensemble de ces sujets atteints de troubles psychiatriques, la dépendance actuelle aux benzodiazépines était de 50 % (Pélissolo et coll., 2007).

Une autre étude réalisée en Italie a évalué les troubles psychiatriques chez plus de 1 000 patients âgés de 65 à 84 ans recevant des prescriptions de benzodiazépines en médecine générale (Balestrieri et coll., 2005). Il s'est avéré que 65 % présentaient des diagnostics psychiatriques (troubles dépressifs et troubles anxieux principalement). Les prescriptions duraient depuis plusieurs années chez 90 % des patients ayant des troubles psychiatriques.

Une étude allemande a quant à elle évalué la prévalence de la dépendance à des médicaments prescrits dans un échantillon représentatif de 952 patients

125. *Mini International Neuropsychiatric Interview*

pris en charge dans un hôpital général de la ville de Lübeck. Elle retrouvait une prévalence de 4,7 % dont 1,4 % de dépendance à un sédatif, 1,2 % à un hypnotique, 1,3 % à un antalgique et 0,9 % à deux médicaments ou plus (Fach et coll., 2007).

Une équipe américaine a évalué 154 patients déprimés de plus de 60 ans actuellement en traitement. Elle a retrouvé un abus de sédatifs (défini comme l'usage hors prescription) dans le mois précédent chez 16 % des hommes et 9 % des femmes (Satre et coll., 2010).

Mésusage et dépendance aux opiacés

Les études réalisées en population clinique de patients traités par des antalgiques retrouvent là encore que l'abus ou la dépendance aux antalgiques opiacés est associée à l'existence de troubles ou de symptômes psychiatriques du registre anxieux et dépressif.

Dans une étude réalisée en population générale norvégienne sur environ 9 000 sujets, les auteurs retrouvaient ainsi un risque d'abus ou dépendance aux médicaments opiacés et tranquillisants multiplié par 5 environ chez des sujets ayant reçu des ordonnances régulières de médicaments opiacés pour des douleurs chroniques non cancéreuses par rapport à des sujets n'ayant pas reçu de prescription régulières d'opiacés. Néanmoins, dans des modèles multivariés, cette multiplication du risque était expliquée par l'existence de troubles psychiatriques (principalement troubles anxieux caractérisés et dépression majeure) (Edlund et coll., 2007).

Dans un échantillon de 228 patients recevant des opiacés pour des douleurs chroniques, une étude américaine a trouvé qu'environ la moitié (55 %) des patients pouvaient être classés comme ayant une comorbidité psychiatrique sur la base de questions de dépistage simples[126]. Le groupe de patients avec symptômes psychiatriques se caractérisait par un âge plus jeune, une plus longue durée de prescription d'antalgiques opiacés et un mésusage plus fréquent du traitement opiacé mesuré par un score composite, le SOAPP (*Screener and Opioid Assessment for Pain Patients*) (Wasan et coll., 2007).

Le même type de méthodologie a été utilisé dans une étude américaine, avec les mêmes résultats. Celle-ci évaluait les patients se présentant aux urgences pour renouvellement d'ordonnance d'antalgiques opiacés prescrits pour douleurs chroniques : 81 % de l'échantillon présentait une tendance à l'abus du traitement (définie par un score élevé sur le même questionnaire composite de dépistage SOAPP) ; 38 % de la variance sur ce score composite était expliqué

126. « Avez-vous déjà été évalué comme ayant un problème psychiatrique ou psychologique ? » ; « Avez-vous souffert de problèmes psychologiques ou psychiatriques avant le début de vos douleurs (anxiété, dépression, difficultés de concentration) ? » ; « Quelqu'un a-t-il déjà suggéré que vos douleurs pouvaient être liées à un problème psychologique ou psychiatrique ? »...

par des symptômes psychiatriques (anxiété, attaques de panique et trouble de personnalité) (Wilsey et coll., 2008).

Mésusage et pharmacodépendance en population générale : association avec le niveau de symptômes psychiatriques

Les études réalisées sur de grands échantillons en population générale retrouvent de façon consensuelle que le mésusage et la dépendance aux médicaments psychotropes sont associés à un plus haut niveau de symptômes psychiatriques. Les prévalences sont variables mais tournent autour de 5 % des sujets qui présentent un abus de chacune des classes médicamenteuses évaluées (anxiolytiques-sédatifs, psychostimulants et antalgiques opiacés le plus souvent).

Il existe peu d'études s'intéressant spécifiquement à la question du mésusage et de la dépendance en population générale en France et en Europe.

Nous disposons uniquement de données sur l'usage de benzodiazépines dans les 12 derniers mois, qui a été évalué à 9 % des sujets en population générale dans 6 pays européens dont la France (Demyttenaere et coll., 2008). Dans le sous-groupe de 3 000 sujets représentatifs de la population générale de l'échantillon français de cette étude, la prévalence de l'usage était plus élevée (18 %) et l'association avec le niveau de symptômes dépressifs et anxieux était retrouvée (Gasquet et coll., 2005).

Davantage d'éléments peuvent être extraits des études américaines qui se sont intéressées à la question du mésusage, de l'abus et de la dépendance aux sédatifs, aux stimulants et aux opiacés. Du fait de l'importance de la dépendance aux antalgiques opiacés aux États-Unis, cette dernière famille de médicaments reçoit une attention toute particulière.

Dans l'étude épidémiologique NESARC (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*) portant sur 40 000 sujets représentatifs de la population américaine, la prévalence vie entière de l'usage non médical d'une part, de l'abus ou de la dépendance d'autre part a été décrite pour plusieurs types de médicaments psychotropes. Les définitions utilisées pour l'abus et la dépendance étaient celles du DSM IV. Les taux de prévalence vie entière retrouvés étaient : sédatifs (4 % d'une part et 1 % d'autre part), tranquillisants (3 % et 1 %), antalgiques opiacés (5 % et 1,4 %), amphétamines (5 % et 2 %). Les facteurs de risque identifiés pour l'abus/dépendance étaient le sexe masculin, d'appartenir au groupe *Native Americans*, d'être interviewé plus jeune et d'être séparé/divorcé. Les abus/dépendances à chacun de ces produits étaient corrélés entre eux et avec l'usage de drogues illicites. Parmi les troubles psychiatriques, le trouble bipolaire, le trouble panique et le trouble personnalité antisociale étaient les plus fortement corrélés à l'abus/dépendance aux médicaments psychotropes (Huang et coll., 2006). Une

étude plus précise de la même population concernant les antalgiques opiacés s'est focalisée sur l'usage non médical dans l'année écoulée. La prévalence retrouvée était de 1,8 %. Parmi ces sujets, 53 % avaient utilisé ces traitements pendant moins d'un mois, mais 20 % réunissaient les critères d'abus ou de dépendance et 13 % avaient présenté un usage quotidien sur l'année. Les facteurs associés à cet usage non médical étaient l'existence de douleurs et de troubles psychiatriques. Les facteurs associés à la dépendance aux antalgiques non prescrits étaient l'existence de douleurs, de troubles psychiatriques, d'abus et de dépendance à l'alcool et l'usage de drogues illicites (*odds ratio* entre 1,5 et 3) (Novak et coll., 2009).

Dans une autre analyse des données de cette même étude, la relation temporelle entre troubles psychiatriques (principalement troubles de l'humeur et troubles anxieux) et usage d'antalgiques opiacés non prescrits ainsi que dépendance aux antalgiques opiacés a été étudiée. La relation est bidirectionnelle : les troubles psychiatriques préexistants apparaissent comme un facteur de risque d'apparition ultérieure d'usage non médical d'antalgiques opiacés et inversement, l'usage non médical de ces traitements est un risque de survenue ultérieure de troubles psychiatriques en contrôlant les variables démographiques et la prise de drogues illicites (*odds ratio* entre 2 et 4). De même pour la relation temporelle entre dépendance aux antalgiques opiacés résultant de l'usage non médical et troubles psychiatriques. La relation est bidirectionnelle avec une multiplication du risque comprise entre 5 et 10. Les auteurs en concluent que ces troubles partagent des facteurs de vulnérabilité communs (Martins et coll., 2009).

Dans l'étude épidémiologique NSDUH (*National Survey on Drug Use and Health*) portant sur la population générale aux États-Unis (91 823 sujets âgés de 18 ans et plus), l'usage non médical de médicaments opiacés dans l'année écoulée était retrouvé avec une prévalence de 4,5 %, parmi lesquels 12,9 % des sujets présentaient les critères d'abus ou de dépendance. Le premier médicament cité par les sujets était l'hydrocodone (68 %). Les facteurs associés à l'usage non médical étaient des troubles psychiatriques : le trouble panique, la dépression majeure et les symptômes phobiques. La présence d'un abus ou d'une dépendance était associée à la présence d'un trouble panique et de symptômes phobiques. Les autres facteurs associés identifiés étaient un moins bon état de santé, un antécédent d'abus à un autre traitement prescrit, un usage passé d'héroïne, et un âge précoce d'initiation des substances (inférieur à 13 ans) (Becker et coll., 2008).

Les autres études internationales disponibles sur ce sujet ont été réalisées en Australie et au Japon.

Dans une étude de cohorte rétrospective australienne réalisée en population générale sur 8 841 adultes âgés de 18 à 85 ans, la présence de troubles affectifs de type dépression majeure et trouble bipolaire ainsi que de troubles anxieux était associée à la survenue ultérieure d'abus et de dépendance aux drogues en

général, y compris à l'abus et à la dépendance aux sédatifs, psychostimulants et opiacés (Liang et coll., 2011).

Une étude réalisée en population générale au Japon (N=887 ; âge ≥20 ans) a trouvé une prévalence de l'usage non médical de médicaments (tranquillisants, stimulants et analgésiques) de 6,4 % sur la vie entière et de 1,9 % sur les 12 derniers mois (Tominaga et coll., 2009). Cet usage non médical était significativement associé à l'existence d'un diagnostic de trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble explosif intermittent ou d'un trouble de type abus ou dépendance à l'alcool vie entière chez ces sujets.

Mésusage et dépendance dans des sous-groupes

D'autres études se sont intéressées à des sous-groupes de la population générale : sujets âgés, femmes, adolescents ou étudiants. Les prévalences de mésusage ou de dépendance médicamenteuse dans ces sous-groupes semblent plus élevées que dans la population générale prise dans son ensemble, pouvant atteindre 9 %.

Dans un échantillon d'environ 3 000 personnes de plus de 65 ans interrogées à leur domicile au Canada (Voyer et coll., 2009), la prévalence sur les 12 derniers mois de l'usage de benzodiazépines (prescrit) était de 25 %. La prévalence de la dépendance était quant à elle de 9 % chez ces sujets. Les facteurs associés à la dépendance étaient le sexe féminin, les troubles cognitifs et les difficultés à trouver de l'aide pour des problèmes émotionnels ou psychologiques (*odds ratio* de 2 à 3). Une étude portant sur 3 000 femmes (âgées de 18 à 86 ans) en population générale américaine retrouvait une prévalence de l'usage non médical de médicaments dans l'année écoulée de 5,5 %. Les auteurs définissaient l'usage non médical comme usage non prescrit ou à dose supérieure à la dose prescrite ou en dehors de l'indication pour laquelle il était prescrit. Les médicaments évalués étaient les tranquillisants (benzodiazépines), sédatifs (hypnotiques apparentés aux benzodiazépines), stimulants (amphétaminiques), stéroïdes, antalgiques opiacés. Les facteurs associés étaient un syndrome de stress post-traumatique vie entière (PTSD, qui correspond à un trouble anxieux spécifique), d'autres abus de substances, des antécédents de viol dans des contextes d'alcoolisation (avec des *odds ratio* entre 2 et 3) (McCauley et coll., 2009).

La même équipe a conduit une étude sur 3 000 adolescents dans la tranche d'âge 12-17 ans représentatifs de la population générale américaine. Elle a retrouvé une prévalence de l'usage hors prescription de médicaments de 6,7 %. Les facteurs associés à ce mésusage étaient des antécédents de conduites délictueuses, d'autres usages de substances, avoir été témoin de violence et présenter un PTSD (avec des *odds ratio* autour de 2 ; sauf pour l'usage d'autres substances *odds ratio* à 8) (McCauley et coll., 2010).

Une équipe américaine a évalué la prévalence dans le dernier mois de l'usage non prescrit de psychostimulants et amphétamines dans un échantillon de

300 étudiants d'une université. La prévalence était de 7 %. Cet abus était associé à des symptômes de détresse psychologique et d'impulsivité et de distractibilité (Weyandt et coll., 2009).

Toujours dans cette population spécifique, une autre étude américaine a évalué par des questionnaires sur Internet la prévalence sur les 12 derniers mois de l'usage non prescrit de stimulants et amphétamines chez 3 700 étudiants en premier cycle universitaire. La prévalence était de 6 %. Le facteur associé à cet usage était des symptômes dépressifs, d'autant plus en cas d'usage fréquent et d'usage intraveineux (*odds ratio* de 2 environ) (Teter et coll., 2010).

Deux études ont par ailleurs été menées aux États-Unis sur une population particulière : des jeunes placés en foyer pour des troubles du comportement. Cette population constitue un intermédiaire entre la population générale et des populations psychiatriques puisque beaucoup de ces jeunes remplissaient les critères diagnostiques de trouble de la personnalité antisociale. L'usage de drogues illicites et de psychotropes est fréquent dans cette population. Les auteurs ont évalué chez 723 sujets la prévalence d'un usage hors prescription vie entière de médicament psychotrope à 43,4 %, de médicaments opiacés à 33,7 %, de benzodiazépines à 32 %, et de barbituriques à 11,2 %. Ce mésusage était associé à un âge plus élevé, au fait d'être caucasien, à l'usage vie entière de solvants, de cannabis, de LSD et à des scores d'impulsivité élevés (Hall et coll., 2010a). Une autre étude menée sur 247 sujets issus de cette même population soulignait l'hétérogénéité des abuseurs : seul un sous-groupe présentait un fort niveau de symptômes psychiatriques et de comportement antisocial, rendant compte des scores élevés d'impulsivité et pouvant répondre aux critères diagnostiques de personnalité antisociale. L'association avec l'usage de drogues restait valide pour l'ensemble des sujets (Hall et coll., 2010b).

Mésusages et pharmacodépendances chez les patients toxicomanes : association avec la sévérité des symptômes psychiatriques[127]

Les patients toxicomanes présentent plus fréquemment un mésusage ou une dépendance aux traitements psychotropes prescrits que la population générale (avec des prévalences d'au moins 50 % selon les études). Dans cette population à haut risque, l'association avec la sévérité soit de la toxicomanie, soit des troubles psychiatriques est également retrouvée de façon consensuelle dans

127. La terminologie de « toxicomane » a été remplacée par « usager problématique de drogues » (UPD ; en anglais PDU pour *Problematic Drug User*) dont la définition opérationnelle retenue par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) est la suivante : usager de drogues par voie intraveineuse ou usage régulier d'opiacés, cocaïne ou amphétamines durant l'année passée pour le groupe d'âges de 15-64 ans (EMCDDA, 1997 et 2004).

les études. Ici encore, le sens de l'association peut être bidirectionnel : les troubles psychiatriques favorisant la dépendance aux traitements psychotropes d'une part et la prise chronique de ces médicaments étant à l'origine d'une apparition ou d'une aggravation des symptômes psychiatriques d'autre part. La dépendance aux benzodiazépines a été particulièrement étudiée. Elle a de plus été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic dans le suivi des traitements de substitution dans plusieurs études (revue par Laqueille et coll., 2009). En effet, si les benzodiazépines ont davantage d'effets sédatifs chez des patients traités par méthadone que par buprénorphine (Lintzeris et coll., 2006), elles entraînent, à fortes doses, des effets appétitifs dans les deux groupes (Lintzeris et coll., 2007).

Il existe dans ce domaine un grand nombre d'études européennes et américaines. Ne seront mentionnées que les plus récentes, publiées après 2000.

L'usage de benzodiazépines a été rapporté pour 43 % des patients sous buprénorphine en médecine de ville en France (2002), mais pour 71,4 % dans le groupe défini comme « déviant » par les auteurs (ayant recours à plus de deux prescripteurs et se faisant prescrire les plus fortes doses, plus de 20 mg par jour d'équivalent Valium®) (Thirion et coll., 2002).

Une autre étude française prospective portant sur 114 sujets estimait que 28 % des patients héroïnomanes substitués par buprénorphine, et suivis pour une infection VIH par des médecins de ville, présentaient un mésusage de buprénorphine par injection. L'injection de buprénorphine était associée à davantage d'usage de drogues illicites par voie intraveineuse et de dépression, et à moins de traitement antirétroviral (Carrieri et coll., 2003). Dans une autre étude, la même équipe rapportait que pour des patients suivis en médecine de ville et substitués par buprénorphine, les facteurs associés à l'injection du traitement sont des antécédents de tentative de suicide et l'impression subjective d'être sous-dosé (*odds ratio* 2,7 et 2,6) (Roux et coll., 2008).

Ces chiffres sont comparables à ceux trouvés dans d'autres études européennes, notamment en Norvège. Une étude réalisée en 2004-2005 retrouvait des prescriptions de benzodiazépines chez 40 % des 2 000 patients sous traitements de substitution (buprénorphine ou méthadone) (Bramness et Kornor, 2007).

Dans un groupe de 60 patients sous traitement de substitution par méthadone en Suisse, la fréquence des comorbidités psychiatriques de l'axe I était de 50 %. Ce sous-groupe de patients tendait à abuser plus fréquemment de benzodiazépines (hors prescription) (Wedekind et coll., 2010).

Dans une étude écossaise portant sur 266 femmes toxicomanes suivies dans trois centres ambulatoires de Glasgow dont un programme méthadone et deux structures bas-seuil, la prévalence de l'usage de sédatifs hors prescription dans les 12 derniers mois était de 60 %. La prévalence de la dépendance était de 50 %. Les facteurs associés à la dépendance étaient la polytoxicomanie, des antécédents de comportements auto-agressifs et de tentatives de suicide, des

antécédents d'usage de drogue par voie intraveineuse et enfin l'estimation que ces patientes nécessitaient un traitement pour des symptômes psychiatriques (Gilchrist et coll., 2006).

Plusieurs études ont également été réalisées chez des toxicomanes australiens ou nord-américains. Dans l'une d'elles portant sur 202 patients toxicomanes recrutés par bouche-à-oreille, 25 % présentaient un diagnostic vie entière de dépendance aux benzodiazépines. Les critères de dépendance actuelle étaient présents chez 22 % de ceux recevant actuellement ce type de traitement. La dépendance était associée à l'existence des critères d'un trouble anxieux ou dépressif vie entière (*Odd-ratios* compris entre 2 et 4) (Ross et Darke, 2000).

La prévalence de l'abus de benzodiazépines a été estimée à 33 % dans une étude rétrospective canadienne portant sur 172 sujets sous méthadone évalués de façon rétrospective (Brands et coll., 2008). Cette dépendance était associée à la persistance d'abus de drogues illicites sous traitement et à des antécédents de tentatives de suicide. Par ailleurs, l'usage, non compliqué d'abus, de benzodiazépines concernait un autre sous-groupe de 33 % de l'échantillon. Cet usage simple était associé à des traitements psychiatriques notamment chez les femmes, sans qu'un effet univoque sur la compliance aux soins puisse être mis en évidence.

Seule une étude nuançait l'association entre abus de benzodiazépines et sévérité de la toxicomanie ou des symptômes psychiatriques associés. Elle soulignait que l'usage de benzodiazépines est un facteur d'accès aux soins pour des patients toxicomanes américains (Bell et Butler, 2008).

Les études mettant en évidence chez des sujets toxicomanes une association entre troubles psychiatriques et abus de médicaments psychotropes appartenant à d'autres classes médicamenteuses que les benzodiazépines sont moins fréquentes. Elles ont été réalisées essentiellement aux États-Unis.

Dans le volet 2001-2002 de l'étude NESARC (enquête épidémiologique en population générale américaine), le groupe de patients présentant un abus ou une dépendance aux opiacés comprenait 578 sujets. Dans ce groupe, la prévalence d'abus et de dépendance à différents médicaments susceptibles d'être abusés a été mesurée pour les sédatifs et tranquillisants (abus 33 %, dépendance 10 %), ainsi que pour les amphétamines (abus 33 %, dépendance 15 %) (Novak et coll., 2009).

Des patients abuseurs de psychostimulants (cocaïne, crack ou métamphétamine) non suivis en centre de soins et habitant des régions rurales des États-Unis (N=714) ont été évalués quant à la prévalence de l'abus de traitements antalgiques opioïdes (oxycodone ou Oxycotin®, ou autres antalgiques de classe II) obtenus hors prescription en 2002-2004. La prévalence de cet abus était de 53 % pour les 6 derniers mois. Les facteurs associés à cet abus étaient l'usage d'autres drogues illicites et là encore des symptômes anxieux (Havens et coll., 2009).

Mésusages et pharmacodépendances chez les patients alcoolo-dépendants

Contrairement aux patients toxicomanes, les patients suivis pour une dépendance à l'alcool ont fait l'objet de très peu d'études en ce qui concerne l'abus et la dépendance à des traitements psychotropes. Pourtant, ces deux troubles présentent de nombreux facteurs de risque communs (notamment biologiques) puisqu'il existe une tolérance croisée entre alcool et benzodiazépines, que les troubles addictifs sont fréquemment comorbides entres eux et que la fréquence des troubles psychiatriques est plus importante pour ces patients qu'en population générale. À notre connaissance, il n'y a aucune étude sur la dépendance aux sédatifs, aux psychostimulants, aux antalgiques opiacés ou à d'autres médicaments psychotropes dans des populations cliniques de patients alcoolo-dépendants en France. Par analogie avec ce qui est observé chez des dépendants aux drogues illicites, on peut supposer que les patients alcoolo-dépendants présentant un mésusage ou une dépendance à des traitements psychotropes présenteraient une alcoolodépendance plus sévère et davantage de symptômes et de troubles psychiatriques.

En population générale, une association entre diagnostic de mésusage de médicaments prescrits (tranquillisants, stimulants, antalgiques) et diagnostic vie entière d'abus et de dépendance à l'alcool est fréquemment retrouvée. Le sens de l'association serait bidirectionnel, soulignant la vulnérabilité des patients alcoolo-dépendants à développer une dépendance médicamenteuse et inversement (Tominaga et coll., 2009).

Modalités de traitement de la dépendance médicamenteuse

Une fois la dépendance à un traitement psychotrope installée, son traitement devient un objectif thérapeutique en soi. Plusieurs études ont décrit des stratégies de sevrage pour des dépendances aux benzodiazépines et aux opiacés prescrits. Les principes de traitements proposés sont alors le plus souvent les mêmes que pour des dépendances aux opiacés illicites. Par analogie, ce type de stratégies de traitement de la dépendance médicamenteuse s'inspire des stratégies de décroissance progressive en fin de traitement de substitution par méthadone et buprénorphine de la dépendance à l'héroïne. Ces stratégies sont principalement ambulatoires. Aucun auteur ne recommande de recourir à des stratégies de sevrage hospitalier. En cas d'échec des stratégies de décroissance, les traitements de maintenance ou de substitution sont toujours proposés en derniers recours.

En revanche, ce schéma de décroissance-substitution ne s'applique pas à la dépendance aux psychostimulants. Par analogie aux études de traitements pharmacologiques dans la dépendance aux psychostimulants illicites (cocaïne

et méthamphétamines), il n'y a pas de bénéfice démontré d'une approche substitutive utilisant des amphétamines à demi-vie longue. Il n'y a d'ailleurs pas d'études sur lesquelles se fonder pour recommander cet usage chez des patients dépendants à des traitements psychostimulants prescrits.

Les principes de prise en charge de la dépendance aux sédatifs et aux opiacés prescrits sont consensuels dans les différentes études. Ils se fondent sur quelques idées fortes :

- le changement de classe médicamenteuse quand il est possible ;
- une diminution progressive des doses en cas d'échec d'un sevrage brutal ;
- l'adjonction d'une autre classe (antidépresseur, antiépileptiques) pour traiter les manifestations dépressives ou anxieuses qui peuvent constituer des facteurs de maintien de la dépendance ;
- le traitement de maintenance (ou de substitution) en cas d'échec des stratégies de sevrage progressif ;
- l'adjonction d'un traitement psychothérapique ou d'accompagnement psychosocial est la règle, notamment dans les cas de rechute (Denis et coll., 2006 ; Authier et coll., 2009 ; Lader et coll., 2009 ; Parr et coll., 2009).

Même si elles sont peu nombreuses dans des populations spécifiques, les études existantes chez les patients toxicomanes proposent les mêmes principes généraux de réduction des benzodiazépines (Weizman et coll., 2003 ; Lintzeris et Nielsen, 2009).

Le pronostic de ces stratégies de sevrage est toutefois défavorable dans cette population, avec des taux de succès très limité. Ainsi, il a été rapporté plus de 75 % d'abandon dans des programmes de réduction de dose de 10 % par mois de diazépam chez des polytoxicomanes dans une étude réalisée en Angleterre (Elliott et coll., 2005).

Le pronostic n'est pas meilleur dans les populations de patients dépendants aux benzodiazépines non toxicomanes. Dans une étude réalisée aux Pays-Bas, moins de 10 % des usagers de benzodiazépines au long cours, suivis en médecine de ville et qui n'arrivaient pas à arrêter leur prescription après une simple information, acceptent de participer à un programme de réduction de dose avec accompagnement psychothérapique (Gorgels et coll., 2007).

Parmi ceux qui participent au programme, moins de 30 % réussissent à s'arrêter. Les facteurs associés à l'arrêt sont : une dépendance moindre au départ, pas de dépendance à l'alcool associée, recevoir une psychothérapie, des paliers de décroissance plus petits (Voshaar et coll., 2006).

Bien que les résultats de ces stratégies de sevrage soient décevants, il est à noter que du fait de l'absence de stratégies alternatives, ce sont celles recommandées par les autorités de santé dans la prise en charge des dépendances aux benzodiazépines. Aucune étude à notre connaissance ne compare des stratégies de décroissance ultra-longue à des stratégies de substitution au long cours, ou à des sevrages hospitaliers.

En conclusion, beaucoup d'éléments issus de la littérature scientifique confirment l'association entre troubles psychiatriques et abus/dépendance aux médicaments psychotropes. Les populations cliniques de patients suivis pour des affections psychiatriques, bien qu'hétérogènes en termes de diagnostic et de sévérité du trouble, présentent généralement des prévalences de dépendance aux médicaments psychotropes supérieures à celles retrouvées en population générale. Les classes de médicaments pour lesquelles une dépendance est le plus fréquemment mise en évidence sont les sédatifs, les stimulants, et les antalgiques opiacés. La fréquence actuelle de ces comportements de dépendance est de l'ordre de 15 % dans les échantillons cliniques mais peut atteindre 50 % sur la vie de ces patients, d'autant plus qu'il existe une comorbidité addictive. Il existe un large consensus dans les études pour soutenir l'existence d'une association entre sévérité du trouble psychiatrique et fréquence des dépendances aux médicaments psychotropes, dans les populations cliniques de patients suivis en psychiatrie, mais également dans les populations cliniques de patients toxicomanes. Cette association peut être bidirectionnelle ou n'être que le reflet du partage de facteurs de risque communs.

Bibliographie

AUTHIER N, BOUCHER A, LAMAISON D, LLORCA PM, DESCOTES J, et coll. Second meeting of the French CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Part II: benzodiazepine withdrawal. *Therapie* 2009, **64** : 365-370

BALESTRIERI M, MARCON G, SAMANI F, MARINI M, SESSA E, et coll. Mental disorders associated with benzodiazepine use among older primary care attenders-a regional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005, **40** : 308-315

BECKER WC, SULLIVAN LE, TETRAULT JM, DESAI RA, FIELLIN DA. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among US adults: Psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug Alcohol Depend* 2008, **94** : 38-47

BELL J, BUTLER B. Health care utilization and morbidity associated with methadone and buprenorphine treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2008, **10** : 21-26

BIZZARRI JV, RUCCI P, SBRANA A, MINIATI M, RAIMONDI F, RAVANI L, et coll. Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors. *Psychiatry Research* 2009, **165** : 88-95

BRAMNESS JG, KORNØR H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* 2007, **90** : 203-209

BRANDS B, BLAKE J, MARSH DC, SPROULE B, JEYAPALAN R, et coll. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis* 2008, **27** : 37-48

BRUNETTE MF, NOORDSY DL, XIE H, DRAKE RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric Serv* 2003, **54** : 1395-1401

CARRIERI MP, REY D, LOUNDOU A, LEPEU G, SOBEL A, et coll. MANIF-2000 Study Group. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 2003, **72** : 13-21

CLARK RE, XIE H, BRUNETTE MF. Benzodiazepine prescription practives and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2004, **65** : 151-155

DEMYTTENAERE K, BONNEWYN A, BRUFFAERTS R, de GIROLAMO G, GASQUET I, et coll. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Affective Dis* 2008, **110** : 84-93

DENIS C, FATSEAS M, LAVIE E, AURIACOMBE M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **3** : CD005194

EDLUND MJ, SULLIVAN M, STEFFICK D, HARRIS KM, WELLS KB. Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers? *Pain Med* 2007, **8** : 647-656

ELLIOTT L, GLENDAY J, FREEMAN L, AJEDA D, JOHNSTON B, et coll. Reducing diazepam prescribing for illicit drug users: a randomised control study. *Drug Alcohol Rev* 2005, **24** : 25-31

EMCDDA (EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION). Estimating the prevalence of problem drug use in Europe. EMCDDA. 272, Lisbon, 1997

EMCDDA (EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION). EMCDDA recommended draft technical tools and guidelines; key epidemiological indicator: prevalence of problem drug use. EMCDDA, Lisbon, 2004, 47p

FACH M, BISCHOF G, SCHMIDT C, RUMPF HJ. Prevalence of dependence on prescription drugs and associated mental disorders in a representative sample of general hospital patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2007, **29** : 257-263

GASQUET I, NEGRE-PAGES L, FOURRIER A, NACHBAUR G, EL-HASNAOUI A, et coll. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encephale* 2005, **31** : 195-206

GILCHRIST G, ATKINSON J, GRUER L. Illicit tranquilliser use and dependence among female opiate users. *Drug Alcohol Rev* 2006, **25** : 459-461

GORGELS WJ, OUDE VOSHAAR RC, MOL AJ, Van de LISDONK EH, MULDER J, et coll. Consequences of a benzodiazepine discontinuation programme in family practice on psychotropic medication prescription to the participants. *Fam Pract* 2007, **24** : 504-510

HALL MT, HOWARD MO, McCABE SE. Prescription drug misuse among antisocial youths. *J Stud Alcohol Drugs* 2010a, **71** : 917-924

HALL MT, HOWARD MO, McCABE SE. Subtypes of adolescent sedative/anxiolytic misusers: A latent profile analysis. *Addict Behav* 2010b, **35** : 882-889

HAVENS JR, STOOPS WW, LEUKEFELD CG, GARRITY TF, CARLSON RG, et coll. Prescription opiate misuse among rural stimulant users in a multivariate community-based study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009, **35** : 18-23

HAW C, STUBBS J. Benzodiazepines--a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2007, **21** : 645-649

HUANG B, DAWSON DA, STINSON FS, HASIN DS, RUAN WJ, et coll. Prevalence, correlates, and comorbidity of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006, **67** : 1062-1073

KOLLINS SH. A qualitative review of issues arising in the use of psychostimulant medications in patients with ADHD and co-morbid substance use disorders. *Curr Med Res Op* 2008, **24** : 1345-1357

LADER M, TYLEE A, DONOGHUE J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009, **23** : 19-34

LAQUEILLE X, LAUNAY C, DERVAUX A, KANIT M. Abus d'alcool et de benzodiazépines lors des traitements de substitution chez l'héroïnomane : une revue de la littérature. *L'Encephale* 2009, **35** : 220-225

LIANG W, CHIKRITZHS T, LENTON S. Affective disorders and anxiety disorders predict the risk of drug harmful use and dependence. *Addiction* 2011, **106** : 1126-1134

LINTZERIS N, NIELSEN S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict* 2009, **19** : 59-72

LINTZERIS N, MITCHELL TB, BOND A, NESTOR L, STRANG J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006, **26** : 274-283

LINTZERIS N, MITCHELL TB, BOND A, NESTOR L, STRANG J. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2007, **91** : 187-194

MARTINS SS, KEYES KM, STORR CL, ZHU H, CHILCOAT HD. Pathways between nonmedical opioid use/dependence and psychiatric disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2009, **103** : 16-24

McCAULEY JL, AMSTADTER AB, DANIELSON CK, RUGGIERO KJ, KILPATRICK DG, RESNICK HS. Mental health and rape history in relation to non-medical use of prescription drugs in a national sample of women. *Addictive Behav* 2009, **34** : 641-648

McCAULEY JL, DANIELSON CK, AMSTADTER AB, RUGGIERO KJ, RESNICK HS, et coll. The role of traumatic event history in non-medical use of prescription drugs among a nationally representative sample of US adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2010, **51** : 84-93

MICHEL L, LANG JP. Benzodiazepines and forensic aspects. *L'Encephale* 2003, **29** : 479-485

NOVAK SP, HERMAN-STAHL M, FLANNERY B, ZIMMERMAN M. Physical pain, common psychiatric and substance use disorders, and the no-medical use of prescription analgesics in the United States. *Drug Alcohol Depend* 2009, **100** : 63-70

PARR JM, KAVANAGH DJ, CAHILL L, MITCHELL G, McD YOUNG R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2009, **104** : 13-24

PELISSOLO A, MANIERE F, BOUTGES B, ALLOUCHE M, RICHARD-BERTHE C, CORRUBLE E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. *L'Encephale* 2007, **33** : 32-38

PHILLIPS P, JOHNSON S. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001, **36** : 269-276

POTVIN S, STIP E, ROY JY. Schizophrénie et toxicomanie: une relecture du concept d'automédication. *L'Encéphale* 2003, **29** : 193-203

ROSS J, DARKE S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction* 2000, **65** : 1785-1793

ROUX P, VILLES V, BLANCHE J, BRY D, SPIRE B, FERONI I, et coll. Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend* 2008, **97** : 105-113

SANSONE RA, WIEDERMAN MW. The abuse of prescription medications: borderline personality patients in psychiatric versus non psychiatric settings. *Int J Psychiatry Med* 2009, **39** : 147-154

SATRE DD STERLING SA, MACKIN RS, WEISNER C. Patterns of alcohol and drug use among depressed older adults seeking outpatient psychiatric services. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011, **19** : 695-703

TETER CJ, FALONE AE, CRANFORD JA, BOYD CJ, McCABE SE. Nonmedical use of prescription stimulants and depressed mood among college students: frequency and route of administration. *J Subst Abuse Treat* 2010, **38** : 292-298

THIRION X, LAPIERRE V, MICALLEFF J, RONFLE E, MASUT A, et coll. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend* 2002, **65** : 197-204

TOMINAGA M, KAWAKAMI N, ONO Y, NAKANE Y, NAKAMURA Y, et coll. Prevalence and correlates of illicit and non-medical use of psychotropic drugs in Japan: findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2004. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009, **44** : 777-783

VOSHAAR RC, GORGELS WJ, MOL AJ, VAN BALKOM AJ, MULDER J, et coll. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry* 2006, **51** : 445-452

VOYER P, PREVILLE M, ROUSSEL ME, BERBICHE D, BELAND SG. Factors associated with benzodiazepines dependence among community-dwelling seniors. *J Comm Health Nurs* 2009, **26** : 101-113

WASAN AD, BUTLER SF, BUDMAN SH, BENOIT C, FERNANDEZ K, JAMISON RN. Psychiatric history and psychologic adjustment as risk factors for aberrant drug-related behaviour among patients with chronic pain. *Clin J Pain* 2007, **23** : 307-315

WEDEKIND D, JACOBS S, KARG I, LUEDECKE C, SCHNEIDER U, et coll. Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with L- and D,L-methadone. *World J Biol Psychiatry* 2010, **11** : 390-399

WEIZMAN T, GELKOPF M, MELAMED Y, ADELSON M, BLEICH A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of

two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust NZJ Psychiatry* 2003, **37** : 458-463

WEYANDT LL, JANUSIS G, WILSON KG, VERDI G, PAQUIN G, et coll. Nonmedical prescription stimulant use among a sample of college students. Relationship with psychological variables. *J Attention Dis* 2009, **13** : 284-296

WILSEY BL, FISHMAN SM, TSODIKOV A, OGDEN C, SYMRENG I, ERNST A. Psychological comorbidities predicting prescription opioid abuse among patients in chronic pain presenting to the emergency department. *Pain Med* 2008, **9** : 1107-1117

ZEMISHLANY Z, AIZENBERG D, WEINER Z, WEIZMAN A. Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996, **11** : 199-202

9
Pharmacodépendances et mésusages : relations avec le suicide

Devant l'accroissement des mésusages de médicaments psychotropes, plusieurs études se sont intéressées à leurs conséquences en termes de morbi-mortalité, y compris la détresse psychiatrique (Manchikanti et coll., 2010 ; Schepis et Hakes, 2011), mais peu se sont penchées sur le risque suicidaire. La plupart des articles traitent des substances psychoactives dans leur ensemble et ne distinguent pas les médicaments des substances dites « illicites ». De plus, peu d'études permettent de différencier usage, mésusage, abus, dépendance et intoxication volontaire dans un but suicidaire. Ainsi, les données qui suivent, s'appuient souvent sur les études dont la méthodologie permettait d'estimer la prévalence des abus et dépendances aux médicaments psychotropes chez les patients ayant fait une tentative de suicide et les victimes de suicide.

Études menées chez les usagers de médicaments psychotropes

Dans une étude suédoise (Comté de Stockholm) qui a suivi 80 970 sujets hospitalisés pour un trouble psychiatrique entre 1973 et 1986, la dépendance aux médicaments psychotropes multipliait par un facteur supérieur à deux le risque de mort par suicide. Cette augmentation de risque était indépendante des caractéristiques sociodémographiques et d'autres troubles psychiatriques (Allgulander et coll., 1992) (tableau 9.I). Dans une étude allemande qui a inclus entre 1974 et 1989 tous les sujets abuseurs ou dépendants de médicaments psychotropes ayant eu un contact avec les services de psychiatrie ou de neurologie de Göttingen (n=1 414), le SMR (ratio de mortalité standardisé, calculé par rapport à la mortalité attendue dans la population générale allemande de mêmes âge et sexe à la même époque) était de 2,13 pour les patients mésusant uniquement les médicaments, de 3,43 pour ceux qui présentaient aussi un trouble lié à l'usage d'alcool et de 20,69 pour ceux qui utilisaient également des substances illicites (Poser et coll., 1992). Cette surmortalité était plus prononcée dans les cas de dépendance que d'abus. Les abus et

dépendances uniquement aux médicaments psychotropes étaient associés à la perte de 8,8 ans de vie, ainsi qu'au suicide (27,3 % des décès).

Une étude américaine s'est intéressée au mésusage d'inhalateurs indiqués dans l'asthme chez 723 adolescents considérés comme présentant un trouble de la personnalité antisociale et incarcérés à la *Missouri Division of Youth Services* (Perron et Howard, 2008). Si environ un quart de ces sujets étaient asthmatiques (n=193, 26 %), plus de la moitié (n=373, 51 %) avait utilisé un inhalateur dont 88 (soit 12 % de la population étudiée) pour obtenir un « *high* ». Ces sujets constituaient un groupe particulier caractérisé par un âge plus précoce de début des conduites antisociales, une plus haute intensité du désarroi psychiatrique, une plus grande intensité des idéations suicidaires, un plus haut niveau d'impulsivité, un usage problématique plus fréquent de substances et de solvants. Cette étude ne permet cependant pas de caractériser l'association entre mésusage d'inhalateurs indiqués dans l'asthme et les idéations suicidaires.

L'étude « Subazur » menée dans les Bouches-du-Rhône et le Vaucluse entre octobre et décembre 2004, a sélectionné 32 prescripteurs de buprénorphine à l'aide des bases de données de la Sécurité Sociale (Roux et coll., 2008). Cette étude a inclus 111 patients qui recevaient de la buprénorphine depuis au moins trois mois et qui étaient considérés comme stabilisés par leur médecin. Les caractéristiques de cette population étaient un âge médian de 38 ans (intervalle inter-quartile, IIQ : 34-42), 32 % de femmes, et une dose médiane de 6 mg (IIQ 2-12). Parmi eux, 36 sujets utilisaient la buprénorphine par voie intraveineuse. Il existait une association forte entre la voie intraveineuse et les idéations ou les actes suicidaires avec un risque multiplié par près de trois (OR=2,7 ; IC 95 % [1,1-7,0]).

Chez des patients traités pour un trouble lié à l'usage de substances psychoactives, l'usage de médicaments sédatifs ou de benzodiazépines est associé à un plus grand risque de tentative de suicide (Rossow et Lauritzen, 1999 ; Darke et Kaye, 2004 ; Wines et coll., 2004 ; Maloney et coll., 2007). Cette association n'a pas été étudiée dans la population générale utilisatrice de médicaments benzodiazépiniques. Une revue de la littérature a comparé les substances utilisées par des sujets dépendants aux substances psychoactives dites illicites dans les surdoses considérées comme accidentelles et les tentatives de suicide (Bohnert et coll., 2010). Les tentatives de suicide sont associées à l'usage d'alcool, de cocaïne, de méthadone et de dextropropoxyphène, un analgésique opioïde. Les surdoses accidentelles sont associées à l'usage d'héroïne, de codéine, de médicaments sédatifs, d'autres substances illicites, de polytoxicomanie. Les surdoses non fatales sont associées à la polytoxicomanie, l'usage quotidien d'opiacés, la voie intraveineuse, la dépendance aux médicaments sédatifs. Les sujets qui avaient à la fois des antécédents de surdose et de gestes suicidaires présentaient un usage de substances plus problématique, notamment compliqué d'un usage quotidien de tranquillisant, de dépendance aux sédatifs et aux psychostimulants.

Il existe très peu d'études évaluant le risque de conduites suicidaires dans le mésusage de médicaments psychotropes. Les quelques études disponibles identifient pourtant une augmentation importante de ce risque, y compris chez des sujets dépendants à d'autres substances psychoactives (tableau 9.I).

Tableau 9.I : Augmentation de risque de conduites suicidaires chez les sujets mésusant des médicaments psychotropes

Références	Population étudiée	Caractérisation du mésusage/ dépendance	Augmentation de risque identifiée
Allgulander et coll., 1992 Suède	80 970 sujets hospitalisés pour un trouble psychiatrique	Dépendance aux médicaments psychotropes	Augmentation du risque de suicide : RR=2,38 ; IC 95 % [1,61-3,51]
Poser et coll., 1992 Allemagne	1 414 sujets abuseurs ou dépendants de médicaments psychotropes ayant eu un contact avec la psychiatrie ou la neurologie	Abus et dépendance uniquement aux médicaments psychotropes	Augmentation du risque de décès prématuré : SMR=2,13 Augmentation du risque de suicide qui représente 27,3 % des décès
Roux et coll., 2008 France	111 patients traités par buprénorphine depuis au moins trois mois et considérés comme stabilisés	Voie intraveineuse	Augmentation des idées et actes suicidaires : OR=2,7 ; IC 95 % [1,1-7,0]

Études menées chez les victimes de suicide

Peu d'études ont été menées chez les victimes de suicide et la plupart sont anglo-saxonnes. Aucune étude n'a eu un accès direct au mode d'usage des médicaments psychotropes impliqués dans les décès. Leur méthodologie permet d'estimer la probabilité de mésusage de ces produits.

Une première étude américaine a obtenu des analyses toxicologiques pour 333 suicides sur les 346 survenus dans la province de Mobile (Alabama, États-Unis) entre octobre 1990 et septembre 1998 (Dhossche et coll., 2001) (tableau 9.II). Les substances recherchées étaient catégorisées en trois groupes : les médicaments susceptibles d'abus, les autres médicaments psychotropes, et un groupe comprenant l'alcool, la cocaïne et le cannabis. Des substances psychoactives ont été identifiées pour 227 suicides (68 %), avec une augmentation des benzodiazépines sur les quatre dernières années. Selon les trois catégories de substances recherchées, les populations présentaient des caractéristiques différentes. Dans le groupe « alcool, cocaïne, cannabis » (n=137), les sujets étaient plus jeunes (moyenne=39 ans, écart-type=14), et plus souvent des hommes que des femmes. Le groupe « psychotropes sans risque d'abus » (n=75) était davantage représenté chez les femmes que chez les hommes. La moyenne d'âge de ces sujets était plus élevée (47 ans, écart-type=17). Près de la moitié de ces sujets (44 %) n'avait consommé aucune substance à risque d'abus. Alcool, cocaïne ou cannabis étaient retrouvés chez

18 % des sujets de ce groupe et les médicaments psychotropes à risque d'abus chez 39 %. Le groupe « médicaments psychotropes à risque d'abus » (n=87) paraissait constituer un groupe intermédiaire entre ces deux groupes, avec une population également plus âgée (moyenne=49 ans, écart-type=19) et plus féminine, mais avec une fréquence élevée d'alcool, cocaïne ou cannabis (34 %). Seulement un tiers d'entre eux (33 %) utilisaient également des psychotropes sans risque d'abus. Il semble donc que certaines victimes de suicide chez lesquelles un médicament psychotrope à risque d'abus a été identifié mésusaient de cette substance.

Devant l'augmentation des morts par surdose impliquant la méthadone, une étude a analysé les 76 décès liés à la méthadone survenus dans le Vermont entre 2001 et 2006 (Madden et Shapiro, 2011). Seulement 3 cas (4 %) parmi ces décès correspondaient à un suicide. La méthadone était obtenue de manière illégale dans 51 des cas (67 %). Les sujets les plus à risque de surdose étaient ceux traités par méthadone pour une douleur chronique et ceux qui la mésusaient. Seulement 3 % des décès étaient survenus chez des patients recevant un traitement de substitution par méthadone. Ainsi, le mésusage de méthadone apparaît associé à un risque accru de surdose létale de méthadone mais celle-ci est plus souvent accidentelle qu'intentionnelle.

Une autre étude américaine menée dans le Kentucky entre 2000 et 2004 s'est intéressée aux 176 décès avec présence de méthadone (Shields et coll., 2007). La moyenne d'âge de ces sujets était de 38 ans (étendue 17-60). Le nombre de cas par an a été multiplié par dix au cours de l'étude (six en 2000 et 68 en 2003). La méthadone a été la seule substance identifiée chez seulement 11 sujets (6,25 %). En particulier, étaient retrouvés de l'alcool (13,6 %), d'autres opiacés (27,8 %), du cannabis (28,4 %), de la cocaïne (21,9 %) et des benzodiazépines (32,4 %), tous susceptibles de mésusage. Des antidépresseurs étaient également présents chez 39,8 % de ces sujets. Les auteurs soulignent que l'interprétation du rôle de la méthadone dans ces décès est problématique. Dans nombre de cas, d'autres substances sont impliquées, telles que les opiacés ou d'autres dépresseurs centraux. De plus, la tolérance individuelle à la méthadone est très variable, en fonction de l'utilisation antérieure (période d'interruption en particulier) et de la prédisposition génétique. La source et la cause de l'utilisation de la méthadone ont été retrouvées pour 95 sujets. Un tiers des sujets utilisaient la méthadone comme antalgique, neuf comme traitement de substitution. Pour 19 sujets (20 %), la méthadone provenait du marché noir ou de l'entourage, avec une certaine probabilité de mésusage. Une intention suicidaire existait chez six sujets. Le rôle de la méthadone et de son mode d'usage est ainsi difficile à déterminer à la fois pour les surdoses accidentelles et intentionnelles.

Enfin, une dernière étude, conduite en Angleterre et au Pays de Galle entre 1996 et 2002, s'est intéressée aux morts par intoxication aux analgésiques et antitussifs opioïdes (hors héroïne/morphine, méthadone et buprénorphine)

au travers des dossiers de médecine légale (n=2 024) : 83 % étaient accidentelles, 13 % intentionnelles et 4 % indéterminées (Schifano et coll., 2006). Comparés aux sujets non dépendants de ces substances, les morts chez les sujets dépendants étaient plus susceptibles d'inclure plusieurs médicaments (97,8 % *versus* 88,7 %), de la codéine (48 % *versus* 11,3 %) ou de la dihydrocodéine (34,1 % *versus* 22,1 %), des psychostimulants illicites (17,9 % *versus* 0), du cannabis (10,1 % *versus* 0) ou des médicaments anxiolytiques ou hypnotiques (44 % *versus* 17,8 %) et elles comprenaient moins souvent du dextropropoxyphène[128] (18,1 % *versus* 65,2 %). En revanche, par comparaison aux sujets dépendants de ces produits morts d'une surdose accidentelle, les sujets dépendants victimes de suicide étaient moins susceptibles de présenter plusieurs médicaments (84,6 % *versus* 95,5 %), de la codéine (29,9 % *versus* 51,6 %), des substances illicites (41,9 % *versus* 80 %) ou des médicaments anxiolytiques ou hypnotiques (32,5 % *versus* 46 %) et ils comprenaient plus souvent du dextropropoxyphène (35,9 % *versus* 14,7 %). La majorité des sujets dépendants étaient jeunes (85,4 % avaient moins de 45 ans), de sexe masculin (81,8 %) et morts d'une surdose accidentelle (83,1 %).

Toutes ces études suggèrent donc une association entre mésusage de médicaments psychotropes et mortalité par surdose, mais celle-ci semble plus souvent accidentelle qu'intentionnelle (tableau 9.II).

Tableau 9.II : Mésusage de médicaments psychotropes chez les victimes de suicide ou d'overdoses

Références	Population étudiée	Nombre de sujets	Moyen utilisé pour tenter de différencier usage et mésusage
Schifano et coll., 2006	Morts par intoxication aux analgésiques ou antitussifs opioïdes	2 024	Comparaison des substances utilisées dans les morts accidentelles et intentionnelles : suicides impliquent moins de médicaments multiples, moins de codéine, moins d'anxiolytiques/hypnotiques, plus de dextropropoxyphène Sujets dépendants de ces substances : 16,9 % de suicide
Shields et coll., 2007	Décès dans lesquels la méthadone a été identifiée	176 dont 6 suicides	Autres substances associées susceptibles de mésusage : alcool (13,6 %), opiacés (27,8 %), cannabis (28,4 %), cocaïne (21,9 %) et benzodiazépines (32,4 %) Origine de la méthadone : 20% d'obtention illégale
Dhossche et coll., 2001	Suicides avec analyses toxicologiques	333	Définition d'une catégorie « médicaments psychotropes à risque d'abus » (n=87) Fréquence d'alcool, de cocaïne ou de cannabis retrouvée dans cette catégorie : 34 %
Madden et Shapiro, 2011	Morts pour lesquelles la méthadone a été identifiée	76 dont 4 % de suicide	Obtention illégale de la méthadone : 67 %

128. Médicament psychotrope retiré des ventes pour son risque de mésusage

Études menées chez les suicidants

L'*Oxford Monitoring System for Attempted Suicide* a permis d'inclure, entre 1993 et 2006, tous les sujets admis à l'hôpital général d'Oxford pour tentative de suicide qui présentaient également un problème de consommation de substances et qui ont passé un entretien d'évaluation psychosociale (Haw et Hawton, 2011) (tableau 9.III) : 11 426 patients de 15 ans et plus. Les données sur l'usage problématique de substances, défini comme un usage causant du désarroi et/ou contribuant à la tentative de suicide, étaient disponibles pour 9 248 sujets. L'usage problématique concernait 8,7 % des sujets (805), 13,5 % des hommes et 5,3 % des femmes. Les données sur le mésusage étaient disponibles pour 8 690 sujets. Le mésusage concernait 1 434 sujets (16,5 %), 24,7 % des hommes et 19,9 % des femmes. Pour 136 sujets (1,6 %), la substance était une benzodiazépine et pour 14 (0,2 %) un barbiturique.

Une autre étude menée dans six hôpitaux de Glasgow et Dundee, en Écosse, dans le but d'identifier le rôle de la méthadone dans les surdoses non fatales a inclus 33 sujets entre mai 1997 et juin 1998 (Neale, 2000). Leur âge moyen était de 26 ans (étendue 18-36) et ils comprenaient 21 hommes (64 %). Un traitement par méthadone était prescrit à 21 sujets, cinq en avaient reçu dans le passé (dose moyenne=65 mg, étendue=30-110), et 16 en avaient ingéré au cours de la surdose (dose moyenne=110 mg, étendue=35-1 000), toujours associée à d'autres substances. Les auteurs ont distingué quatre sous-groupes. Le premier groupe comprend 13 sujets qui avaient associé leur traitement par méthadone à d'autres substances (non précisées) (dose moyenne=72 mg ; étendue=45-110) : neuf surdoses intentionnelles et quatre accidentelles. Dans le deuxième groupe, trois sujets avaient ingéré la méthadone d'un autre et d'autres substances : une surdose intentionnelle et deux accidentelles. Huit sujets n'avaient pas pris leur méthadone prescrite ce jour-là mais des substances illicites (dose moyenne prescrite de méthadone=52 mg ; étendue= 30-65) : deux surdoses intentionnelles et six accidentelles. Dans le dernier groupe, neuf sujets n'avaient pas ingéré de méthadone mais souhaitaient recevoir un traitement par méthadone : deux surdoses intentionnelles et sept accidentelles. Ainsi, pour les auteurs, le mésusage de méthadone est un facteur de risque important de conduites suicidaires. La limite majeure de cette étude est son caractère uniquement descriptif.

Une étude prospective a inclus toutes les intoxications survenues à Oslo (Norvège) entre avril 2003 et mars 2004 (Hovda et coll., 2008) : 3 025 intoxications, 947 hospitalisations chez 780 sujets. L'âge médian des sujets est de 36 ans (étendue 6-89). Un peu plus de la moitié était des femmes (54 %). Les substances utilisées étaient les benzodiazépines (18 %), l'alcool (17 %), le paracétamol (12 %), les opioïdes (7 %) et le GHB (gamma-hydroxybutyrate) (7 %). Les hommes utilisaient plus souvent l'alcool et les substances illicites, les femmes plus souvent les médicaments psychotropes (benzodiazépines ; neuroleptiques ; zopiclone ; antiépileptiques). Pour 29 % des hospitalisations,

il existait une intention suicidaire (31 % des femmes et 25 % des hommes). Les benzodiazépines étaient incriminées dans 41 % des tentatives de suicide, l'alcool dans 11 %, les neuroleptiques dans 50 %, les antidépresseurs tricycliques dans 50 %, les antidépresseurs sérotoninergiques dans 47 % et les autres antidépresseurs dans 42 %. Cette étude ne permet cependant pas de distinguer les médicaments psychotropes faisant l'objet d'un mésusage.

Le système DAWN (*Drug Abuse Warning Network*) est un système de surveillance de santé publique qui enregistre toutes les consultations dans les services d'urgences américains et tous les décès impliquant des substances, afin d'évaluer l'impact de l'usage, du mésusage et de l'abus de substances[129]. Ce système est sous la responsabilité de la *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA). Un rapport s'est intéressé aux intoxications médicamenteuses volontaires à but suicidaire chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (SAMHSA/OAS, 2010a). En 2008, 263 871 consultations aux urgences ont impliqué des substances chez les adolescents, dont 23 124 (8,8 %) correspondaient à une tentative de suicide. Parmi les substances impliquées dans les tentatives de suicide, on retrouve les anxiolytiques (26,2 %) dont la moitié était des benzodiazépines (12,6 %), les antalgiques opioïdes (5,1 %) et les psychostimulants (1,5 %). Dans la même année, 3 224 014 consultations aux urgences étaient liées aux médicaments chez les sujets de 25 ans et plus, dont 138 108 (4,3 %) étaient des tentatives de suicide (SAMHSA/OAS, 2010b). Un tiers de ces intoxications volontaires impliquaient également l'alcool (32,8 %), la cocaïne (12,3 %) et le cannabis (7,2 %). On retrouve parmi les psychotropes incriminés les anxiolytiques (45,3 %) avec une majorité de benzodiazépines (33,6 %) et les antalgiques opioïdes (14,4 %). Dans un autre rapport (SAMHSA/OAS, 2004a), les consultations aux urgences dans lesquelles sont impliquées des benzodiazépines, entre 1995 et 2002, ont été étudiées. En 2002, 100 000 consultations aux urgences ont impliqué des benzodiazépines. Elles représentaient le type de médicament le plus fréquemment identifié avec une augmentation de 41 % entre 1995 et 2002 (contre 31 % d'augmentation pour les visites impliquant une substance). Plus des trois-quarts (78 %) des consultations impliquaient au moins deux substances. Les benzodiazépines étaient le plus souvent associées à l'alcool (33,1 %), des substances illicites (cannabis 14,8 %, cocaïne 13,9 %, héroïne 4 %, amphétamine 3,1 %) et des antalgiques opiacés (10,5 %). Les causes sous-tendant ces intoxications ne sont pas mentionnées. Un autre rapport (SAMHSA/OAS, 2004b) s'est intéressé aux consultations impliquant les antalgiques opiacés sur la même période. En 2002, 16 % des consultations aux urgences impliquant des substances étaient liées à ces antalgiques (n=108 320), avec une augmentation de 20 % entre 2001 et 2002 et de 153 % entre 1995 et 2002. Près des trois-quarts de ces consultations impliquaient au moins deux substances. Les antalgiques les plus représentés étaient

129. http://dawninfo.samhsa.gov

l'hydrocodone et l'oxycodone. Entre 1995 et 2002, des augmentations étaient observées pour l'oxycodone (512 %), la méthadone (176 %), l'hydrocodone (159 %), la morphine (116 %). La dépendance était le motif le plus fréquemment invoqué (47 %), suivie par les tentatives de suicide (22 %). Ces données, proposées par le système DAWN, en particulier les données sur les associations utilisées, permettent d'estimer l'association entre mésusage et intoxication (SAMHSA/OAS, 2010c). Il reste difficile d'évaluer l'association entre le mésusage de ces substances et le risque de gestes suicidaires.

Enfin, une étude française a été menée au CHU de Bordeaux entre juillet 2001 et décembre 2002, chez les sujets admis pour une intoxication médicamenteuse volontaire (Tournier et coll., 2009a et b). Parmi les 1 974 sujets inclus (2 391 hospitalisations), la plupart (88,4 %) avait ingéré un médicament psychotrope : benzodiazépines (71,6 %), antidépresseurs (24,3 %), antipsychotiques (13,5 %) et thymorégulateurs (5,1 %). La plupart de ces médicaments psychotropes augmentait le risque d'intoxication grave, définie par la survenue d'au moins un critère de gravité (hospitalisation en service d'urgences-réanimation de plus de 48 heures, intubation/ventilation, massage cardiaque externe, administration de substances vasopressives, dialyse et décès) : tricycliques (OR=5,7 ; IC 95 % [3,3-9,8]), lithium (OR=4,3 ; IC 95 % [1,6-11,6]), carbamate (OR=2,7 ; IC 95 % [1,8-4,0]), anticonvulsivants (OR=2,4 ; IC 95 % [1,4-4,3]), antipsychotique de première génération (OR=2,4 ; IC 95 % [1,7-3,5]) et inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (OR=1,6 ; IC 95 % [1,1-2,3]). Plus d'un tiers des sujets (34,5 %) avaient utilisé des médicaments qui ne leur étaient pas prescrits. Par rapport aux sujets ayant ingéré leur propre traitement, ils avaient moins d'antécédents psychiatriques (hospitalisations, suivi ambulatoire ou tentative de suicide) et avaient ingéré moins fréquemment que les autres des antidépresseurs (OR=0,23 ; IC 95 % [0,16-0,33]), des antipsychotiques (OR=0,34 ; IC 95 % [0,21-0,59]) et des thymorégulateurs (OR=0,24 ; IC 95 % [0,09-0,63]). La fréquence d'utilisation des benzodiazépines était très forte dans les deux groupes. Il est impossible de différencier, chez les sujets qui ont utilisé des benzodiazépines qui ne leur étaient pas prescrites, ceux qui avaient reçu une prescription antérieurement, ceux qui se sont procuré ce traitement auprès d'un proche et ceux qui l'ont acheté au marché noir. Il est également difficile de distinguer un usage thérapeutique, d'un abus, d'une dépendance ou d'une intoxication en vue du suicide.

Tableau 9.III : Mésusage de médicaments psychotropes chez les sujets ayant fait une tentative de suicide

Références	Population étudiée	Nombre de sujets	Moyen utilisé pour tenter de différencier usage et mésusage
Neale, 2000	Overdoses non fatales impliquant la méthadone	33	Association d'autres substances Origine de la méthadone : 3 sujets avaient consommé la méthadone d'un autre
Hovda et coll., 2008	Toutes les intoxications survenues à Oslo	3 025	Association d'autres substances susceptibles d'abus : les hommes utilisaient plus souvent l'alcool et les substances illicites, les femmes plus souvent les médicaments psychotropes
Tournier et coll., 2009a et b	Toutes les intoxications médicamenteuses volontaires	1 974	Origine des médicaments : 34,5 % avaient utilisé des psychotropes qui ne leur étaient pas prescrits
Système DAWN, 2004-2010	Tous les actes dans les services d'urgences impliquant une substance aux États-Unis		Association d'autres substances susceptibles d'abus : les benzodiazépines étaient le plus souvent associées à l'alcool (33,1 %), des substances illicites (cannabis 14,8 %, cocaïne 13,9 %, héroïne 4 %, amphétamine 3,1 %) et des antalgiques opiacés (10,5 %) Motif de la consultation impliquant les antalgiques opiacés : 47 % de dépendance
Haw et Hawton, 2011	Tous les sujets hospitalisés pour tentative de suicide et qui ont un problème de consommation de substances	11 426	Définition d'un usage problématique : 8,7 % Mésusage (non défini) : 16,5 % avec mésusage de benzodiazépine (1,6 %) et de barbituriques (0,2 %)

En conclusion, il semble exister une association entre mésusage de médicaments psychotropes et conduites suicidaires. Néanmoins, peu d'études se sont consacrées à ce sujet et leur méthodologie variable ne permet pas de caractériser cette association. Les différentes substances sont souvent confondues en un unique groupe et l'usage est rarement distingué du mésusage, lui-même exceptionnellement défini. Il s'agirait d'avérer cette association, de préciser les médicaments et les modes d'usage en cause, ainsi que les conduites dont le risque est augmenté.

BIBLIOGRAPHIE

ALLGULANDER C, ALLEBECK P, PRZYBECK TR, RICE JP. Risk of suicide by psychiatric diagnosis in Stockholm County. A longitudinal study of 80,970 psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992, **241** : 323-326

BOHNERT AS, ROEDER K, ILGEN MA. Unintentional overdose and suicide among substance users: a review of overlap and risk factors. *Drug Alcohol Depend* 2010, **110** : 183-192

DARKE S, KAYE S. Attempted suicide among injecting and noninjecting cocaine users in Sydney, Australia. *J Urban Health* 2004, **81** : 505-515

DHOSSCHE DM, RICH CL, GHANI SO, ISACSSON G. Patterns of psychoactive substance detection from routine toxicology of suicides in Mobile, Alabama, between 1990 and 1998. *J Affect Disord* 2001, **64** : 167-174

HAW CM, HAWTON K. Problem drug use, drug misuse and deliberate self-harm: trends and patient characteristics, with a focus on young people, Oxford, 1993-2006. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011, **46** : 85-93

HOVDA KE, BJORNAAS MA, SKOG K, OPDAHL A, DROTTNING P, et coll. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2008, **46** : 35-41

MADDEN ME, SHAPIRO SL. The methadone epidemic: Methadone-related deaths on the rise in Vermont. *Am J Forensic Med Pathol* 2011, **32** : 131-135

MALONEY E, DEGENHARDT L, DARKE S, MATTICK RP, NELSON E. Suicidal behaviour and associated risk factors among opioid-dependent individuals: a case-control study. *Addiction* 2007, **102** : 1933-1941

MANCHIKANTI L, FELLOWS B, AILINANI H, PAMPATI V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician* 2010, **13** : 401-435

NEALE J. Methadone, methadone treatment and non-fatal overdose. *Drug Alcohol Depend* 2000, **58** : 117-124

PERRON BE, HOWARD MO. Endemic asthma inhaler abuse among antisocial adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2008, **96** : 22-29

POSER W, POSER S, EVA-CONDEMARIN P. Mortality in patients with dependence on prescription drugs. *Drug Alcohol Depend* 1992, **30** : 49-57

ROSSOW I, LAURITZEN G. Balancing on the edge of death: suicide attempts and life-threatening overdoses among drug addicts. *Addiction* 1999, **94** : 209-219

ROUX P, VILLES V, BLANCHE J, BRY D, SPIRE B, et coll. Buprenorphine in primary care: risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend* 2008, **97** : 105-113

SAMHSA/OAS (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION / OFFICE OF APPLIED STUDIES). The DAWN Report: Benzodiazepines in Drug Abuse-Related Emergency Department Visits : 1995-2002. April, 2004a

SAMHSA/OAS (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION / OFFICE OF APPLIED STUDIES). The DAWN Report: Narcotic Analgesics, 2002 Update. September, 2004b

SAMHSA/OAS (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION / OFFICE OF APPLIED STUDIES). The DAWN Report: Emergency department visits for drug-related suicide attempts by adolescents: 2008. May, 2010a

SAMHSA/OAS (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION / OFFICE OF APPLIED STUDIES). The DAWN Report: Emergency department visits for drug-related suicide attempts by adults aged 25 or older: 2008. May, 2010b

SAMHSA/OAS (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION / OFFICE OF APPLIED STUDIES). The DAWN Report: Trends in emergency department visits involving nonmedical use of narcotic pain relievers. June, 2010c

SCHEPIS TS, HAKES JK. Nonmedical prescription use increases the risk for the onset and recurrence of psychopathology: Results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction* 2011, Jun 1. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03520.x. [Epub ahead of print]

SCHIFANO F, ZAMPARUTTI G, ZAMBELLO F, OYEFESO A, DELUCA P, et coll. Review of deaths related to analgesic- and cough suppressant-opioids; England and Wales 1996-2002. *Pharmacopsychiatry* 2006, **39** : 185-191

SHIELDS LB, HUNSAKER LII JC, COREY TS, WARD MK, STEWART D. Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *J Forensic Sci* 2007, **52** : 1389-1395

TOURNIER M, GROLLEAU A, COUGNARD A, MOLIMARD M, VERDOUX H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009a, **259** : 86-91

TOURNIER M, GROLLEAU A, COUGNARD A, VERDOUX H, MOLIMARD M. The prognostic impact of psychotropic drugs in intentional drug overdose. *Pharmacopsychiatry* 2009b, **42** : 51-56

WINES JD, JR., SAITZ R, HORTON NJ, LLOYD-TRAVAGLINI C, SAMET JH. Suicidal behavior, drug use and depressive symptoms after detoxification: a 2-year prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2004, **76** (Suppl) : S21-S29

10

Conséquences d'une exposition précoce : approche clinico-épidémiologique

L'exposition précoce aux médicaments psychotropes concerne le fœtus, l'enfant et l'adolescent. Dans les différentes études disponibles, il est difficile de distinguer usage et mésusage de médicaments psychotropes. Cette analyse a par conséquent pour objectifs d'évaluer la prévalence et l'impact d'une exposition précoce, quel que soit le mode d'usage, en se focalisant sur les principaux médicaments psychotropes à risque de mésusage : benzodiazépines, carbamates, barbituriques, opiacés et psychostimulants.

Il est utile de préciser que, même si une exposition précoce n'entre pas toujours dans le cadre des indications officielles des médicaments concernés ou se révèle insuffisamment évaluée, elle est souvent indispensable au soulagement des souffrances et des dysfonctionnements. Les pathologies traitées chez la femme enceinte ou chez l'enfant ont elles-mêmes des conséquences importantes sur le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'enfant. L'impact attendu et souvent obtenu est avant tout positif.

Exposition *in utero* aux médicaments psychotropes à risque de mésusage, d'abus et de dépendance

La prévalence de l'exposition aux médicaments psychotropes pendant la grossesse est peu évaluée en France, malgré la fréquence de la psychopathologie dans cette période de la vie, d'une part, et la consommation élevée de médicaments psychotropes en France, d'autre part. Ainsi, on retrouve un épisode dépressif caractérisé chez 12 % des femmes enceintes (Le Strat et coll., 2011), un trouble panique chez 2,5 % d'entre elles (Guler et coll., 2008), la survenue ou une aggravation de troubles obsessionnels compulsifs (Forray et coll., 2010). Les médicaments psychotropes seraient relativement fréquemment prescrits pendant la grossesse, en particulier les benzodiazépines afin de gérer l'anxiété, l'épilepsie, la pré-éclampsie ou l'éclampsie (Marinucci et coll., 2011).

Prévalence de l'exposition chez le fœtus

Études menées en France

Deux études épidémiologiques étendues ont porté sur l'exposition aux médicaments *in utero*. Elles ont été menées en Haute-Garonne, à partir des données de la Caisse primaire d'assurance maladie (médicaments remboursés) (tableau 10.I).

Le projet Efemeris[130] (Évaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques) a pour objectif de créer une base de données française sur les médicaments délivrés pendant la grossesse et le devenir de ces grossesses. Il a inclus 40 355 couples mère-enfant et relie des données de la Caisse primaire d'assurance maladie (médicaments remboursés), de la Protection maternelle et infantile (certificats médicaux obligatoires de l'enfant à huit jours, neuf mois et deux ans) et du Centre de diagnostic anténatal (interruptions médicales de grossesse ou IMG). Une première analyse a concerné 10 174 couples mère-enfant, ce qui représentait 86 % des naissances en Haute-Garonne entre juillet 2004 et juin 2005 (Lacroix et coll., 2009). Des anomalies étaient identifiées dans 2,2 % des cas : 15 décès dans les 15 premiers jours de vie, 200 malformations et 30 IMG. La plupart des femmes inclues (93 %) avaient reçu un traitement pendant la grossesse, en excluant les supplémentations en fer et en vitamines. Un traitement psychotrope avait été délivré à 6 % d'entre elles : antipsychotique (1 %), antidépresseur (2 %), benzodiazépine (3 %) et autres anxiolytiques (1 %). Les auteurs soulignent que les benzodiazépines les plus fréquemment prescrites sont des molécules à demi-vie longue (bromazépam, diazépam et prazépam), ce qui accroît le risque d'hypotonie néonatale (Swortfiguer et coll., 2005). Il est à noter que l'étude de Lacroix et coll. (2009) ne dispose pas des données des hospitalisations, des médicaments non remboursés, ni d'informations sur les fausses-couches spontanées.

La même équipe avait mené une étude chez 1 000 femmes ayant accouché en mai, juin, novembre et décembre 1996 (Lacroix et coll., 2000). Elle a montré que 99 % d'entre elles avaient pris au moins un médicament au cours de leur grossesse, et 25 % un médicament de la classe système nerveux (classification ATC[131]). Ces femmes avaient pris en moyenne 13,6 médicaments différents durant la grossesse (ET=5,8). L'exposition précoce aux médicaments a également été abordée dans cette étude en fonction du risque présenté par les médicaments pour le fœtus, en se fondant sur la classification du risque tératogène élaborée par la *Food and Drug Administration* américaine (*FDA Pregnancy Risk Category*). S'agissant des médicaments jugés à risque, classés

130. http://www.efemeris.fr

131. Classification ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

D[132] , sept femmes ont pris un barbiturique (phénobarbital), 51 des benzodiazépines et trois de la buprénorphine haut dosage, soit au total six femmes enceintes sur cent.

Tableau 10.I : Prévalence de l'exposition aux médicaments psychotropes pendant la grossesse

Pays	Date	Population	n	Exposition aux médicaments psychotropes pendant la grossesse	Références
Haute-Garonne (France)	1996	Assurance maladie	1 000	0,7 % barbituriques 5 % benzodiazépines 0,3 % buprénorphine haut dosage	Lacroix et coll., 2000
Haute-Garonne (France)	2004-2005	Assurance maladie	10 174	6 % psychotropes : 1 % antipsychotiques 2 % antidépresseurs 3 % benzodiazépines 1 % autres anxiolytiques	Lacroix et coll., 2009
Bristol (Royaume-Uni)	1991-1992	Cohorte	11 545	⩾0,8 % psycholeptiques ⩾0,3 % psychoanaleptiques	Headley et coll., 2004
États-Unis d'Amérique	Depuis 1996	Centres de consultation prénatale	2 793	10,7 % de psychotropes 3,4 % de benzodiazépine	Calderon-Margalit et coll., 2009
Finlande	1999	Assurance maladie	43 470	1,4 % antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques	Malm et coll., 2003
Allemagne	2000-2001	Assurance maladie	41 293	0,1 % benzodiazépines, 0,03 % barbituriques et 0,09 % opioïdes au 3e trimestre	Egen-Lappe et Hasford, 2004
Emilia-Romagna (Italie)	2004	Bases de données régionales	33 343	2,1 % pour la classe ATC système nerveux	Gagne et coll., 2008
Norvège	Depuis 2004	*Norwegian Prescription database*	106 329	1er / 2e / 3e trimestres Sédatifs : 1 % / 0,5 % / 0,6 % Opioïdes : 1,3 % / 0,9 % / 1 %	Engeland et coll., 2008
Tenerife (Canaries)	2006	Maternités publiques	1 374	2,5 % (en début de grossesse) puis 1,9 %	De Las Cuevas et coll., 2007

132. Classification du risque tératogène établie par la *Food and Drug Administration* américaine (*FDA Pregnancy Risk Category*). A : Des études comparatives chez la femme ne montrent aucun risque fœtal au 1er trimestre. B : Des études comparatives chez l'animal ne montrent aucun risque fœtal. C : Des études chez l'animal montrent des risques fœtaux mais il n'existe pas d'étude chez la femme. D : Il existe des arguments pour un risque fœtal mais les bénéfices peuvent être acceptables malgré les risques. X : Des études chez l'animal ou la femme montrent des anomalies fœtales et le risque est clairement supérieur aux bénéfices attendus.

Autres études menées sur le territoire européen

Plusieurs pays européens ont mené des études sur l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes chez un nombre élevé de femmes enceintes (tableau 10.I). Les premières études décrites ci-dessous ont été menées sur de larges échantillons sélectionnés sur des bases de données administratives ou médicales. On retrouve également une étude de cohorte (Headley et coll., 2004), une petite étude transversale ayant effectué des analyses toxicologiques (Sanaullah et coll., 2006) et une étude rétrospective (De Las Cuevas et coll., 2007).

L'étude qui a porté sur le plus grand nombre de sujets a été menée en Norvège. Elle a inclus 106 329 grossesses à partir de la base de données des délivrances de médicaments qui couvre l'ensemble de la population depuis 2004 (*Norwegian Prescription database*) et du registre des naissances (*Medical Birth Registry of Norway*) (Engeland et coll., 2008). Les auteurs se sont intéressés à la consommation médicamenteuse des femmes dans les trois mois précédant la grossesse, considérant que la grossesse peut rester longtemps méconnue, puis au cours de la grossesse. Cette étude montre que la fréquence de l'usage des médicaments psychotropes diminue au cours de la grossesse : elle est passée de 7,3 % des femmes avant la grossesse à 2,8 % au troisième trimestre. Le constat est le même pour les sédatifs et les médicaments opioïdes. Pour les anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques, 1,8 % des femmes les utilisaient avant la conception, puis les fréquences étaient respectivement de 1 %, 0,5 % et 0,6 % pour les premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse. Pour les médicaments opioïdes, la fréquence est passée de 2,5 % des femmes avant la conception à 1,3 %, 0,9 % et 1 %, respectivement pour les premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse.

En Finlande, une étude a utilisé les bases de données de l'assurance sociale (KELA) (Malm et coll., 2003). Elle a inclus, à partir du registre des allocations maternité, 43 470 femmes recevant des allocations en 1999. Elle a comparé les médicaments prescrits et remboursés, avant et pendant la grossesse et durant l'allaitement, chez ces femmes et chez des femmes non enceintes appariées sur l'âge et la zone de résidence. Moins de la moitié des femmes enceintes (43,2 %) prenaient au moins un médicament contre 55,2 % des femmes non enceintes (OR=0,7 ; IC 95 % [0,6-0,7]). Elles étaient également moins exposées aux médicaments antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques (1,4 % *versus* 4,1 % ; OR=0,3 ; IC 95 % [0,3-0,4]), aux antidépresseurs (1 % *versus* 4,6 % ; OR=0,2 ; IC 95% [0,2-0,2]) et antihistaminiques (1,3 % *versus* 6,3 % ; OR=0,2 ; IC 95 % [0,2-0,2]). Il existait une forte diminution de l'exposition à ces médicaments au cours du premier trimestre de grossesse (OR=0,8 ; IC 95 % [0,7-0,9] pour les antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques).

Une étude menée aux Pays-Bas, à partir de la base de données de l'assurance maladie, s'est intéressée à la prévalence et au mode d'usage des antidépresseurs avant, pendant et après la grossesse (Ververs et coll., 2006). Elle a inclus

29 005 bébés nés vivant entre janvier 2000 et juillet 2003 et 26 719 femmes âgées de 15 à 50 ans et vivant à la même adresse. L'exposition aux antidépresseurs était de 2,9 % avant la grossesse, 2 % au premier trimestre, et 1,8 % aux deuxième et troisième trimestres. Parmi les femmes qui prenaient un antidépresseur avant la grossesse, un tiers consommait des benzodiazépines avant la grossesse et 3,4 % en prenaient au troisième trimestre. Chez les femmes qui ont interrompu leur traitement antidépresseur pendant la grossesse (n=495), l'usage de benzodiazépines était de 17 % au premier trimestre, 3,2 % au deuxième trimestre et 2,8 % au troisième trimestre. Une autre étude hollandaise a évalué la délivrance de médicaments pendant la grossesse à partir d'*InterAction database*, la base de données des pharmacies publiques (Bakker et coll., 2006). Elle détaille cependant peu les médicaments à risque d'abus, précisant seulement que l'usage d'anxiolytiques est stable.

En Allemagne, une étude a inclus 41 293 femmes à partir des bases de données de l'assurance maladie et inventorié les médicaments remboursés 450 jours avant et 180 jours après les accouchements survenus entre juin 2000 et mai 2001 (Egen-Lappe et Hasford, 2004). La plupart des femmes ont reçu un traitement pendant la grossesse (96,4 %), même en excluant le fer et les vitamines (85,2 %). Il existait peu de variations sur la période d'observation concernant les psycholeptiques (classe ATC N05), avec un taux d'exposition très faible soit 43 femmes exposées aux benzodiazépines au troisième trimestre, 33 aux antidépresseurs, 25 aux antipsychotiques, 12 aux barbituriques et 38 aux médicaments opioïdes.

En Italie, la prévalence de l'usage de médicaments chez les femmes enceintes, suivies en ambulatoire, a été étudiée dans la région Emilia-Romagna à partir de bases de données régionales (Gagne et coll., 2008). Le registre hospitalier a permis d'identifier 33 343 accouchements en 2004 et les remboursements de médicaments dans les 271 jours précédents ont été analysés. Il est retrouvé 70 % d'exposition à un médicament remboursé, 48 % en excluant minéraux et vitamines. Les médicaments de la classe ATC correspondant au système nerveux central sont prescrits à 2,1 % des femmes. Cette classe ne comporte pas uniquement les psychotropes mais également les antalgiques. Le psychotrope le plus prescrit est la paroxétine (n=199 ; 0,3 %), un antidépresseur.

Au Royaume-Uni, une étude a été conduite sur la base de données GPRD (*General Practice Research Database*) constituée par des médecins généralistes, afin de décrire la fréquence, le type et l'impact des médicaments prescrits avant la grossesse (dans les 90 jours précédant) et au premier trimestre des grossesses chez 81 975 femmes, entre 1991 et 1999 (Hardy et coll., 2006). Cette étude a abordé l'exposition précoce aux médicaments psychotropes en fonction du risque représenté par les médicaments pour le fœtus. Elle a utilisé deux classifications du risque tératogène, celle de la *Food and Drug Administration* (FDA) et la Classification *British National Formulary* (BNF). La majorité des femmes (65 %) avait reçu au moins une prescription sur les deux périodes. Des médicaments sédatifs ou hypnotiques avaient été prescrits à 0,6 % des

femmes dans les trois mois précédant leur grossesse et à 0,3 % des femmes au cours du premier trimestre.

Une deuxième étude conduite au Royaume-Uni (ALSPAC, *Avon Longitudinal Study of Parents And Children*) est une cohorte prospective qui a inclus 14 119 grossesses en 1991 et 1992 (Headley et coll., 2004). Quatre autoquestionnaires ont été envoyés pendant la grossesse. Les informations complètes étaient disponibles pour 11 545 grossesses. Elles ont permis d'identifier une fréquence de 92,4 % de prise médicamenteuse avec 83 % de médicaments conventionnels : 5 249 femmes à 18 semaines de grossesse, 3 914 à 32 semaines et 196 tout au long de la grossesse. Des psycholeptiques et des psychoanaleptiques étaient pris respectivement par 70 et 29 femmes à 18 semaines, 90 et 14 femmes à 32 semaines, 21 et 29 femmes tout au long de la grossesse.

Une troisième étude anglaise a utilisé une méthodologie différente et pratiqué des analyses toxicologiques urinaires chez 150 femmes consultant dans une consultation prénatale (Sanaullah et coll., 2006). Seize femmes (10,7 %) avaient utilisé des substances psychoactives ou de l'alcool ; toutes le niaient. Parmi les médicaments psychotropes potentiels, on retrouvait 3,3 % d'amphétamines, 1,3 % d'opiacés, 3,3 % de benzodiazépines ou apparentés.

Une étude menée aux Canaries entre mai et juillet 2006, dans les services publics d'obstétrique de Tenerife, a inclus 1 332 femmes et 1 374 bébés (80 % des naissances) (De Las Cuevas et coll., 2007). Les femmes étaient interrogées après la naissance sur leurs antécédents psychiatriques et leurs traitements. Trente trois femmes (2,5 %) prenaient un traitement psychotrope lorsqu'elles ont appris leur grossesse et huit ont interrompu ce traitement par la suite. Parmi ces 33 femmes, 25 (soit 1,8 % des femmes de l'échantillon global) prenaient une benzodiazépine, avec au premier rang l'alprazolam puis le clorazépam et le diazépam. Aucune complication obstétricale n'a été associée à ces traitements.

Études menées aux États-Unis

La cohorte Omega (Calderon-Margalit et coll., 2009) a suivi 2 793 femmes dans l'État de Washington. Il s'agit d'une étude prospective qui a inclus les femmes enceintes consultant dans deux centres de soins prénataux affiliés au *Swedish Medical Center* (Seattle, WA) ou au *Tacoma General Hospital* (Tacoma, WA) à partir de décembre 1996. Les femmes devaient être majeures, avoir consulté avant 20 semaines de grossesse, ainsi qu'avoir prévu de poursuivre cette grossesse à terme et d'accoucher dans un des deux hôpitaux participant à l'étude. L'usage de médicaments pendant la grossesse était documenté par un entretien médical prénatal dans les 20 premières semaines de grossesse, et par le dossier médical qui fournissait le devenir périnatal. Trois cents femmes (10,7 %) avaient utilisé un médicament psychotrope pendant la grossesse, dont 85 (3,04 %) une benzodiazépine. Les molécules les plus fréquemment identifiées étaient le lorazépam (n=73), l'alprazolam (n=7), le clonazépam (n=4) et le diazépam (n=2).

Les deux études suivantes ont abordé l'exposition précoce aux médicaments en fonction du risque représenté par les médicaments pour le fœtus. Ces études se sont fondées sur la classification du risque tératogène élaborée par la FDA.

Une étude transversale a été menée par le NCHS (*National Center For Health Statistics*) sur deux enquêtes, le NAMCS (*National Ambulatory Medical Care Survey*) et le NHAMCS (*National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*), incluant toutes les consultations ambulatoires de femmes enceintes chez les médecins participants en 1999 et 2000 (Lee et coll., 2006). Parmi les 4 362 femmes incluses, trois prenaient du lithium, une de l'alprazolam, une du lorazépam, trois du midazolam, deux du phénobarbital, une de la méthadone, ces médicaments étant classés D. Une femme recevait un médicament de catégorie X, le triazolam.

Une autre étude a évalué la prévalence de l'usage de médicaments pendant la grossesse sur le *CERT program*, base de données qui comprend huit programmes HMO (*Health Maintenance Organization*), entre 1996 et 2000 (Andrade et coll., 2004). Elle a inclus 152 351 accouchements. La plupart des femmes (82 %) avaient reçu au moins un médicament pendant la grossesse, 64 % en excluant les minéraux et les vitamines. Le psychotrope le plus fréquemment identifié était l'hydroxyzine, un anxiolytique de mécanisme antihistaminique (2,6 %). Parmi les médicaments classés D (3,4 % des grossesses), on retrouvait du secobarbital (0,3 %), du lorazépam (0,2 %), du clonazépam (0,2 %) et, parmi la catégorie X (1,1 %), du témazépam (0,04 %), du flurazépam (0,02 %) et du triazolam (0,008 %). Parmi les 114 165 femmes ayant mené leur grossesse à terme, 6 600 (5,8 %) avaient été exposées à des médicaments classés D ou X (Andrade et coll., 2006). Dans les psychotropes classés D, étaient identifiés le lorazépam (0,24 %), le clonazépam (0,2 %), l'alprazolam (0,18 %), le diazépam (0,12 %), la nortriptyline (0,12 %), l'acide valproique (0,08 %), le lithium (0,06 %), l'imipramine (0,05 %), le phénobarbital (0,5 %), l'oxazépam (0,04 %) et la carbamazépine (0,14 %) et dans les médicaments classés X, le témazépam (0,06 %).

Enfin, une étude a effectué des analyses toxicologiques chez 416 femmes admises début 2005 pour accoucher (Azadi et Dildy, 2008). Près de 20 % d'entre elles présentaient un dosage positif : amphétamines (2,4 %), barbituriques (2,1 %), benzodiazépines (5,7 %) et opiacés (2,6 %).

Au total, selon les données de ces études, malgré une diminution de l'utilisation des benzodiazépines entre 1996 et 2004, il semblerait que l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes soit supérieure en France par rapport à d'autres pays, en particulier européens (tableau 10.I). Si l'utilisation des médicaments psychotropes pendant la grossesse est plus élevée aux États-Unis, elle est équivalente en ce qui concerne les benzodiazépines. Il est cependant possible que la cohorte de Calderon-Margalit et coll. (2009) (États-Unis) présente des biais de sélection liés au site de recrutement, avec une sur- ou sous-représentation des utilisatrices de psychotropes.

Conséquences cliniques d'une exposition chez le fœtus

Il est essentiel de mentionner que la dépression et les troubles anxieux au cours de la grossesse entraînent de nombreuses complications périnatales ou chez l'enfant, telles que des pré-éclampsies, des accouchements prématurés, des dysfonctionnements fœto-placentaires, des retards de croissance intra-utérins, des retards psychomoteurs. Les médicaments psychotropes sont parfois indispensables pendant la grossesse pour soulager la souffrance morale de la mère mais ils pourraient également se montrer favorables pour le déroulement de la grossesse.

Peu d'études de cohorte ont été menées sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes. Ces conséquences peuvent être réparties dans trois catégories : les complications périnatales, la tératogénicité et les conséquences neuro-développementales.

Impact périnatal des médicaments psychotropes : syndromes de sevrage néonatal et d'imprégnation néonatale

Une conséquence immédiatement visible de l'exposition fœtale aux médicaments psychotropes est le syndrome de sevrage néonatal (Bandstra et coll., 2010). Il peut s'observer dans les deux ou trois jours qui suivent la naissance, et jusqu'à six mois après une exposition à la méthadone, à la buprénorphine, aux benzodiazépines ou aux barbituriques. Le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés peut se manifester par une hypersalivation, une diarrhée, des difficultés de succion pouvant nécessiter un gavage, une fièvre, des bâillements, des éternuements, une polypnée, une pâleur cutanée, des sueurs, un encombrement nasal, une insomnie, une irritabilité, une tension interne, des cris incessants, des pleurs croissants, difficilement consolables, une hypertonie, une agitation, une hyperréflexie, des tremblements, des convulsions. Le sevrage néonatal aux benzodiazépines inclut agitation, hypertonie, hyperréfléxie, trémulations, apnée, diarrhée et vomissements (Jain et Lacy, 2005). Par ailleurs, le sevrage néonatal peut entraîner chez la mère une culpabilité, une honte et des difficultés à comprendre les besoins de son enfant, compliquant la relation mère-enfant.

Le traitement du sevrage néonatal aux opiacés comprend des mesures environnementales (environnement calme, faiblement éclairé, évitement des stimuli nocifs, emmaillotement large), parfois associées à un traitement médicamenteux opiacé et/ou du phénobarbital (Osborn et coll., 2005). L'allaitement est recommandé avec une surveillance des taux plasmatiques des opiacés chez le bébé (Bandstra et coll., 2010). L'intérêt d'un traitement par clonidine, un agoniste des récepteurs adrénergiques de type α2, est à l'étude (Leikin et coll., 2009). La prise en charge du sevrage néonatal aux benzodiazépines est similaire, à l'exception du traitement médicamenteux opiacé.

Plusieurs études ont comparé l'impact néonatal des traitements de substitution aux opiacés (méthadone et buprénorphine) prescrits pendant la grossesse. Une étude multisite, randomisée, en double insu, menée entre mai 2005

et octobre 2008 dans huit centres, aux États-Unis, au Canada et en Autriche (Jones et coll., 2010a) a comparé l'effet de ces deux médicaments chez 175 femmes enceintes, âgées de 18 à 41 ans, dépendantes aux opiacés et substituées. Le traitement a été interrompu pour 18 % des femmes sous méthadone et 33 % des femmes sous buprénorphine. Comparés aux enfants nés de femmes traitées par la méthadone, les enfants des femmes traitées par buprénorphine recevaient une dose moyenne de morphine à la naissance très inférieure (1,1 mg *versus* 10,4 mg), séjournaient moins longtemps à l'hôpital (10 *versus* 17,5 jours) et étaient traités moins longtemps pour un syndrome d'interruption (4,1 *versus* 9,9 jours). Une revue de la littérature rassemble les observations ayant porté sur 309 enfants issus de 15 cohortes (Bandstra et coll., 2010). Un sevrage néonatal était observé chez 62 % des enfants exposés *in utero* à la buprénorphine et 60 à 80 % des enfants exposés à la méthadone. Une autre revue rapporte 78 % de sevrage néonatal (sévère pour 53 %) après une exposition à la méthadone et 40 % (sévère pour 15 %) après une exposition à la buprénorphine (Boyer et coll., 2010). Cependant, une méta-analyse *Cochrane* conclut que le nombre d'essais cliniques comparatifs randomisés est insuffisant pour montrer la supériorité de l'un ou l'autre traitement substitutif aux opiacés (Minozzi et coll., 2008).

Une étude rétrospective s'est intéressée aux facteurs favorisant la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal nécessitant un traitement médicamenteux chez 228 femmes enceintes traitées par méthadone (Liu et coll., 2010a). Les trois-quarts des enfants ont reçu un traitement pour sevrage (74 %). Le risque de sevrage augmentait de 17 % par palier de 5 mg/jour de méthadone. Il était diminué chez les bébés de bas âge gestationnel et les bébés nés par césarienne.

Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à l'impact des benzodiazépines. Une étude a évalué l'impact d'un traitement par benzodiazépine pendant les 30 jours précédant la naissance chez 70 enfants (Swortfiguer et coll., 2005). Les trois-quarts des enfants (73 %) ont été hospitalisés pour une surveillance de leur fonction respiratoire. La durée moyenne d'hospitalisation était de neuf jours (étendue 2-30). Un enfant sur cinq a nécessité une oxygénothérapie ou une ventilation assistée. Parmi les manifestations imputables aux benzodiazépines, 42 % correspondaient à un syndrome d'imprégnation par les benzodiazépines, 20 % un syndrome de sevrage et 11 % les deux. Le syndrome d'imprégnation[133] (ou *floppy-infant* syndrome) était moins fréquent après une exposition *in utero* à l'oxazépam. Il est d'autant plus prolongé que la posologie était élevée et que la demi-vie du produit est longue. Le syndrome de sevrage tendait à être également moins fréquent avec l'oxazépam.

133. Le « syndrome d'imprégnation médicamenteuse », en particulier suite à l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse, peut associer hypotonie, troubles de la succion, sédation, dépression respiratoire.

Une étude conduite à partir du registre de naissances suédois entre 1995 et 2004 a comparé 1 979 enfants exposés *in utero* aux benzodiazépines en début de grossesse, 401 exposés en fin de grossesse et 873 879 enfants de la population générale nés au cours de la même période (Wikner et coll., 2007). Une exposition tardive aux benzodiazépines était associée d'une part à un risque de détresse néonatale (score d'Apgar inférieur à 7 ; OR=2,0 ; IC 95 % [1,1-3,7]), y compris en ne considérant que les enfants nés à terme (OR=2,2 ; IC 95 % [1,1-4,4]), et d'autre part à des problèmes respiratoires (OR=2,2 ; IC 95 % [1,6-3,0]).

Autres complications périnatales

Concernant les traitements de substitution aux opiacés, il paraît essentiel de rappeler que ces traitements, par rapport à l'héroïne, ont un impact positif sur le poids de naissance et permettent de diminuer le risque de prématurité (Bandstra et coll., 2010). Cependant, les traitements de substitution peuvent entraîner un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Dans une étude conduite chez 215 femmes enceintes, dépendantes aux opiacés et substituées par méthadone, 27 % des enfants présentaient un RCIU (Liu et coll., 2010b). Lorsque les femmes traitées par méthadone et non fumeuses étaient comparées à des femmes non dépendantes aux opiacés et non fumeuses, le traitement par méthadone était associé au RCIU avec un risque relatif de 3,5 (IC 95 % [1,7-7,1]). Le RCIU était indépendant de la posologie de méthadone et de la dose cumulée au cours de la grossesse. Au cours des grossesses sous méthadone, la nicotine n'avait pas d'impact sur le risque de RCIU. Le seul facteur associé était l'indice de masse corporelle maternel. Dans deux autres études plus limitées (n=93 et n=74, respectivement), le poids de naissance semblait associé à la posologie de méthadone, de même que l'usage de benzodiazépines (McCarthy et coll., 1999 ; Wouldes et Woodward, 2010). Dans cette dernière étude, la dose de méthadone était également associée au risque de prématurité et à la durée d'hospitalisation du nouveau-né.

Les benzodiazépines prescrites au premier trimestre de la grossesse sont suspectées d'augmenter le risque de fausse-couche, de malformation, de retard de croissance, de carcinogénèse et de mutagénèse (Marinucci et coll., 2011). Les données sont cependant contradictoires.

Chez 70 enfants nés après une exposition *in utero* aux benzodiazépines, 14,5 % présentaient un RCIU (Swortfiguer et coll., 2005). Dans l'étude suédoise de Wikner et coll. (2007), que l'exposition aux benzodiazépines soit précoce ou tardive, il était constaté un accroissement du risque de prématurité (respectivement, OR=1,5 ; IC 95 % [1,3-1,8] ; OR=2,6 ; IC 95 % [1,9-3,4]) et de faible poids de naissance (respectivement, OR=1,3 ; IC 95 % [1,1-1,6] ; OR=1,9 ; IC 95 % [1,3-2,8]).

Dans la cohorte américaine Omega qui a suivi 2 793 femmes, les complications périnatales étaient comparées entre les femmes utilisant des benzodiazépines et celles n'ayant utilisé aucun psychotrope (Calderon-Margalit et coll.,

2009). Le risque de naissance prématurée était plus élevé lors d'un usage de benzodiazépines (OR=6,79 ; IC 95 % [4,0-11,5]), plus particulièrement un usage de lorazépam (OR=7,94 ; IC 95 % [4,5-14,1]). Cette association existait si l'usage de benzodiazépine avait débuté avant la grossesse ou au premier trimestre (OR=5,15 ; IC 95 % [1,3-19,8]), au deuxième trimestre (OR=7,39 ; IC 95 % [2,4-23,2]) ou au troisième trimestre (OR=10,1 ; IC 95 % [4,8-21,1]). Elle persistait après exclusion des femmes ayant débuté un traitement par benzodiazépine dans les quatre dernières semaines de grossesse (OR=3,6 ; IC 95 % [1,7-7,5]). L'usage de benzodiazépine était associé à la fois au risque de déclenchement pré-terme (OR=5,4 ; IC 95 % [2,2-13,3]) et au risque d'accouchement pré-terme spontané (OR=7,3 ; IC 95 % [4,1-13,0]). De plus, l'usage de benzodiazépines augmentait le risque de petit poids de naissance (OR=7,43 ; IC 95 % [4,2-13,3]), de détresse respiratoire (OR=3,74 ; IC 95 % [1,9-7,5]), de réanimation néonatale (OR=4,33 ; IC 95 % [2,5-7,6]) et de score d'Apgar inférieur à sept, correspondant à une détresse néonatale (OR=3,87 ; IC 95 % [1,5-9,8]). Les limites de cette étude sont l'absence de renseignement sur la dose, la durée du traitement et, en particulier, il n'est pas précisé si le traitement est poursuivi au moment de l'accouchement.

Très peu de données sont disponibles sur l'impact de l'exposition *in utero* aux psychostimulants (Humphreys et coll., 2007). La dextroamphétamine entraînerait un risque de faible poids de naissance et de prématurité qui pourrait être lié à une vasoconstriction placentaire. Une étude menée chez 38 femmes enceintes qui abusaient de méthylphénidate par voie intraveineuse a rapporté 21 % de naissances prématurées, 31 % de retard de croissance, 28 % de sevrage néonatal (Debooy et coll., 1993). Cependant, la plupart de ces femmes abusaient également d'alcool, 10 d'autres substances illicites et toutes fumaient.

Malgré le manque et la divergence des données, il semble que les médicaments psychotropes puissent entraîner certaines complications néonatales comme le RCIU ou la prématurité. Ces études sont cependant soumises à de nombreux biais parmi lesquels le biais d'indication, c'est-à-dire que la cause de la prescription des médicaments psychotropes peut elle-même augmenter ces risques.

Effets tératogènes

Les traitements de substitution aux opiacés ne semblent pas être à l'origine de malformations congénitales (McGlone et coll., 2009 ; Bandstra et coll., 2010). Cependant, il existe des préoccupations concernant des effets ophtalmologiques des médicaments opioïdes et benzodiazépiniques. Des études de cas ou de séries de cas se sont intéressées à la survenue d'anomalies visuelles avant l'âge de six mois chez 24 enfants exposés *in utero* aux médicaments opiacés (dont 13 étaient également exposés au diazépam) et un uniquement au diazépam (Gupta et coll., 2011). Tous ces enfants présentaient un

nystagmus[134] horizontal et certains présentaient une baisse de l'acuité visuelle. Selon les auteurs, ces anomalies seraient liées à une atteinte neurologique plutôt qu'ophtalmique. Une seconde étude a également retrouvé chez 20 enfants exposés *in utero* à la méthadone et adressés en ophtalmologie pédiatrique des troubles visuels tels qu'une réduction de l'acuité visuelle (19 cas/20), un nystagmus (14 cas/20), un retard de maturité visuelle (10 cas/20), un strabisme (6 cas/20), des erreurs réfractives (6 cas/20), et des troubles visuels d'origine cérébrale (5 cas/20) (Hamilton et coll., 2010). Cinq de ces enfants présentaient également des anomalies neuro-développementales (retard du développement).

Dans une étude australienne, des enfants exposés *in utero* à la méthadone (n=133) présentaient des déficiences cognitives et psychomotrices, et un retard de croissance à 18 mois et trois ans qui persistait après la prise en compte de facteurs de confusion (Hunt et coll., 2008).

Une revue de la littérature sur l'exposition *in utero* aux psychostimulants (méthylphénidate, dextroamphétamine, anorexigènes) ne met pas en évidence de risques accrus de malformations aux doses thérapeutiques (Humphreys et coll., 2007).

Quant aux benzodiazépines, l'existence d'effets tératogènes est controversée. Elles ont été soupçonnées de favoriser le risque de fente labio-palatine, de malformations sévères ou un syndrome fœtal benzodiazépinique ressemblant au syndrome d'alcoolisation fœtale (Jain et Lacy, 2005 ; Marinucci et coll., 2011). Les enfants présenteraient un retard de croissance, une dysmorphie, un retard mental et psychomoteur (Laegreid et coll., 1987). Des séries de cas d'exposition à des doses massives de benzodiazépines *in utero* ne retrouvent pas d'augmentation du nombre de malformations mais les faibles effectifs de ces études ne permettent pas réellement de conclure (Gidai et coll., 2008a, b, c). On peut également remarquer le nombre important de grossesses non menées à terme dans ces séries.

Dans une étude française menée chez 70 enfants exposés pendant toute la grossesse aux benzodiazépines, six cas (8,5 %) présentaient une malformation : une dysmorphie faciale, un metatarsus varus, une coarctation de l'aorte, une malformation cardiaque complexe et deux malformations multiples (Swortfiguer et coll., 2005). Il est nécessaire de préciser que dans quatre cas sur les six, d'autres médicaments psychotropes étaient associés aux benzodiazépines. Dans l'étude suédoise de Wikner et coll. (2007), 105 enfants sur 1 979 exposés aux benzodiazépines en début de grossesse présentaient une malformation (5,3 % *versus* 4,7 % des enfants de la population générale nés au cours de la même période). L'exposition aux benzodiazépines était associée à un risque de malformation sévère (OR=1,4 ; IC 95 % [1,1-1,8]) mais cette association n'était plus significative après exclusion des femmes prenant

134. Le nystagmus est un mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire.

concomitamment un anticonvulsivant (OR=1,2 ; IC 95 % [0,97-1,5]). Dans une étude menée en Colombie Britannique (Canada) entre 1998 et 2001, à partir des bases de données de l'assurance maladie, chez 119 547 femmes, l'exposition *in utero* à l'association de benzodiazépines et d'antidépresseur sérotoninergique augmentait le risque de malformations cardiovasculaires (OR=0,2 ; IC 95 % [0,2-2,2]) (Oberlander et coll., 2008). L'exposition aux benzodiazépines seules n'augmentait pas le risque de malformation congénitale ni de malformation cardiaque.

Une méta-analyse de 23 études de cohortes et cas-témoins a porté sur l'exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de grossesse au moins (Dolovich et coll., 1998). Elle n'a pas trouvé d'association avec des malformations lorsqu'elle regroupait les études de cohorte. En revanche, quand la méta-analyse portait sur les quatre études cas-témoins, elle montrait une association avec des malformations importantes (OR=3,0 ; IC 95 % [1,3-6,8]) et les fentes labio-palatines (OR=1,8 ; IC 95 % [1,1-2,8]) (Dolovich et coll., 1998).

Les études ou revue de la littérature suivantes se sont intéressées non pas à des classes de médicaments, mais à certaines substances. Tout d'abord, une revue de la littérature a étudié l'association entre exposition au diazépam et risque de fente labio-palatine non syndromique (Marinucci et coll., 2011). De nombreuses études montrent une association positive quand d'autres non, ce qui ne permet pas de conclure. Les auteurs suggèrent cependant que le diazépam pourrait jouer un rôle de facteur de risque dans le cadre d'un modèle étiologique de type interactions gènes-environnement.

Une étude menée à partir des données de l'Institut Européen des Génomutations (1976-1997) a rassemblé 13 703 dossiers pour lesquels l'exposition médicamenteuse *in utero* était documentée (Bonnot et coll., 2003). Si l'on considérait les benzodiazépines, le risque de malformation n'augmentait pas. En revanche, l'exposition au lorazépam augmentait le risque d'atrésie anale (OR=6,2 ; IC 95 % [2,4-15,7]) après ajustement sur l'âge maternel et la parité.

Une étude a comparé l'usage de phénobarbital et de diazépam aux deuxième et troisième mois de grossesse et aux cinquième et sixième mois en utilisant les données de la *Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities* (1980-1996) et une méthodologie de type cas-témoins (Kjaer et coll., 2007). Elle a inclus 22 843 enfants présentant une malformation et 38 151 enfants qui n'en présentaient pas. L'augmentation du risque de malformation n'était significative avec aucune des molécules (phénobarbital : OR=1,1 ; IC 95 % [0,7-1,7] et diazépam : OR=1,2 ; IC 95 % [0,3-49,6]). Cette même étude n'a pas trouvé d'association significative entre exposition au chlordiazépoxide et malformations congénitales, malgré un doute sur une augmentation du risque de malformation cardiaque (Czeizel et coll., 2004).

Une étude s'est intéressée aux enfants exposés *in utero* au clonazépam, à visée anticonvulsive ou anxiolytique, à partir des dossiers médicaux de 28 565 enfants nés dans un hôpital de Boston (États-Unis) entre mai 1998 et décembre 2000 (Lin et coll., 2004). Parmi ces enfants, 52 avaient été exposés *in utero* au clonazépam, 43 en monothérapie. Parmi ces 43 enfants, 33 l'avaient reçu au premier trimestre de grossesse. Un enfant sur 33 présentait des malformations graves, ce qui ne constituait pas une augmentation de risque. Cette polymalformation associait une tétralogie de Fallot, une dysmorphie faciale, un retard de croissance et 11 paires de côtes.

Il est difficile de conclure quant aux potentiels effets tératogènes des médicaments psychotropes susceptibles de mésusage. Les études observationnelles se heurtent au faible nombre de sujets exposés et à la rareté des événements étudiés et, comme pour l'étude des risques néonataux, aux biais d'indication et de prescription.

Développement psychomoteur

Les modèles de « tératogénèse comportementale » prennent en compte l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur l'expression d'un effet tératogène (Bandstra et coll., 2010). L'environnement est à la fois un facteur de confusion, jouant directement sur le développement psychomoteur, et un facteur d'interaction. Il influence directement l'expression ou la sévérité d'un effet toxique. Il peut s'agir de l'instabilité, du stress ou de la consommation de substances psychoactives des parents. À l'inverse, l'irritabilité, l'agitation ou l'hypotonie de l'enfant peuvent avoir un impact fort sur ses interactions avec ses parents et les relations d'attachement.

Ainsi, les enfants exposés *in utero* aux traitements opiacés paraissent plus désorganisés dans leurs jeux ; ils dispersent, tapent, ramassent leurs jouets sans tenter de nouvelles expériences, sans se raconter d'histoires (pour revue : Coombs, 2008). Cependant, la disponibilité émotionnelle et la réactivité de la mère joueraient un rôle important dans ce domaine, l'insécurité réduisant ses capacités d'exploration. De la même manière, les enfants exposés *in utero* aux opiacés présentent une mauvaise régulation émotionnelle, avec un haut niveau d'éveil, un mauvais contrôle moteur, une tension interne, un haut tonus musculaire ; ces faits sont également observés chez les enfants de parents usagers d'opiacés.

Les enfants exposés *in utero* à la méthadone et dont la mère poursuit son traitement de substitution présenteraient un attachement désorganisé, des difficultés à maintenir le contact, un haut niveau d'évitement, un haut niveau d'attachement de type insécure-désorganisé ou insécure-évitant (Coombs, 2008).

La méthadone entraînerait des signes neurologiques mineurs, tels que des troubles de l'attention et des difficultés d'apprentissage (Coombs, 2008). Cependant, les enfants qui présentent un retard moteur à quatre mois n'en

montreraient les années suivantes que si la famille est à haut risque et peu stimulante. L'hypothèse serait donc que l'exposition à la méthadone *in utero* crée une vulnérabilité qui rend l'enfant plus sensible à des environnements carencés.

Une étude a évalué le développement psychomoteur des enfants pendant les 14 premiers jours de vie chez un petit nombre de sujets : 11 femmes traitées par buprénorphine et 10 par méthadone pendant la grossesse (Jones et coll., 2010b). Les nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine étaient hospitalisés moins longtemps que ceux qui avaient été exposés à la méthadone (6,8 *versus* 8,1 jours) ; ils étaient plus irritables, plus changeants, plus difficiles à consoler dans les premiers jours, mais cette relation s'inversait le 14e jour. Le développement psychomoteur était similaire dans les deux groupes.

Une revue de la littérature a rassemblé 41 études sur le neuro-développement des enfants nés sans malformation et dont les mères avaient reçu des médicaments psychotropes pendant la grossesse (Gentile, 2010). Seules quatre études ont évalué l'exposition *in utero* aux benzodiazépines ou aux carbamates. Les deux études rétrospectives, une évaluant 126 enfants à deux ans et l'autre 10 enfants en âge préscolaire, n'ont trouvé aucun impact sur le développement psychomoteur. L'étude prospective ayant suivi pendant 3 ans 1 870 enfants qui avaient été exposés au chlordiazépoxide ou au méprobamate *in utero* n'a pas trouvé de conséquence neuro-développementale. La seconde étude prospective avait suivi 17 enfants dont un présentait des troubles développementaux à 18 mois.

Une étude de cohorte danoise a été réalisée à partir de la base de données des prescriptions danoises (Mortensen et coll., 2003). Entre 1991 et 1996, 435 femmes enceintes avaient reçu un traitement psychotrope. Elles étaient comparées à 1 304 femmes enceintes à la même période et vivant dans la même région, sélectionnées aléatoirement. Les enfants âgés de sept à 10 mois ont passé le test de Boel lors d'une visite infirmière à domicile. Ce test mesure le développement psychomoteur dont l'audition, la vue et l'attention motrice. Il était plus fréquemment anormal chez les enfants exposés *in utero* aux psychotropes (16 %) que chez les sujets témoins (4 %). Après ajustement sur l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'allaitement, le lieu de résidence et l'âge de l'enfant, l'exposition aux benzodiazépines *in utero* multipliait le risque d'anormalité du test par près de huit (OR=7,7 ; IC 95 % [3,0-19,3]). Ces résultats sont restés inchangés en excluant les enfants nés avant terme (OR=5,5 ; IC 95 % [2,5-12]).

Une étude menée chez 38 femmes enceintes qui abusaient de méthylphénidate par voie intraveineuse a relevé quatre malformations et quatre enfants sur les 21 suivis présentaient un développement psychomoteur dans les limites inférieures de la normale (Debooy et coll., 1993). Cependant, la plupart de ces femmes abusaient également d'alcool, 10 d'entre elles d'autres substances illicites et toutes fumaient.

Il existe peu de données sur les conséquences à long terme de l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes sur la croissance et le neurodéveloppement. En effet, les études se heurtent à de nombreuses limites méthodologiques : la taille des échantillons nécessaires pour mettre en évidence des effets rares, la définition de la population de référence, la difficulté de prendre en compte les nombreux facteurs de confusion, le risque de perdre de vue de nombreux sujets lors d'études longues (Bandstra et coll., 2010).

Exposition de l'enfant et de l'adolescent aux médicaments psychotropes à risque de mésusage, d'abus et de dépendance

Prévalence de l'exposition chez l'enfant et l'adolescent

La première exposition aux médicaments psychotropes susceptibles de mésusage chez l'enfant peut se faire par la voie de l'allaitement. Sa prévalence n'est pas connue. Comme nous l'avons vu, elle peut être encouragée à la naissance lorsque l'enfant a été exposé *in utero* aux médicaments de substitution aux opiacés afin de minimiser le sevrage néonatal. Elle semble cependant limitée, en particulier pour les benzodiazépines, les dosages toxicologiques montrant des taux assez faibles dans le lait (Birnbaum et coll., 1999 ; Jain et Lacy, 2005).

Exposition aux médicaments psychotropes en France

Dans une étude menée à partir de la base de données de la Mutuelle générale de l'éducation nationale (MGEN), 3,3 % des sujets âgés de 0 à 17 ans ont utilisé au moins un médicament psychotrope en 2003, dont 35 % de phytothérapie (Sevilla-Dedieu et Kovess-Masfety, 2008). Les prescripteurs étaient majoritairement des médecins généralistes (63,5 %). La plupart des délivrances étaient des délivrances uniques (71 %). Seulement 15 % de ces délivrances étaient faites pour des médicaments n'ayant pas d'AMM dans cette tranche d'âge.

Une autre étude française a été conduite en 2004, chez des sujets âgés de trois à 18 ans, à partir de la base de données du Régime social des travailleurs indépendants (RSI) (n=536 606) et de la base de données de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) (n=259 885) et a permis une extrapolation au niveau national français (Acquaviva et coll., 2009). Respectivement, 1,85 à 1,97 % des garçons et 2,46 à 2,62 % des filles avaient utilisé un médicament psychotrope remboursé ; et 0,21 à 0,22 % des garçons et 0,39 à 0,40 % des filles des benzodiazépines. Plus l'âge avançait, plus l'estimation de la prévalence de l'usage de psychotropes augmentait : de 0,63 à 0,67 % jusqu'à quatre ans, de 1,33 à 1,42 % de cinq à neuf ans, de 1,93 à 2,06 % de 10 à 14 ans et de 3,78 à 4,03 %

de 15 à 18 ans. De zéro à quatre ans, cette prévalence est similaire dans les deux sexes ; elle est supérieure chez les garçons entre cinq et neuf ans, puis chez les filles à partir de 10 ans.

Acquaviva et coll. (2009) ont mis en avant une fréquence importante de l'automédication dans ces tranches d'âge, en comparant ces estimations de prévalence aux estimations de prévalence d'usage de médicaments psychotropes rapportées par les jeunes de 17 et 18 ans dans l'étude Escapad[135] de 2003 (n=15 710) et de 2005 (n=29 393). En 2005, 14,9 % de ces jeunes ont pris un psychotrope dans l'année qui précède (8 % des garçons et 22 % des filles), 7,7 % dans les 30 derniers jours (2,2 % au moins 10 prises) dont 38 % d'homéopathie ou de phytothérapie et 2,7 % ont pris un traitement psychotrope régulièrement pendant au moins six mois. En 2003, les principaux motifs d'utilisation étaient « pour se soigner » (23,3 %), l'anxiété (62,3 %), les troubles du sommeil (56,8 %), la survenue d'un traumatisme (0,8 %). Deux motifs évoquaient clairement un usage non thérapeutique : « pour se stimuler » (8,8 %), pour le plaisir (3 %). Le prescripteur était un médecin dans seulement 49,7 % des cas. Il s'agissait de la famille (28,4 %), des amis (3,1 %) et d'une initiative propre (17,5 %) dans un nombre non négligeable de cas.

Dans une étude prospective menée sur six mois dans une population d'enfants et d'adolescents hospitalisés en pédiatrie (de un jour à 18 ans), 68 % des prescriptions étaient hors AMM (Winterfeld et coll., 2009). Les cinq médicaments les plus fréquents étaient des psychotropes dont le clobazam (12 %) et des doses hors AMM de diazépam (7 %). Un quart des indications était l'anxiété et 12 % l'agressivité.

Exposition aux psychostimulants : position de la France

En France, le méthylphénidate (Ritaline®) est commercialisé depuis 1995 pour les enfants âgés de plus de six ans, souffrant d'un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Il doit être initié par un médecin hospitalier, psychiatre, neurologue ou pédiatre. De plus, un médecin hospitalier doit également vérifier et confirmer chaque année la pertinence de ce traitement et la posologie nécessaire. Par ailleurs, les psychostimulants peuvent également être prescrits dans le cadre d'une narcolepsie et, dans certains pays, pour l'obésité.

Il existe peu de données françaises concernant l'exposition des enfants et adolescents aux psychostimulants. Le nombre d'usagers a été estimé à 1 800 en 1997 (0,019 % des enfants âgés de 6 à 18 ans) et à 4 500 en 2001 (0,047 %) (Frances et coll., 2004).

---

135. L'enquête Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense) consiste en un questionnaire proposé à l'ensemble des jeunes présents lors d'une Journée d'appel de préparation à la défense (JAPD) à l'âge de 17-18 ans. Elle renseigne sur les niveaux d'usage et les évolutions en termes de produits et de modalités de consommation.

Dans l'étude précitée (Acquaviva et coll., 2009) réalisée en 2004, il a été estimé que 0,25-0,26 % des garçons et 0,038-0,039 % des filles âgés de trois à 18 ans avaient consommé du méthylphénidate à visée thérapeutique. Une autre étude a été réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie des travailleurs indépendants (RSI) concernant l'utilisation du méthylphénidate entre 2003 et 2005, chez des enfants âgés de six à 18 ans (Knellwolf et coll., 2008). Parmi ceux qui avaient bénéficié d'au moins un remboursement au cours de l'année, la prévalence de cet usage était de 1,1/1 000 en 2003, 1,4/1 000 en 2004 et 1,8/1 000 en 2005, ce qui correspondrait à une augmentation de 63 %. Parmi les nouveaux utilisateurs, 16,6 % avaient reçu une délivrance unique et le mode d'utilisation a été considéré comme régulier pour 49,6 % d'entre eux (au moins neuf mois de traitement avec une seule interruption dans l'année, pouvant correspondre à la période des vacances scolaires estivales). La plupart des nouveaux utilisateurs étaient des garçons (85 %) et 61,5 % avaient entre 6 et 11 ans. On remarque un usage plus important dans le Sud-Est de la France.

Une étude menée aux États-Unis dans deux échantillons représentatifs, en 1987 (*National Medical Expenditure Survey*) et 1996 (*Medical Expenditure Panel Survey*), a montré que 1,4 % des sujets de 18 ans ou moins utilisaient des psychotropes en 1987 et 3,9 % en 1996 (Olfson et coll., 2002). La progression était particulièrement importante pour les psychostimulants (0,6 à 2,4 %), tandis que l'usage de benzodiazépines demeurait stable. La prescription ambulatoire des traitements psychostimulants a été spécifiquement étudiée dans ces deux échantillons de population américaine, chez les sujets âgés de 3 à 18 ans (Olfson et coll., 2003). En 1987, 0,9 % des enfants recevaient ces traitements contre 3,4 % en 1996. Les facteurs associés à cet usage étaient un bas niveau socioéconomique et la tranche d'âge des 12-18 ans. Les tendances étaient à l'augmentation du nombre moyen de prescriptions de stimulants (3,8 (ET 0,6) *versus* 5,4 (ET 0,4)) et la diminution du nombre de consultations pour ces patients (10,3 (ET 3,3) *versus* 3,5 (ET 0,5)). Une autre étude américaine s'est intéressée aux enfants âgés de deux à quatre ans, au travers de deux systèmes d'assurance maladie entre 1991 et 1995 (Zito et coll., 2000). En 1995, 12,3 enfants pour 1 000 avaient reçu un psychostimulant ; il s'agissait du méthylphénidate pour 11,1 pour 1 000.

Par comparaison avec des pays comme les États-Unis, le Canada ou le Royaume-Uni, l'usage de méthylphénidate en France est faible. Le phénomène pourrait s'expliquer par l'utilisation des critères diagnostiques de la CIM 10 (Classification internationale des maladies) plus restrictifs que ceux du DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), par une certaine méfiance européenne vis-à-vis du traitement médicamenteux de ce trouble et des traitements psychotropes en général chez l'enfant, ainsi que par une législation française restrictive concernant la prescription de méthylphénidate (Frances et coll., 2004).

Conséquences cliniques de l'exposition chez l'enfant et l'adolescent

En préambule, il est essentiel de noter que les troubles psychiques chez les enfants et les adolescents ont de nombreuses conséquences, notamment sur leur développement psychomoteur, leurs apprentissages et leur réussite scolaire. Ainsi, le TDAH qui affecterait 8 % des enfants en âge scolaire entraîne des troubles des apprentissages et des dysfonctionnements psychosociaux (Kociancic et coll., 2004 ; Purper-Ouakil, 2008).

Psychostimulants

Le méthylphénidate est le principal médicament psychostimulant indiqué chez l'enfant. Il est considéré comme bien toléré. Entre 1955 et 2001, 14 notifications d'effets potentiellement imputables au méthylphénidate chez les enfants ont été faites dans la base de Pharmacovigilance française (Frances et coll., 2004). Les effets indésirables les plus fréquents des psychostimulants sont des céphalées, une baisse de l'appétit, une perte de poids, des troubles de l'endormissement, une nervosité, une irritabilité, des douleurs abdominales, des nausées et une fatigue (Frances et coll., 2004 ; Kociancic et coll., 2004 ; Brown et coll., 2005 ; Findling, 2008 ; Purper-Ouakil, 2008 ; Merkel et Kuchibhatla, 2009). Des effets moins fréquents sont l'anxiété, des vertiges, une somnolence (Merkel et Kuchibhatla, 2009 ; Merkel, 2010). Ont également été rapportés des convulsions, des tics, une chute des cheveux, des allergies cutanées, des symptômes obsessionnels et compulsifs, thymiques et psychotiques (Frances et coll., 2004 ; Merkel et Kuchibhatla, 2009 ; Merkel, 2010). Cependant, ces effets apparaissent modérés, de courte durée, sensibles aux ajustements de dose, d'horaires de la prise ou de forme galénique (Merkel, 2010). Les effets cardiovasculaires potentiellement graves sont très rares (moins d'un cas pour 10 000) (Purper-Ouakil, 2008). À l'interruption du traitement, il peut se manifester une tension interne, une irritabilité, des pleurs (Merkel et Kuchibhatla, 2009).

Il n'existe pas de différences majeures entre les diverses formes de méthylphénidate (libérations immédiate ou prolongée) en termes de tolérance, mais elles semblent mieux tolérées que les amphétamines (Merkel et Kuchibhatla, 2009). Les enfants en âge préscolaire pourraient présenter davantage d'effets indésirables. Ils peuvent devenir lents, fatigués, apathiques, en retrait et présenter des mouvements répétitifs (Merkel et Kuchibhatla, 2009).

Le mésusage des amphétamines avec une augmentation de dose serait à l'origine d'insuffisance rénale, de déshydratation chronique, d'hyperthermie, d'hémorragie cérébrale et d'accident vasculaire cérébral sur spasme vasculaire (Collopy et Friese, 2010).

Une revue récente rassemblant des études prospectives sur la croissance staturo-pondérale des enfants traités par psychostimulant (Faraone et coll., 2008) semble indiquer que l'usage de psychostimulants est associé à un léger retard de poids et de taille, dose-dépendant, avec une normalisation à l'âge

adulte. Il se pourrait cependant que ce retard de croissance léger et temporaire soit lié au TDAH lui-même (Kociancic et coll., 2004).

L'observation de dommages sur les neurones dopaminergiques chez des animaux exposés expérimentalement à la méthamphétamine a soulevé la question du lien entre psychostimulants amphétaminiques et survenue ultérieure d'une maladie de Parkinson. Une étude a suivi pendant 10 ans 1 863 sujets hospitalisés pour un abus ou une dépendance à la méthamphétamine et âgés d'au moins 50 ans (Callaghan et coll., 2010). Par rapport à un groupe de référence, ces sujets avaient un risque accru de développer une maladie de Parkinson (HR=2,65 ; IC 95 % [1,17-5,98]). Toutefois, une étude rétrospective menée chez 88 patients présentant une maladie de Parkinson et 88 témoins a cherché les antécédents de TDAH ou d'exposition au méthylphénidate dans l'enfance (Walitza et coll., 2007) ; elle n'a pas montré d'association entre la maladie de Parkinson et l'usage antérieur de méthylphénidate.

Anxiolytiques

Certains anxiolytiques ont une AMM en population pédiatrique et leur utilisation ponctuelle peut être justifiée dans les troubles anxieux (Nash et Hack, 2002). Ils n'ont pourtant fait l'objet que de très peu d'essais cliniques comparatifs et randomisés, en double insu (Nash et Hack, 2002) et leur usage est peu documenté (Younus et Labellarte, 2002). La prescription de ces médicaments dans les troubles anxieux est limitée en raison de leurs effets indésirables rapportés dans cette population : une sédation, des troubles de la mémoire potentiellement délétères sur les performances scolaires, une altération des performances cognitives, l'accentuation des effets dépresseurs respiratoires en cas d'association avec l'alcool, une ataxie, une constipation, des vertiges, une diplopie, une hypotension artérielle et des réactions paradoxales associant désinhibition, nervosité et agressivité (Nash et Hack, 2002 ; Purper-Ouakil, 2008).

Opiacés

Aux États-Unis, la méthadone est utilisée dans le traitement de la douleur chronique chez l'adulte et chez l'enfant. Plus généralement, l'augmentation des prescriptions de méthadone (dans le cadre du traitement de la dépendance aux opiacés ou de la douleur chronique) augmente sa disponibilité et le risque d'ingestion accidentelle chez les enfants âgés de un à trois ans (Boyer et coll., 2010). Les risques principaux de la méthadone chez les enfants sont la détresse respiratoire, suivie d'une anoxie cérébrale, et les troubles de la conduction cardiaque. Ceux de l'ingestion de buprénorphine sont la sédation et la détresse respiratoire, d'apparition très rapide en raison de la vitesse d'absorption. Entre 2000 et 2008, les centres anti-poison américains ont enregistré chez les enfants 2 186 expositions à la méthadone (dont 20 morts) et 1 786 expositions à la buprénorphine (sans décès).

Risque de mésusage chez les enfants et les adolescents

Le risque de mésusage des médicaments psychotropes est augmenté par leur disponibilité et donc par le nombre de prescriptions (Swanson et Volkow, 2008). La prévalence de l'usage des médicaments psychotropes augmentant chez les enfants et les adolescents, le risque de mésusage s'accroît dans ces populations (Hertz et Knight, 2006). Les phénomènes addictifs peuvent être redoutés (Younus et Labellarte, 2002). Environ 15 millions d'américains abuseraient actuellement de médicaments, principalement les antalgiques (notamment opiacés), les barbituriques, les benzodiazépines et les psychostimulants (Collopy et Friese, 2010).

Ce problème semble croissant chez les adolescents. Ainsi, les adolescents américains utilisent plus fréquemment des médicaments opioïdes à visée festive que du cannabis (Collopy et Friese, 2010). Le mésusage de médicaments psychotropes est plus fréquent chez les filles que chez les garçons. Il semble lié à la facilité d'accès au produit à la maison (65 % des mésusages), à la facilité d'achat sur Internet, au partage des prescriptions à l'école (47 % des mésusages), et à la croyance que les médicaments sont moins dangereux que les substances illicites (Collopy et Friese, 2010). Le mésusage de médicaments psychotropes entraîne un risque de surdosage aigu ou subaigu avec de nombreux effets psychiques et somatiques et un risque d'abus et de dépendance. Dans la *National Survey on Drug Use and Health*, le mésusage de psychostimulants concerne surtout les jeunes âgés de 12 à 25 ans et 13 % d'entre eux remplissent les critères diagnostiques d'abus ou de dépendance (Kroutil et coll., 2006). Une étude a été menée chez 24 409 adolescents et jeunes adultes américains, âgés de 16 à 25 ans, interrogés chez eux pendant un entretien d'une heure en 2003 (2003 NSDUH). Environ 10 % reconnaissaient avoir utilisé des psychostimulants (10,5 % des garçons et 9,6 % des filles) et 7,6 % mésusaient de médicaments psychostimulants (Wu et coll., 2007). Le mésusage de médicaments psychostimulants débutait à un âge plus précoce et survenait plus fréquemment chez les étudiants que l'usage de substances illicites. Les médicaments les plus mésusés étaient le méthylphénidate, les anorexigènes et la dexedrine.

Ainsi, 22 % des adolescents traités pour un TDAH reconnaîtraient abuser de leurs médicaments et 11 % le vendraient (Hertz et Knight, 2006). Les facteurs de risque d'abus et de dépendance chez les adolescents souffrant d'un TDAH sont un trouble bipolaire, un trouble du comportement alimentaire, un TDAH sévère, des comportements de type antisociaux et un arrêt de la scolarité (Kollins, 2008). Il a été suggéré que l'initiation d'un traitement à l'adolescence ou à l'âge adulte pouvait augmenter le risque d'abus ou de dépendance. Il apparaît cependant que lorsque les psychostimulants sont utilisés aux dose et fréquence recommandées, ils sont peu susceptibles d'induire un mésusage (Kollins, 2008a et b).

En France, le CEIP de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) a identifié 191 cas d'abus de substances chez des enfants et des adolescents entre 1992 et 2002 (Arditti et coll., 2004). Les médicaments psychotropes correspondaient à 16 % des cas enregistrés, les plus fréquemment retrouvés étant les benzodiazépines (51,6 %).

Exposition précoce et risque de dépendance ultérieure

On a longtemps pensé que l'exposition au méthylphénidate des enfants pouvait favoriser l'émergence d'une dépendance ultérieure aux substances psychoactives. Cette crainte était fondée sur deux éléments : l'action dopaminergique du méthylphénidate au niveau du noyau accumbens pouvant sensibiliser aux propriétés renforçantes des substances ; et un impact possible de l'âge d'exposition avec une augmentation du risque de dépendance lorsque l'usage d'une substance est précoce (phénomène observé pour le tabac et l'alcool) (Mannuzza et coll., 2008 ; Volkow et Swanson, 2008). Cependant, le TDAH étant lui-même un facteur de risque important de dépendance aux substances, il a également été suggéré que son traitement pouvait inverser cette tendance et réduire ce risque de 85 % (Biederman et coll., 1999).

Toutes les études menées en population clinique jusqu'à présent n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de développement ultérieur d'une addiction aux substances après le traitement d'un TDAH par méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent, sauf une (Lambert et Hartsough, 1998). Cette étude montrait un risque accru de dépendance à la nicotine, à la cocaïne et aux stimulants à l'âge adulte lorsque les enfants avaient été traités par psychostimulants. Elle souffrait cependant de plusieurs biais méthodologiques. Tout d'abord, ces enfants présentaient des comorbidités multiples qui n'étaient pas prises en compte dans les analyses statistiques. Or, ces comorbidités représentent des biais de confusion fréquents, comme on le verra ultérieurement. De plus, la méthodologie ne permettait pas de distinguer l'impact de la pathologie et celui du traitement.

Chilcoat et Breslau (1999) ont suivi 717 enfants traités par méthylphénidate jusqu'à l'âge de 11 ans sans trouver d'impact de l'exposition au méthylphénidate sur le risque ultérieur de dépendance (Chilcoat et Breslau, 1999). Cependant, l'âge de 11 ans est probablement insuffisant pour observer un tel phénomène. De la même manière, l'équipe de Biederman (1999) a suivi des enfants traités par stimulants et autres traitements du TDAH pendant quatre ans (Biederman et coll., 1999). Le traitement permettait de réduire le risque d'abus ou de dépendance mais l'âge atteint par les enfants au terme du suivi était probablement insuffisant.

Dans une étude rétrospective ayant inclus 215 enfants présentant un TDAH, dont environ la moitié avaient été traités par méthylphénidate, il n'existait

pas d'association entre ce traitement et l'installation d'une dépendance à la nicotine, évaluée à un âge moyen de 22 ans (Huss et coll., 2008). Les enfants n'avaient pas reçu d'autres traitements psychotropes et les deux groupes ne différaient pas entre eux en termes d'âge de diagnostic, de sexe et de caractéristiques cliniques telles que l'impulsivité, les troubles des conduites ou de l'attention.

L'équipe de Burke (2001) a suivi pendant neuf ans 177 enfants jusqu'à l'âge de 15 ans (Burke et coll., 2001). Un traitement par méthylphénidate accroissait le risque de dépendance ultérieure au tabac mais cette association disparaissait lorsque l'existence d'un trouble des conduites était prise en compte. Une étude prospective a suivi pendant 13 ans 147 enfants présentant un TDAH, âgés de quatre à 12 ans, et 73 enfants de référence (Barkley et coll., 2003). Ils étaient évalués à deux reprises entre 12 et 20 ans et entre 19 et 25 ans (âge moyen de 21 ans). Dans cette étude, les traitements stimulants pendant l'enfance ou l'adolescence n'étaient pas associés aux troubles liés à l'usage de substances à l'âge adulte, à la fréquence de l'expérimentation, ni à la fréquence de l'usage. De même, la durée du traitement n'était pas associée aux abus ou dépendance ultérieurs. L'usage de stimulants sur la période du lycée semblait augmenter l'usage de la cocaïne mais cette association disparaissait dès que la sévérité du TDAH et l'existence de troubles des conduites étaient prises en compte. L'usage de stimulants durant l'enfance pourrait protéger contre les abus d'hallucinogènes à l'âge adulte.

Une étude prospective a suivi 112 enfants présentant un TDAH, âgés de six à 17 ans, pendant 10 ans (Biederman et coll., 2008). L'existence d'une consommation de substances était évaluée à un âge moyen de 22 ans, en termes d'âge de première expérimentation, d'abus ou de dépendance. Les substances étudiées étaient le tabac, l'alcool et un ensemble composé de cannabis, cocaïne, amphétamines, sédatifs, hallucinogènes, opiacés, stéroïdes, colle, ecstasy, médicaments anorexigènes ou hypnotiques obtenus sans prescription. Les trois-quarts des patients avaient utilisé du méthylphénidate au cours de leur vie et 22 % étaient traités par méthylphénidate lors de l'évaluation à 10 ans. La durée moyenne d'exposition était de six ans (ET=4,7) et l'âge de début de 8,8 ans (ET=3,5). Il n'existait aucune association dans cette étude entre un traitement par méthylphénidate et un trouble lié à l'utilisation de substances, ni entre l'âge d'exposition ou la durée d'exposition et la survenue d'un abus ou d'une dépendance. L'équipe de Paternite (1999) avait déjà montré l'absence d'association entre la durée ou le dosage des traitements psychostimulants et le risque ultérieur de troubles liés à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances (Paternite et coll., 1999).

Une autre étude prospective a suivi 176 enfants âgés de six à 12 ans et traités pour un TDAH, ainsi que 178 sujets de référence appariés, avec pour objectif d'évaluer l'association entre l'âge d'exposition aux psychostimulants et le risque d'une dépendance ultérieure aux substances psychoactives (Mannuzza et coll., 2008). Les enfants souffraient d'un TDAH avec un retentissement

scolaire et familial, mais sans trouble des conduites. Ils étaient recrutés entre 1970 et 1977. Quatre types de troubles liés à l'usage de substances ont été considérés au cours de deux phases de suivi, la fin de l'adolescence (moyenne d'âge=18,4 ans ; ET=1,3) et le début de l'âge adulte (moyenne d'âge=25,3 ans ; ET=1,3) : substance quelconque ; alcool ; substances autres que l'alcool ; stimulants. Chez les sujets atteints de TDAH, il était retrouvé 45 % de troubles liés à l'usage de substances, 28 % d'alcool, 37 % de substances autres que l'alcool et 24 % de stimulants. Les analyses statistiques prenaient en compte l'âge de début de l'exposition au méthylphénidate, la dose cumulée, la durée de traitement, le QI, la sévérité du TDAH, le statut socioéconomique et les antécédents psychiatriques parentaux. La seule association retrouvée concernait l'âge de début du traitement et les troubles liés à l'usage de substances autres que l'alcool ; plus le traitement était tardif, plus le risque de troubles liés à l'usage de substances était élevé. Cependant, cette association disparaissait lorsque l'on ajoutait dans le modèle l'existence d'un trouble de la personnalité de type antisocial. Une des limites de cette étude est liée à son interprétation ; les troubles pourraient être liés à un âge de début tardif d'exposition mais également à la durée de maladie non traitée.

Il est important de souligner les limites de ces différentes études (Volkow et Swanson, 2008). Il s'agit d'études observationnelles sans randomisation du traitement et il se peut que les populations traitées et non traitées ne soient pas comparables. Ces études, pour la plupart, concernent de petits effectifs. L'exposition au méthylphénidate est limitée dans le temps, parfois non documentée de manière précise, et les enfants pourraient avoir été exposés dans l'enfance et non au cours de l'adolescence, période qui pourrait entraîner une plus grande vulnérabilité.

Quelques études ont procédé à une randomisation. L'équipe de Loney a suivi 295 garçons jusqu'à l'âge adulte (Mannuzza et coll., 2008). Ces enfants étaient randomisés en deux groupes : traitement médicamenteux et absence de traitement médicamenteux. Ces groupes étaient comparables pour la sévérité du trouble et les comorbidités. Cette étude a rapporté un effet protecteur du traitement vis-à-vis des troubles liés à la consommation de tabac, stimulants, inhalants, opiacés et alcool. De même, l'équipe de Milberger (1997) retrouve une diminution de la consommation de tabac chez les adolescents traités, tous les traitements étant considérés ensemble (Milberger et coll., 1997). Il n'existait pas d'association entre les traitements pendant l'enfance et la consommation de tabac à l'adolescence. Dans une étude prospective et randomisée (Mannuzza et coll., 2003), des enfants âgés de sept à 12 ans souffrant uniquement d'un trouble d'apprentissage de la lecture ont été randomisés en deux groupes, un groupe méthylphénidate et un groupe placebo. Ces traitements duraient 12 à 18 semaines. Seize ans plus tard, à un âge moyen de 26 ans, il n'était pas retrouvé d'association entre le type de traitement et la prévalence, l'âge de début, la durée ou le nombre de rechutes des troubles liés à l'usage d'une substance psychoactive.

Enfin, une méta-analyse (Wilens et coll., 2003) a été conduite sur six études ayant suivi des enfants jusqu'à l'adolescence ou un âge adulte jeune et pour lesquels la sévérité du TDAH était renseignée (Lambert et Hartsough, 1998 ; Biederman et coll., 1999 ; Huss, communication personnelle[136] ; Molina et coll., communication personnelle[137] ; Paternite et coll., 1999 ; Lambert, 2002 ; Loney et coll., 2002 ; Wilens, 2002). Elle incluait 674 enfants traités par psychostimulants et 360 enfants référents, suivis pendant au moins quatre ans. Les enfants qui présentaient un TDAH traité par psychostimulant avaient un risque de développer ultérieurement un trouble lié à l'usage de substances divisé par près de deux (OR=1,9 ; IC 95 % [1,1-3,6]), alcool ou autres substances (hors nicotine), par rapport aux enfants hyperactifs sans traitement pharmacologique. Cette réduction du risque était plus marquée à l'adolescence (OR=5,8) que chez les adultes jeunes (OR=1,4).

Ainsi, les psychostimulants apparaissent comme un traitement efficace du TDAH sans accentuation du risque de dépendance ultérieure aux substances psychoactives lorsque les règles de prescription sont respectées. Il est cependant nécessaire de souligner le risque de mésusage des psychostimulants obtenus sur prescription chez les adolescents et les étudiants (Kroutil, 2006 ; Kollins, 2008). Des traitements non stimulants pourraient être envisagés chez les patients à haut risque d'addiction, même si les psychostimulants peuvent s'avérer bénéfiques sur les deux types de troubles.

En conclusion, si la prévalence de l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes à risque de mésusage a été beaucoup étudiée, peu d'études se sont déroulées en France. De la même manière, l'évaluation de ses conséquences, particulièrement à long terme, reste très limitée et insuffisante. L'étude de l'exposition précoce des enfants et des adolescents, à l'exception du méthylphénidate, demeure anecdotique compte tenu de l'étendue potentielle de ce phénomène. Enfin, de plus en plus, des effets différés dans le temps sont suspectés mais non encore évalués, comme un retentissement de l'exposition aux neuroleptiques ou aux psychostimulants sur un risque ultérieur de maladie de Parkinson, ou de l'exposition aux benzodiazépines sur un risque ultérieur de démence.

136. HUSS M. ADHD and substance abuse. Psychiatry Iaeco. 1999. Communication personnelle

137. MOLINA B, PELHAM W, ROTH J. Stimulant medication and substance use by adolescents with a childhood history of ADHD. Psychopathology Patbmotisfricaa 1999. Communication personnelle

Bibliographie

ACQUAVIVA E, LEGLEYE S, AULELEY GR, DELIGNE J, CAREL D, et coll. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009, **9** : 72

ANDRADE SE, GURWITZ JH, DAVIS RL, CHAN KA, FINKELSTEIN JA, et coll. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004, **191** : 398-407

ANDRADE SE, RAEBEL MA, MORSE AN, DAVIS RL, CHAN KA, et coll. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15** : 546-554

ARDITTI J, SPADARI M, CAMPRASSE MA, DALECKY C, BOURDON JH. Abuse of licit and illicit psychoactive substances in children and teenagers in the PACA Region (Southeastern France). *Therapie* 2004, **59** : 595-597

AZADI A, DILDY GA, III. Universal screening for substance abuse at the time of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2008, **198** : e30-e32

BAKKER MK, JENTINK J, VROOM F, VAN DEN BERG PB, DE WALLE HE, et coll. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006, **113** : 559-568

BANDSTRA ES, MORROW CE, MANSOOR E, ACCORNERO VH. Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *J Addict Dis* 2010, **29** : 245-258

BARKLEY RA, FISCHER M, SMALLISH L, FLETCHER K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 2003, **111** : 97-109

BIEDERMAN J, WILENS T, MICK E, SPENCER T, FARAONE SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999, **104** : e20

BIEDERMAN J, MONUTEAUX MC, SPENCER T, WILENS TE, MACPHERSON HA, et coll. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2008, **165** : 597-603

BIRNBAUM CS, COHEN LS, BAILEY JW, GRUSH LR, ROBERTSON LM, et coll. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series. *Pediatrics* 1999, **104** : e11

BONNOT O, VOLLSET SE, GODET PF, D'AMATO T, DALERY J, et coll. In utero exposure to benzodiazepine. Is there a risk for anal atresia with lorazepam? *L'Encephale* 2003, **29** : 553-559

BOYER EW, MCCANCE-KATZ EF, MARCUS S. Methadone and buprenorphine toxicity in children. *Am J Addict* 2010, **19** : 89-95

BROWN RT, AMLER RW, FREEMAN WS, PERRIN JM, STEIN MT, et coll. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005, **115** : e749-e757

BURKE JD, LOEBER R, LAHEY BB. Which aspects of ADHD are associated with tobacco use in early adolescence? *J Child Psychol Psychiatry* 2001, **42** : 493-502

CALDERON-MARGALIT R, QIU C, ORNOY A, SISCOVICK DS, WILLIAMS MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009, **201** : 579

CALLAGHAN RC, CUNNINGHAM JK, SAJEEV G, KISH SJ. Incidence of Parkinson's disease among hospital patients with methamphetamine-use disorders. *Mov Disord* 2010, **25** : 2333-2339

CHILCOAT HD, BRESLAU N. Pathways from ADHD to early drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1347-1354

COLLOPY KT, FRIESE G. Prescription for danger. Prescription drug abuse is rampant among today's adolescents; here's what you need to know about this epidemic. *EMS World* 2010, **39** : 34, 36, 38-45

COOMBS N. Infants of parents who misuse drugs. *In* : Infants of parents with mental illness: Developmental, clinical, cultural and personal perspectives. WILLIAMS AS, COWLING V (eds). Australian Academic Press, *Bowen Hills*, QLD Australia, 2008 : 195-211

CZEIZEL AE, ROCKENBAUER M, SORENSEN HT, OLSEN J. A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol* 2004, **26** : 593-598

DE LAS CUEVAS C, DE LA ROSA MA, TROYANO JM, SANZ EJ. Are psychotropics drugs used in pregnancy? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16** : 1018-1023

DEBOOY VD, SESHIA MM, TENENBEIN M, CASIRO OG. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy. Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child* 1993, **147** : 1062-1065

DOLOVICH LR, ADDIS A, VAILLANCOURT JM, POWER JD, KOREN G, et coll. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998, **317** : 839-843

EGEN-LAPPE V, HASFORD J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60** : 659-666

ENGELAND A, BRAMNESS JG, DALTVEIT AK, RONNING M, SKURTVEIT S, et coll. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol* 2008, **65** : 653-660

FARAONE SV, BIEDERMAN J, MORLEY CP, SPENCER TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008, **47** : 994-1009

FINDLING RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther* 2008, **30** : 942-957

FORRAY A, FOCSENEANU M, PITTMAN B, MCDOUGLE CJ, EPPERSON CN. Onset and exacerbation of obsessive-compulsive disorder in pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 2010, **71** : 1061-1068

FRANCES C, HOIZEY G, MILLART H, TRENQUE T. Paediatric methylphenidate (Ritalin) restrictive conditions of prescription in France. *Br J Clin Pharmacol* 2004, **57** : 115-116

GAGNE JJ, MAIO V, BERGHELLA V, LOUIS DZ, GONNELLA JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, **64** : 1125-1132

GENTILE S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010, **27** : 675-686

GIDAI J, ACS N, BÁNHIDY F, CZEIZEL AE. No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. *Toxicol Ind Health* 2008a, **24** : 29-39

GIDAI J, ACS N, BÁNHIDY F, CZEIZEL AE. A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women. *Toxicol Ind Health* 2008b, **24** : 41-51

GIDAI J, ACS N, BÁNHIDY F, CZEIZEL AE. A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development. *Toxicol Ind Health* 2008c, **24** : 61-68

GULER O, SAHIN FK, EMUL HM, OZBULUT O, GECICI O, et coll. The prevalence of panic disorder in pregnant women during the third trimester of pregnancy. *Compr Psychiatry* 2008, **49** : 154-158

GUPTA M, MULVIHILL AO, LASCARATOS G, FLECK BW, GEORGE ND. Nystagmus and reduced visual acuity secondary to drug exposure in utero: Long-term follow-up. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011, 1-6

HAMILTON R, MCGLONE L, MACKINNON JR, RUSSELL HC, BRADNAM MS, et coll. Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 2010, **94** : 696-700

HARDY JR, LEADERER BP, HOLFORD TR, HALL GC, BRACKEN MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15** : 555-564

HEADLEY J, NORTHSTONE K, SIMMONS H, GOLDING J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60** : 355-361

HERTZ JA, KNIGHT JR. Prescription drug misuse: a growing national problem. *Adolesc Med Clin* 2006, **17** : 751-769

HUMPHREYS C, GARCIA-BOURNISSEN F, ITO S, KOREN G. Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. *Can Fam Physician* 2007, **53** : 1153-1155

HUNT RW, TZIOUMI D, COLLINS E, JEFFERY HE. Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero. *Early Hum Dev* 2008, **84** : 29-35

HUSS M, POUSTKA F, LEHMKUHL G, LEHMKUHL U. No increase in long-term risk for nicotine use disorders after treatment with methylphenidate in children with

attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a non-randomised retrospective study. *J Neural Transm* 2008, **115** : 335-339

JAIN AE, LACY T. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *J Psychiatr Pract* 2005, **11** : 177-191

JONES HE, O'GRADY KE, JOHNSON RE, VELEZ M, JANSSON LM. Infant neurobehavior following prenatal exposure to methadone or buprenorphine: results from the neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale. *Subst Use Misuse* 2010, **45** : 2244-2257

JONES HE, KALTENBACH K, HEIL SH, STINE SM, COYLE MG, et coll. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010, **363** : 2320-2331

KJAER D, HORVATH-PUHO E, CHRISTENSEN J, VESTERGAARD M, CZEIZEL AE, et coll. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16** : 181-188

KNELLWOLF AL, DELIGNE J, CHIAROTTI F, AULELEY GR, PALMIERI S, et coll. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, **64** : 311-317

KOCIANCIC T, REED MD, FINDLING RL. Evaluation of risks associated with short- and long-term psychostimulant therapy for treatment of ADHD in children. *Expert Opin Drug Saf* 2004, **3** : 93-100

KOLLINS SH. A qualitative review of issues arising in the use of psycho-stimulant medications in patients with ADHD and co-morbid substance use disorders. *Curr Med Res Opin* 2008a, **24** : 1345-1357

KOLLINS SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *J Atten Disord* 2008b, **12** : 115-125

KROUTIL LA, VAN BRUNT DL, HERMAN-STAHL MA, HELLER DC, BRAY RM, et coll. Non-medical use of prescription stimulants in the United States. *Drug Alcohol Depend* 2006, **84** : 135-143

LE STRAT Y, DUBERTRET C, LE FOLL B. Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *J Affect Disord* 2011, Jul 28. [Epub ahead of print]

LACROIX I, DAMASE-MICHEL C, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000, **356** : 1735-1736

LACROIX I, HURAULT C, SARRAMON MF, GUITARD C, BERREBI A, et coll. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009, **65** : 839-846

LAEGREID L, OLEGARD R, WAHLSTROM J, CONRADI N. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987, **1** : 108-109

LAMBERT N. Stimulant treatment as a risk factor for nicotine and sub- stance abuse. *In* : Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science; Best Practices. JENSEN PS, COOPER JR (eds). Civic Research Institute, Kingston, NJ, 2002 : 1-24

LAMBERT NM, HARTSOUGH CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998, **31** : 533-544

LEE E, MANENO MK, SMITH L, WEISS SR, ZUCKERMAN IH, et coll. National patterns of medication use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15** : 537-545

LEIKIN JB, MACKENDRICK WP, MALONEY GE, RHEE JW, FARRELL E, et coll. Use of clonidine in the prevention and management of neonatal abstinence syndrome. *Clin Toxicol (Phila)* 2009, **47** : 551-555

LIN AE, PELLER AJ, WESTGATE MN, HOUDE K, FRANZ A, et coll. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004, **70** : 534-536

LIU AJ, JONES MP, MURRAY H, COOK CM, NANAN R. Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010a, **50** : 253-258

LIU AJ, SITHAMPARANATHAN S, JONES MP, COOK CM, NANAN R. Growth restriction in pregnancies of opioid-dependent mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010b, **95** : F258-F262

LONEY J, KRAMER JR, SALISBURY H. Medicated versus unmedicated ADHD children: adult involvement with legal and illegal drugs. *In* : Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science; Best Practices. JENSEN PS, COOPER JR (eds). Civic Research Institute, Kingston, NJ, 2002 : 1-16

MALM H, MARTIKAINEN J, KLAUKKA T, NEUVONEN PJ. Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, **59** : 127-133

MANNUZZA S, KLEIN RG, MOULTON JL, III. Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003, **13** : 273-282

MANNUZZA S, KLEIN RG, TRUONG NL, MOULTON JL, III, ROIZEN ER, et coll. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008, **165** : 604-609

MARINUCCI L, BALLONI S, CARINCI F, LOCCI P, PEZZETTI F, et coll. Diazepam effects on non-syndromic cleft lip with or without palate: epidemiological studies, clinical findings, genes and extracellular matrix. *Expert Opin Drug Saf* 2011, **10** : 23-33

MCCARTHY JE, SINEY C, SHAW NJ, RUBEN SM. Outcome predictors in pregnant opiate and polydrug users. *Eur J Pediatr* 1999, **158** : 748-749

MCGLONE L, MACTIER H, WEAVER LT. Drug misuse in pregnancy: losing sight of the baby? *Arch Dis Child* 2009, **94** : 708-712

MERKEL RL. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part II. *Expert Opin Drug Saf* 2010, **9** : 917-935

MERKEL RL, JR., KUCHIBHATLA A. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. *Expert Opin Drug Saf* 2009, **8** : 655-668

MILBERGER S, BIEDERMAN J, FARAONE SV, WILENS T, CHU MP. Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children. *Am J Addict* 1997, **6** : 318-329

MINOZZI S, AMATO L, VECCHI S, DAVOLI M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD006318

MORTENSEN JT, OLSEN J, LARSEN H, BENDSEN J, OBEL C, et coll. Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *Eur J Epidemiol* 2003, **18** : 769-771

NASH LT, HACK S. The pharmacological treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2002, **3** : 555-571

OBERLANDER TF, WARBURTON W, MISRI S, RIGGS W, AGHAJANIAN J, et coll. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008, **83** : 68-76

OLFSON M, MARCUS SC, WEISSMAN MM, JENSEN PS. National trends in the use of psychotropic medications by children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, **41** : 514-521

OLFSON M, GAMEROFF MJ, MARCUS SC, JENSEN PS. National trends in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 1071-1077

OSBORN DA, JEFFERY HE, COLE M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD002059

OSBORN DA, JEFFERY HE, COLE MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD002053

PATERNITE CE, LONEY J, SALISBURY H, WHALEY MA. Childhood inattention-overactivity, aggression, and stimulant medication history as predictors of young adult outcomes. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999, **9** : 169-184

PURPER-OUAKIL D. Use of psychotropic drugs in children. *Arch Pediatr* 2008, **15** : 1834-1836

SANAULLAH F, GILLIAN M, LAVIN T. Screening of substance misuse during early pregnancy in Blyth: an anonymous unlinked study. *J Obstet Gynaecol* 2006, **26** : 187-190

SEVILLA-DEDIEU C, KOVESS-MASFETY V. Psychotropic medication use in children and adolescents: a study from France. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008, **18** : 281-289

SWANSON JM, VOLKOW ND. Increasing use of stimulants warns of potential abuse. *Nature* 2008, **453** : 586

SWORTFIGUER D, CISSOKO H, GIRAUDEAU B, JONVILLE-BERA AP, BENSOUDA L, et coll. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy. *Arch Pediatr* 2005, **12** : 1327-1331

VERVERS T, KAASENBROOD H, VISSER G, SCHOBBEN F, DE JONG-VAN DEN BERG, et coll. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2006, **62** : 863-870

VOLKOW ND, SWANSON JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? *Am J Psychiatry* 2008, **165** : 553-555

WALITZA S, MELFSEN S, HERHAUS G, SCHEUERPFLUG P, WARNKE A, et coll. Association of Parkinson's disease with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *J Neural Transm Suppl* 2007, 311-315

WIKNER BN, STILLER CO, BERGMAN U, ASKER C, KALLEN B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16** : 1203-1210

WILENS T. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders – the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *In* : Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science; Best Practices. JENSEN PS, COOPER JR (eds). Civic Research Institute, Kingston, NJ, 2002 : 1-17

WILENS TE, FARAONE SV, BIEDERMAN J, GUNAWARDENE S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003, **111** : 179-185

WINTERFELD U, LE HEUZEY MF, ACQUAVIVA E, MOUREN MC, BRION F, et coll. Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study. *Arch Pediatr* 2009, **16** : 1252-1260

WOULDES TA, WOODWARD LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicol Teratol* 2010, **32** : 406-413. Epub 2010 Jan 25

WU LT, PILOWSKY DJ, SCHLENGER WE, GALVIN DM. Misuse of methamphetamine and prescription stimulants among youths and young adults in the community. *Drug Alcohol Depend* 2007, **89** : 195-205. Epub 2007 Jan 24

YOUNUS M, LABELLARTE MJ. Insomnia in children: when are hypnotics indicated? *Paediatr Drugs* 2002, **4** : 391-403

ZITO JM, SAFER DJ, DOSREIS S, GARDNER JF, BOLES M, et coll. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000, **283** : 1025-1030

11

Conséquences d'une exposition précoce : approche neurobiologique

De nombreuses études étiologiques et épidémiologiques montrent l'importance des événements de vie précoces dans l'installation de troubles des comportements et des psychopathologies à l'âge adulte. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des comportements addictifs, pour lesquels l'exposition à des substances psychotropes pendant une période où la plasticité cérébrale est élevée et le cerveau soumis à de nombreuses réorganisations, peut constituer un facteur de risque important de dépendance à l'âge adulte.

Les données rapportées en clinique sont en grande partie retrouvées dans les études menées chez l'animal. Néanmoins, et malgré les efforts développés en recherche pour élucider les mécanismes neurobiologiques à l'origine des conduites addictives, peu d'études précliniques se sont intéressées spécifiquement aux conséquences comportementales et aux adaptations neurochimiques de l'exposition précoce à des médicaments psychotropes. Parmi ces études, on peut distinguer celles qui considèrent les effets neurobiologiques et comportementaux d'une exposition néonatale (vie fœtale et période d'allaitement) aux médicaments psychotropes, de celles qui étudient l'impact des traitements effectués pendant la période assimilée à l'adolescence qui se situe chez le rongeur entre 4 et 6 semaines d'âge postnatal.

Effets neurobiologiques et comportementaux d'une exposition néonatale aux médicaments psychotropes

Les études précliniques ont essentiellement porté sur quatre familles de molécules psychotropes qui ont été administrées pendant la période néonatale chez le rongeur : les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS), les benzodiazépines, les psychostimulants, ou encore les opioïdes.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs de type ISRS ont comme cible primaire le transporteur de la sérotonine (figure 11.1).

La fluoxétine (Prozac®), ISRS de référence, a été administrée chez des rates gestantes durant une phase correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse chez la femme, période qui coïncide avec la maturation des projections et des récepteurs du système sérotoninergique, cible principale des ISRS. Si les rats nés de ces mères ne présentent pas, à l'âge adulte, de modifications comportementales liées à l'anxiété, certaines données montrent qu'en revanche ils manifestent une sensibilité accrue aux effets renforçants de la cocaïne (Forcelli et Heinrichs, 2008). Les résultats d'une autre étude indiquent que la fluoxétine administrée à des souris pendant la période d'allaitement n'influence pas l'expression de leur anxiété à l'âge adulte, mais altère leurs capacités à réguler certains comportements émotionnels comme pendant la suppression néophobique du comportement alimentaire lié à la nouveauté (Ansorge et coll., 2004). Ainsi, l'hypofonctionnalité du site de recapture de la sérotonine suite à son blocage par un ISRS à un âge critique du développement, pourrait influer sur la maturation des circuits qui modulent les réponses émotionnelles liées à la nouveauté et au stress.

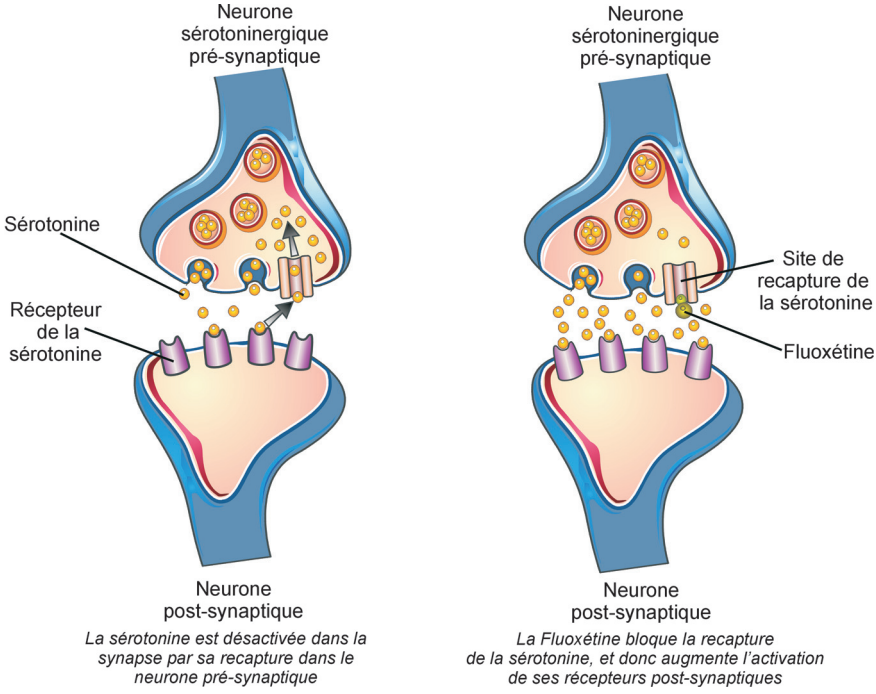


Figure 11.1 : Exemple de blocage du site de recapture de la sérotonine par la fluoxétine (Prozac®)

D'autres données ont par ailleurs été publiées quant à l'influence précoce des ISRS sur l'activité locomotrice mais elles sont contradictoires : les capacités d'exploration sont rapportées diminuées chez des souris adultes exposées aux ISRS entre les jours postnatals PN4 et PN21 (Ansorge et coll., 2004) alors qu'elles sont augmentées chez des rats ayant reçu un traitement similaire entre PN8 et PN21 (Maciag et coll., 2006).

De l'ensemble des travaux cités ci-dessus, il apparaît que les effets des ISRS sont variables d'une espèce à l'autre (rat *versus* souris) et qu'ils n'affectent que de façon discrète les comportements émotionnels de l'animal quand celui-ci est placé dans une situation de stress ou de nouveauté. Leur potentialité à développer un comportement addictif vis-à-vis de la cocaïne chez l'adulte n'est étayée que par une étude (Forcelli et Heinrichs, 2008) qui nécessiterait d'être confortée par d'autres avant de tirer des conclusions définitives.

Benzodiazépines

Bien que très largement utilisées dans la population générale, peu d'études se sont intéressées aux effets à long terme d'une exposition fœtale et/ou postnatale aux benzodiazépines chez le rongeur.

Les benzodiazépines se lient sur un site spécifique des récepteurs pentamériques au GABA de type A ($GABA_A$) et sont des modulateurs allostériques positifs de l'action du GABA : l'occupation du site des benzodiazépines facilite l'effet du GABA sur le canal chlore.

En outre, la liaison des benzodiazépines sur le site mitochondrial leur permet d'exercer une influence indirecte sur le récepteur $GABA_A$ via la synthèse de neurostéroïdes (Kellogg et coll., 2006). En effet, le récepteur des benzodiazépines dit « périphérique » est localisé dans la membrane externe des mitochondries. Il constitue un site de liaison différent de celui présent au niveau du récepteur $GABA_A$. Dans le cerveau, ce récepteur est impliqué dans plusieurs fonctions comme le transport mitochondrial du cholestérol[138] nécessaire à la synthèse de neurostéroïdes qui, en se fixant eux-mêmes sur un des nombreux sites du récepteur $GABA_A$ stimulent la fonction GABAergique.

Chez le rat, l'exposition fœtale au diazépam, benzodiazépine de référence, peut influencer le niveau des neurostéroïdes (en particulier la progestérone (P), la dihydroprogestérone (DHP), la *3α-hydroxy-5α-pregnan-20-one* (3α,5α-THP), la testostérone (T), la dihydrotestostérone, ou encore la 5α-androstan-3α,17β diol) mais cet effet reste discret et dépendant de la région cérébrale étudiée, les structures corticales étant plus sensibles aux effets du diazépam que les structures diencéphaliques (Kellogg et coll., 2006). Ce traitement ne modifie pas les caractéristiques fonctionnelles des récepteurs $GABA_A$ au

138. En raison de cette fonction, le récepteur périphérique des benzodiazépines est actuellement dénommé *translocator protein* ou TSPO.

niveau cortical estimées par la mesure de recapture de chlore (Kellogg et coll., 2006), bien qu'il affecte l'expression de ces récepteurs, composés de plusieurs isoformes (alpha 1-6, bêta 1-4, gamma 1-3). Le diazépam modifie en effet l'expression de la sous-unité γ2S dont la synthèse est augmentée dans le télencéphale et diminuée dans l'hypothalamus des rats exposés pendant la gestation (Roberts et coll., 2001).

Peu d'études ont été consacrées à l'impact fonctionnel d'un traitement précoce par les benzodiazépines. Seuls quelques groupes (dont Schroeder et coll., 1997 ; Kellogg, 1999) ont mis en évidence des conséquences comportementales, en particulier sexe- et stress-dépendantes. Ces groupes s'accordent pour conclure à des perturbations d'ordre mnésique et dans la réactivité émotionnelle relativement modestes en conséquence d'un tel traitement. Cependant, ces résultats doivent être confirmés afin de conclure définitivement à la dangerosité ou au contraire à l'innocuité d'un tel traitement.

Les anesthésiques ont également été abordés dans différentes études afin de connaître l'effet à long terme de ces composés administrés pendant une période de construction cérébrale. Injecté à l'âge de 10 ou 20 jours postnatals chez le rongeur (ce qui correspond à la période de la petite enfance chez l'Homme), le midazolam n'a induit aucun impact à long terme, que ce soit sur l'activité locomotrice ou sur les fonctions cognitives du rat adulte. Des effets aigus et transitoires ont été observés sur l'activité locomotrice, mais n'ont pas été retrouvés à distance du traitement. Quant aux facultés mnésiques des rongeurs, celles-ci ne semblent être affectées ni à court terme ni à long terme par l'administration de cette benzodiazépine (Xu et coll., 2009). Ces effets sont corroborés par une étude de Tan et coll. (2009) qui montre que le midazolam administré entre 8 et 12 jours postanatals, période de synaptogenèse, n'altère que de façon transitoire les épines dendritiques au niveau de la couche CA1 de la Corne d'Ammon de l'hippocampe, région très impliquée dans la régulation de la fonction mnésique. En effet, la diminution de la densité des épines dendritiques et l'accroissement de leur taille observés 24 h après l'administration de midazolam disparaissent à l'âge d'un mois postnatal chez la souris.

Psychostimulants

Les psychostimulants ciblent essentiellement les transporteurs de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline.

Parmi eux, la méthamphétamine administrée pendant la gestation altère le développement postnatal de la descendance et induit des effets qui persistent chez le rat adulte, aussi bien au niveau comportemental qu'au niveau de la neurotransmission dopaminergique. En effet, l'exposition prénatale pendant la durée entière de la gestation altère le développement sensorimoteur (Rokyta et coll., 2008), et augmente les taux de dopamine et de ses métabolites chez les rats exposés. Cet effet est accompagné par des modifications de

l'activité locomotrice mesurée dans un *open field*, les rats exposés ayant des scores d'immobilité significativement plus faibles que les rats témoins. De plus, ces animaux sont davantage réactifs à l'injection aiguë de méthamphétamine, indiquant ainsi une sensibilisation potentielle aux psychostimulants (Bubenikova-Valesova et coll., 2009).

En ce qui concerne le méthylphénidate, rares sont les études qui se sont consacrées aux effets d'un traitement prénatal chez le rongeur. Une étude rapporte une diminution d'anxiété et une augmentation du comportement exploratoire chez les souris dont la mère est traitée pendant la gestation avec du méthylphénidate (McFadyen et coll., 2004).

Opioïdes

Les opiacés ont comme cibles les récepteurs aux opiacés au nombre de quatre : mu, delta, kappa et ORL-1 (*Opioid-Like Receptor 1*).

Des études qui se sont penchées sur l'effet de la morphine et des opiacés administrés pendant la période prénatale, il ressort clairement que l'exposition à la morphine se traduit par une détérioration de la plasticité synaptique hippocampique et une altération de la mémoire spatiale. Ces effets sont en outre accompagnés par une diminution de la neurotransmission GABAergique (Niu et coll., 2009). En ce qui concerne le développement éventuel d'une préférence ultérieure aux substances d'abus, Malanga et Kosofsky (2003) rapportent que l'exposition prénatale à la morphine est associée à une augmentation aussi bien d'auto-administration de cocaïne et d'héroïne que de préférence de place conditionnée pour la morphine chez l'adulte. Par ailleurs, Schrott et coll. (2008) ont montré que le dérivé à demi-vie longue de la méthadone, le L-alpha-acétyl-méthadol (LAAM), administré pendant la gestation, altérait les performances cognitives, particulièrement la mémoire de travail chez les rats adultes issus de mère traitée. Ces effets cognitifs étaient accompagnés d'une diminution significative de l'expression du précurseur du facteur neurotrophique le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) au niveau de l'hippocampe. De même, l'exposition prénatale à la méthadone est associée à une augmentation de l'auto-administration de morphine et de l'activité locomotrice spontanée (Malanga et Kosofsky, 2003).

Impacts neurochimique et comportemental des médicaments psychotropes administrés pendant la période juvénile chez le rongeur

Bien que la plupart des études portant sur la prise de psychotropes chez le rongeur juvénile soient consacrées aux effets des divers composés d'abus (substances illicites, alcool, tabac…), un certain nombre de recherches se sont

intéressées aux effets des médicaments psychotropes administrés à cette période de la vie. L'essentiel d'entre elles portent sur les effets de la prise de méthylphénidate pendant la période pubertaire, soit chez l'animal adulte sain, soit dans un modèle d'hyperactivité chez le rat.

Méthylphénidate

Dans leur grande majorité, les études montrent que, chez l'animal adulte sain, le méthylphénidate administré pendant la période juvénile ne modifie pas la sensibilité à des drogues d'abus. Ainsi, des souris traitées par le méthylphénidate entre 15 et 28 jours d'âge postnatal (période définie comme « préadolescente » chez la souris) ne montrent pas de sensibilisation ultérieure accrue à la cocaïne (Guerriero et coll., 2006). Ce traitement semble néanmoins induire des adaptations neurobiologiques à long terme puisqu'il augmente la sensibilité aux effets aversifs de la cocaïne et, chez les rats traités, l'expression du facteur de transcription CREB augmente fortement dans le noyau accumbens, région associée au circuit de la récompense (Andersen et coll., 2002). Or, CREB active des gènes codant pour des protéines qui inhibent le système de récompense, induisant alors un phénomène de tolérance.

Dans leur ensemble, les travaux montrent qu'administré à un âge précoce (mais pas à l'âge adulte), le méthylphénidate induit une aversion pour la cocaïne (Brenhouse et coll., 2009), ou encore réduit les niveaux de son auto-administration (Thanos et coll., 2007). Une autre étude rapporte que ce même traitement est sans conséquence sur le comportement ultérieur vis-à-vis de la cocaïne et sur la préférence au sucre quel que soit le sexe de l'animal traité (Ferguson et Boctor, 2010). De même, le méthylphénidate délivré pendant le développement ne modifie pas la prise d'alcool chez le rat adulte (Soeters et coll., 2008).

Plus généralement, l'exposition au méthylphénidate pendant la période juvénile diminue la sensibilité à différents types de récompense (préférence de place pour la cocaïne, effets récompensants du saccharose, ou encore comportement sexuel) suggérant, là encore, un dysfonctionnement du système de récompense suite à ce traitement précoce (Mague et coll., 2005). Néanmoins, l'étude de Boeck et coll. (2009) rapporte que, chez le rat, la prise de caféine pendant l'adolescence peut induire une sensibilisation à l'effet hyperlocomoteur du méthylphénidate administré à l'âge adulte, probablement via la voie de transduction DARPP-32 (*dopamine and cAMP-regulated phosphoproteins of 32 kDa*) qui participe à l'effet comportemental de plusieurs psychostimulants.

Toutefois, quelques études montrent que l'exposition précoce au méthylphénidate pourrait augmenter la motivation pour des composés dits « renforçants » à faible dose, ce qui pourrait démontrer un risque ultérieur à développer une appétence pour la cocaïne (Brandon et coll., 2001). Mais ces études sont rares et ne reflètent pas les données généralement rapportées dans la littérature.

Dans un modèle d'hyperkinésie induite par une injection de méthamphétamine chez le rongeur à 14 jours postnatals, les données montrent une amélioration de paramètres fonctionnels, comme l'attention ou la mémoire de travail sous méthylphénidate (Grund et coll., 2006), accompagnée d'une réduction des taux tissulaires de monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline) (Ruocco et coll., 2010). Par ailleurs, chez des rats spontanément hypertendus et décrits comme modèle d'hyperactivité (Sagvolden et coll., 2005), le méthylphénidate administré pendant la période pubertaire est rapporté comme diminuant les propriétés motivationnelles de la cocaïne, sans néanmoins altérer les réponses des systèmes dopaminergiques à l'injection aiguë de cette dernière (Augustyniak et coll., 2006).

L'ensemble de ces données suggère qu'un traitement néopubertaire par le méthylphénidate ne semble pas induire de risque majoré de développer une appétence ultérieure à des psychostimulants chez l'animal sain, tout comme dans des modèles précliniques d'hyperactivité. Néanmoins, il semble que ce traitement altère de façon durable le système de récompense comme décrit plus haut (altération des taux de monoamines, de la préférence pour des composés à forte valeur motivationnelle...).

Antidépresseurs

Des travaux récents se sont intéressés à l'effet des antidépresseurs de type ISRS chez le rongeur jeune adulte et ont comparé leurs effets à ceux observés chez l'adulte (Karanges et coll., 2011). L'utilisation de cette famille d'antidépresseurs a été en effet associée à un risque accru d'idéations suicidaires chez les adolescents, entraînant une diminution drastique de leur utilisation en clinique humaine (Olfson et coll., 2008). Néanmoins, les bases pharmacologiques de ces effets restent ignorées. L'étude de Karanges et coll. (2011) montre que le traitement avec la paroxétine chez le jeune rat induit des effets comportementaux de type antidépresseur – comme par exemple la diminution du comportement de désespoir dans le test de la nage forcée – moins marqués que ceux observés chez l'adulte. Au niveau neurochimique, le système sérotoninergique, directement impliqué dans la régulation de l'impulsivité, est affecté de la même façon par la paroxétine, quel que soit l'âge de traitement. En revanche, le système dopaminergique (*turn-over* et expression du transporteur) est affecté seulement chez le rat adulte. Bien que, chez le rongeur, le traitement semble affecter différenciellement les adolescents et les adultes, ces données ne sont pas en faveur d'une altération du système de récompense par un traitement antidépresseur chez l'adolescent. Là encore, d'autres travaux sont nécessaires afin d'analyser les effets de cette classe d'antidépresseurs chez le jeune adulte.

En conclusion, l'exposition précoce à des médicaments psychotropes peut induire à l'âge adulte des modifications dans la régulation des comportements émotionnels et/ou des conduites addictives, probablement sous-tendues par l'altération de circuits neurochimiques impliqués dans la régulation cognitive et émotionnelle. Ces effets sont néanmoins dépendants de la substance administrée. Alors que, chez les rongeurs, la prise prénatale d'antidépresseurs peut modifier de façon durable les comportements d'ordre émotionnel, la présence de benzodiazépine dans un cerveau en développement provoque des effets transitoires qui disparaissent rapidement avec l'âge. En outre, les psychostimulants (méthamphétamine) et les opioïdes (morphine) peuvent induire le développement d'une vulnérabilité aux comportements addictifs à l'âge adulte. Pendant l'adolescence, les effets chez les rongeurs d'une exposition aux médicaments psychotropes ne sont que peu renseignés. Outre les données sur le méthylphénidate qui sont relativement bien établies et qui montrent que ce médicament ne semble pas induire un risque accru de développer une addiction ultérieure, les effets des psychotropes pendant la phase tardive du développement doivent impérativement être confortés par d'autres études.

Bibliographie

ANDERSEN SL, ARVANITOGIANNIS A, PLIAKAS AM, LEBLANC C, CARLEZON WA, JR. Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nat Neurosci* 2002, **5** : 13-14

ANSORGE MS, ZHOU M, LIRA A, HEN R, GINGRICH JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 2004, **306** : 879-881

AUGUSTYNIAK PN, KOURRICH S, REZAZADEH SM, STEWART J, ARVANITOGIANNIS A. Differential behavioral and neurochemical effects of cocaine after early exposure to methylphenidate in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research* 2006, **167** : 379-382

BOECK CR, MARQUES VB, VALVASSORI SS, CONSTANTINO LC, ROSA DV, et coll. Early long-term exposure with caffeine induces cross-sensitization to methylphenidate with involvement of DARPP-32 in adulthood of rats. *Neurochem Int* 2009, **55** : 318-322

BRANDON CL, MARINELLI M, BAKER LK, WHITE FJ. Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology* 2001, **25** : 651-661

BRENHOUSE HC, NAPIERATA L, KUSSMAUL L, LEUSSIS M, ANDERSEN SL. Juvenile methylphenidate exposure and factors that influence incentive processing. *Dev Neurosci* 2009, **31** : 95-106

BUBENIKOVA-VALESOVA V, KACER P, SYSLOVA K, RAMBOUSEK L, JANOVSKY M, et coll. Prenatal methamphetamine exposure affects the mesolimbic dopaminergic system and behavior in adult offspring. *Int J Dev Neurosci* 2009, **27** : 525-530

FERGUSON SA, BOCTOR SY. Cocaine responsiveness or anhedonia in rats treated with methylphenidate during adolescence. *Neurotoxicol Teratol* 2010, **32** : 432-442

FORCELLI PA, HEINRICHS SC. Teratogenic effects of maternal antidepressant exposure on neural substrates of drug-seeking behavior in offspring. *Addict Biol* 2008, **13** : 52-62

GRUND T, LEHMANN K, BOCK N, ROTHENBERGER A, TEUCHERT-NOODT G. Influence of methylphenidate on brain development-an update of recent animal experiments. *Behav Brain Funct* 2006, **2** : 2

GUERRIERO RM, HAYES MM, DHALIWAL SK, REN JQ, KOSOFSKY BE. Preadolescent methylphenidate versus cocaine treatment differ in the expression of cocaine-induced locomotor Sensitization during adolescence and adulthood. *Biological Psychiatry* 2006, **60** : 1171-1180

KARANGES E, LI KM, MOTBEY C, CALLAGHAN PD, KATSIFIS A, MCGREGOR IS. Differential behavioural and neurochemical outcomes from chronic paroxetine treatment in adolescent and adult rats: a model of adverse antidepressant effects in human adolescents? *Int J Neuropsychopharmacol* 2011, **14** : 491-504. Epub 2011 Feb 18

KELLOGG CK. Sex differences in long-term consequences of prenatal diazepam exposure: possible underlying mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 673-680

KELLOGG CK, KENJARSKI TP, PLEGER GL, FRYE CA. Region-, age-, and sex-specific effects of fetal diazepam exposure on the postnatal development of neurosteroids. *Brain Res* 2006, **1067** : 115-125

MACIAG D, SIMPSON KL, COPPINGER D, LU Y, WANG Y, LIN RC, PAUL IA. Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry. *Neuropsychopharmacology* 2006, **31** : 47-57

MAGUE SD, ANDERSEN SL, CARLEZON WA. Early developmental exposure to methylphenidate reduces cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward in rats. *Biological Psychiatry* 2005, **57** : 120-125

MALANGA CJ, KOSOFSKY BE. Does drug abuse beget drug abuse? Behavioral analysis of addiction liability in animal models of prenatal drug exposure. *Brain Res Dev Brain Res* 2003, **147** : 47-57

MCFADYEN-LEUSSIS MP, LEWIS SP, BOND TL, CARREY N, BROWN RE. Prenatal exposure to methylphenidate hydrochloride decreases anxiety and increases exploration in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, **77** : 491-500

NIU L, CAO B, ZHU H, MEI B, WANG M, et coll. Impaired in vivo synaptic plasticity in dentate gyrus and spatial memory in juvenile rats induced by prenatal morphine exposure. *Hippocampus* 2009, **19** : 649-657

OLFSON M, MARCUS SC, DRUSS BG. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008, **65** : 94-101

ROBERTS AA, PLEGER GL, KELLOGG CK. Effect of prenatal exposure to diazepam on brain GABA(A) receptor mRNA levels in rats examined at late fetal or adult ages. *Dev Neurosci* 2001, **23** : 135-144

ROKYTA R, YAMAMOTOVA A, SLAMBEROVA R, FRANEK M, VACULIN S, et coll. Prenatal and perinatal factors influencing nociception, addiction and behavior during ontogenetic development. *Physiol Res* 2008, **57** (Suppl 3) : S79-S88

RUOCCO LA, CARNEVALE UA, TRENO C, SADILE AG, MELISI D, et coll. Prepuberal subchronic methylphenidate and atomoxetine induce different long-term effects on

adult behaviour and forebrain dopamine, norepinephrine and serotonin in Naples high-excitability rats. *Behav Brain Res* 2010, **210** : 99-106

SAGVOLDEN T, RUSSELL VA, AASE H, JOHANSEN EB, FARSHBAF M. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005, **57** : 1239-1247

SCHROEDER H, HUMBERT AC, DESOR D, NEHLIG A. Long-term consequences of neonatal exposure to diazepam on cerebral glucose utilization, learning, memory and anxiety. *Brain Res*1997, **766** : 142-152

SCHROTT LM, FRANKLIN LM, SERRANO PA. Prenatal opiate exposure impairs radial arm maze performance and reduces levels of BDNF precursor following training. *Brain Res* 2008, **1198** : 132-140

SOETERS HS, HOWELLS FM, RUSSELL VA. Methylphenidate does not increase ethanol consumption in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Metab Brain Dis* 2008, **23** : 303-314

TAN H, REN RR, XIONG ZQ, WANG YW. Effects of ketamine and midazolam on morphology of dendritic spines in hippocampal CA1 region of neonatal mice. *Chin Med J (Engl)* 2009, **122** : 455-459

THANOS PK, MICHAELIDES M, BENVENISTE H, WANG GJ, VOLKOW ND. Effects of chronic oral methylphenidate on cocaine self-administration and striatal dopamine D2 receptors in rodents 12. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2007, **87** : 426-433

XU H, LIU ZQ, LIU Y, ZHANG WS, XU B, et coll. Administration of midazolam in infancy does not affect learning and memory of adult mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2009, **36** : 1144-1148

12
Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques

Les propriétés renforçantes d'une substance psychoactive sont à l'origine du maintien de sa consommation. Elles peuvent être de nature positive ou négative. Un renforcement positif correspond à un effet direct de la substance sur les voies cérébrales hédoniques (circuit de la récompense). Le renforcement négatif, par le maintien de l'usage, permet par exemple d'éviter les effets désagréables du sevrage. Dans les deux cas, la poursuite de la consommation peut s'accompagner d'une augmentation de la fréquence d'administration.

Ces deux versants peuvent se retrouver dans le mésusage et la pharmacodépendance aux médicaments psychotropes. Ce mésusage correspond à une consommation non-conforme et/ou problématique, qu'il soit à visée thérapeutique, récréative, toxicomaniaque ou pour gérer une dépendance.

Les médicaments psychotropes peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres substances psychoactives, licites ou illicites. Cette association peut être destinée à une recherche d'effets plus importants (synergie), ou à atténuer des effets de descente liés à la prise de drogues (qui se caractérisent par différents symptômes : dysphorie, fatigue, irritabilité, anxiété…).

Les connaissances sur les mécanismes qui sous-tendent les processus d'addiction ont beaucoup progressé au cours des dernières années. Les données acquises permettent aujourd'hui d'appréhender de façon plus concrète les risques de mésusage et de pharmacodépendance aux médicaments psychotropes, d'autant plus si les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différents médicaments psychotropes sont bien définies.

Neurotransmetteurs et circuits impliqués dans la neurobiologie des addictions

Toutes les substances addictives (y compris le tabac et l'alcool) agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux de neurones du système nerveux central, le système mésocorticolimbique, et conduisent à une augmentation extracellulaire de dopamine. Ce système est formé de neurones dopaminergiques (neurones qui synthétisent la dopamine comme neurotransmetteur). Les corps cellulaires de ces neurones sont situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et leurs axones atteignent le noyau accumbens, le tubercule olfactif, le cortex frontal et l'amygdale.

Schématiquement, la voie dopaminergique peut être activée de deux façons :

- une activation directe (figure 12.1) par des substances qui, soit favorisent la libération de dopamine (amphétamine, methamphétamine, phentermine…) soit inhibent sa recapture (cocaïne, méthylphénidate, bupropion…) au niveau des terminaisons dans le noyau accumbens ;
- une activation indirecte (figure 12.2) par des substances (opioïdes tels que morphine, rémifentanyl, buprénorphine, cannabis) qui lèvent l'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV. Cette inhibition est normalement assurée par des interneurones GABAergiques présents dans l'ATV. L'activation des récepteurs opioïdes ou cannabinoïdes présents sur ces interneurones GABAergiques permet de diminuer la libération du neurotransmetteur GABA, et donc de diminuer l'inhibition du neurone dopaminergique, ce qui conduit à une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

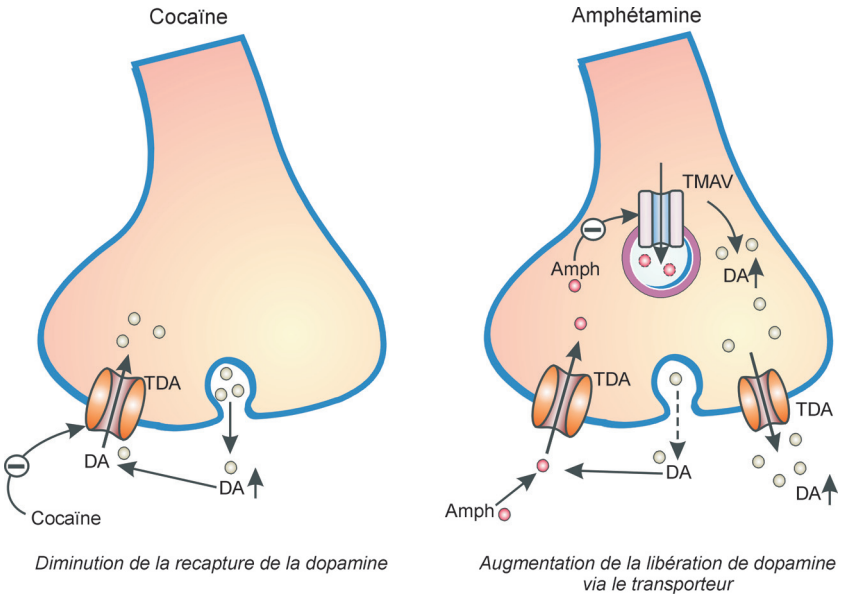


Figure 12.1 : Mécanismes d'action des psychostimulants sur les terminaisons synaptiques dopaminergiques (d'après Katzung et coll., 2009)

La cocaïne inhibe le système de recapture de la dopamine (DA) par son transporteur (TDA), diminuant la clairance de la dopamine dans l'espace synaptique, et entraînant une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine. D'autres psychostimulants (essentiellement les dérivés amphétaminiques) sont substrats du TDA, et peuvent entrer en compétition avec la dopamine. Une fois dans le neurone, ces psychostimulants vont également interagir avec les transporteurs des monoamines vésiculaires (TMAV), et empêcher le remplissage des vésicules, augmentant les concentrations de dopamine dans le cytoplasme. Ceci a pour conséquence d'inverser le fonctionnement du TDA, ce qui contribue à une augmentation de la libération non vésiculaire de dopamine.

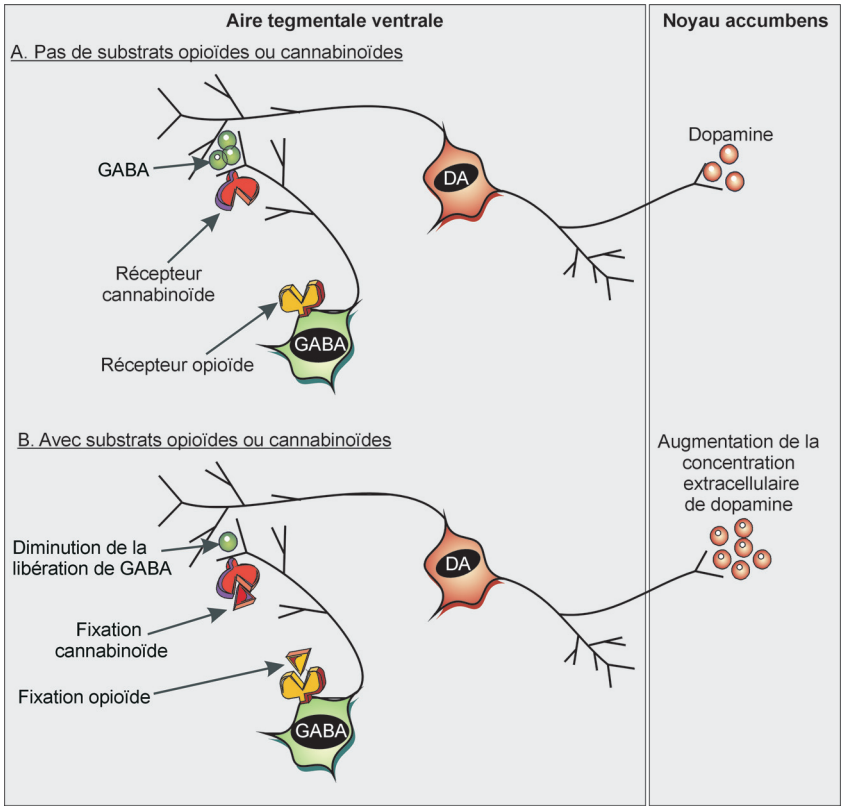


Figure 12.2 : Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique (d'après Katzung et coll., 2009)

Les récepteurs opioïdes et cannabinoïdes sur les interneurones GABAergiques une fois activés par les drogues, inhiberont la libération de GABA, levant ainsi l'inhibition sur le neurone dopaminergique. Ceci aura pour conséquence d'augmenter la libération de dopamine (DA) au niveau de la terminaison dans le noyau accumbens.

La dopamine est certainement une molécule centrale dans la mise en place des processus de dépendance, mais d'autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs sont également impliqués, les principaux étant le GABA, le glutamate, la sérotonine, la noradrénaline et les peptides opioïdes. Les informations reçues sont traitées par un ensemble complexe de circuits neuronaux (figure 12.3). L'implication de ces neurotransmetteurs peut être indirecte, via les interactions qu'ils peuvent avoir avec le système dopaminergique, et/ou directe, avec des modifications spécifiques de ces systèmes dans les processus de dépendance.

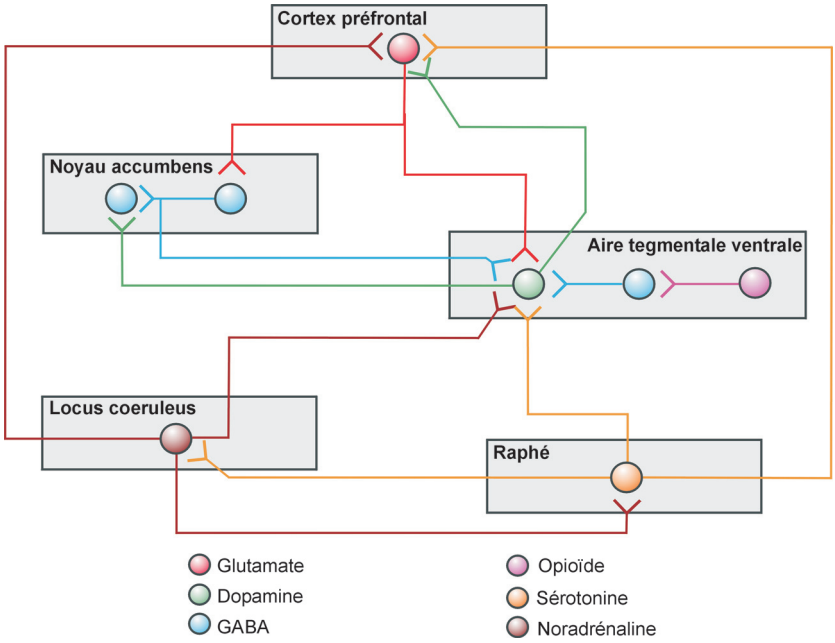


Figure 12.3 : Schéma simplifié des connexions multidirectionnelles entre les principales structures cérébrales du circuit hédonique

Évaluation des effets renforçants d'une substance psychoactive : modèles prédictifs précliniques

Le mésusage est souvent associé à un mode de consommation différent de celui prescrit (modification de la voie d'administration, augmentation des quantités absorbées…) et qui aboutit à augmenter les concentrations cérébrales du produit psychotrope (Sussman et coll., 2006). Il est bien établi que la concentration plasmatique d'une substance addictive et la vitesse à laquelle elle atteint la circulation sanguine conditionnent les effets pharmacologiques, et en particulier les effets renforçants positifs. Ces effets peuvent être explorés expérimentalement chez l'animal.

En France, l'évaluation de l'installation potentielle d'une pharmacodépendance chez l'animal de laboratoire fait partie des recommandations préconisées pour le développement de toute molécule active sur le système nerveux central[139]. Elle a pour but, en particulier, d'estimer le potentiel d'abus. Les études précliniques permettent d'évaluer ce potentiel très tôt (dès l'exposition

139. L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) a émis des recommandations aux demandeurs d'AMM de substances capables d'agir dans le système nerveux central, afin qu'ils réalisent des études précliniques permettant d'évaluer le potentiel addictif des nouvelles molécules, et que les résultats soient présentés dans les dossiers

in utero), d'utiliser une large gamme de doses, et de suivre des animaux traités sur de longues périodes de vie. Plusieurs modèles comportementaux sont actuellement utilisés (revues dans Balster et Bigelow, 2003 ; Ator et Griffiths, 2003).

L'addiction résulte de mécanismes complexes et multifactoriels, faisant intervenir la rencontre d'un individu avec un produit, dans un contexte bien défini. De par sa complexité, il n'existe pas de modèle animal parfait répliquant point par point la pathologie humaine. Néanmoins différents modèles existent, fondés sur les effets positifs des substances (auto-administration, préférence de place conditionnée, modèle de discrimination), ou sur leurs effets négatifs (sevrage, aversion de place conditionnée). Il existe également des modèles fondés sur l'escalade des doses, ou encore des modèles de rechute (auto-administration, préférence de place conditionnée).

Modèle de discrimination

Le modèle de discrimination repose sur trois phases distinctes. La première consiste en l'acquisition d'un comportement : l'animal, le plus souvent un rat, est placé dans une cage en présence de deux leviers (A et B) qu'il peut actionner pour obtenir une récompense (nourriture ou eau sucrée, par exemple). Lors de la deuxième phase (entraînement), le rat apprend à associer les effets que lui procure la substance à l'étude à un comportement spécifique : la substance lui est injectée et seul un des deux leviers est actif (levier A par exemple) puis, de façon alternée, on lui administre le solvant (placebo) et seul l'autre levier (B) est actif. Au cours de cette phase, le travail demandé à l'animal augmente progressivement en passant d'un FR1 (*fixed ratio*, 1 appui = 1 récompense) à un FR3 (3 appuis = 1 récompense), puis FR5, et FR10. Une fois le comportement de l'animal stabilisé, on pourra alors passer à la troisième phase du modèle : le test. Au cours de cette phase, les deux leviers sont inactivés, et on injecte à l'animal la molécule testée (soit une autre molécule que celle utilisée lors de l'entraînement, soit la même molécule mais à une dose différente). Si la préférence de l'animal va vers le levier A, cela indiquera que la substance testée (ou la nouvelle dose utilisée) procure à l'animal des effets subjectifs analogues à ceux de la substance (ou de la dose) de référence. En revanche, si sa préférence va vers le levier B, on pourra conclure que les effets sont semblables à ceux produits par le placebo, et si l'animal ne montre aucune préférence pour l'un ou l'autre levier, on conclura que les effets sont autres.

(EMEA/CHMP/SWP/94227/2004). Ceci concerne par voie de conséquence les demandes émanant de la France.

Modèle d'auto-administration

Le modèle d'auto-administration prend en compte une variable mesurable qui s'apparente à la prise compulsive de substance psychotrope observable chez des patients dépendants. Ce modèle permet de mesurer la valeur hédonique de la substance qui se manifeste par un comportement actif de l'animal en vue de se la procurer. Les substances sont généralement introduites par voie intraveineuse à l'aide d'un cathéter implanté à demeure dans la veine jugulaire. L'animal est placé dans une cage d'expérimentation et relié à un système d'injection qu'il déclenchera à volonté par appui sur un levier. Au cours des premières séances, l'animal activera fortuitement le levier et recevra une injection. Si les effets sont agréables, le rat va répéter cette action afin de s'injecter de plus en plus de produit.

Préférence de place conditionnée

Parmi les diverses approches d'évaluation des effets renforçants d'une molécule psychoactive, la procédure de conditionnement spatial ou de préférence de place conditionnée est l'une des plus intéressantes. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un modèle d'addiction car il n'est pas donné à l'animal la possibilité de s'auto-administrer une substance, mais il permet d'évaluer l'intensité du souvenir, de la valeur hédonique que les effets d'une substance procurent à l'animal. Dans ces expériences, l'animal est placé dans une cage présentant plusieurs compartiments qui se distinguent par la couleur des parois, la texture du sol et par différentes odeurs. Au cours d'une première séance, l'animal va explorer librement les divers compartiments. Dans une deuxième étape, l'animal apprend à associer les effets de la substance à un environnement spécifique : il sera confiné dans un compartiment particulier après l'administration de celle-ci, puis le lendemain dans un autre compartiment après l'administration du solvant. Cette étape est répétée plusieurs jours. Au cours de la troisième phase, l'animal (ne recevant plus d'injection) est réintroduit dans la cage avec libre accès aux différents compartiments. Sa préférence pour le compartiment associé à la substance testée révélera la valeur renforçante du produit. À l'inverse, les effets aversifs d'une substance seront révélés par l'évitement du compartiment associé à la molécule.

Dépendance physique et sevrage

La dépendance physique se traduit par la survenue de symptômes spécifiques comportementaux et somatiques, qui caractérisent le syndrome de sevrage. Elle résulte des mécanismes d'adaptation de l'organisme à une consommation prolongée. Elle peut être accompagnée d'une accoutumance (ou tolérance), c'est-à-dire une nécessité d'augmenter les doses pour éprouver un même effet.

Sensibilisation comportementale

Le terme de sensibilisation réfère à l'augmentation d'une réponse comportementale suite à l'administration répétée d'un composé, par comparaison à celle observée après administration aiguë. Dans le cas des psychostimulants, une sensibilisation du comportement locomoteur chez le rongeur peut être facilement mise en évidence en plaçant l'animal dans une cage munie de cellules photoélectriques. Le nombre de coupures des faisceaux permet de quantifier l'activité locomotrice et ainsi les effets du produit étudié. Cette sensibilisation serait associée à des modifications morphologiques des neurones (avec en particulier des augmentations de la densité des épines dendritiques) et à l'altération à long terme de l'activité de différentes voies de neurotransmission (dopamine, sérotonine, glutamate, par exemple).

Pour résumer, même si ces modèles présentent des limites, ils ont des avantages uniques par rapport aux études cliniques (effet-dose, études longitudinales à long terme…), et sont prédictifs de ce qui peut être observé chez l'Homme. Cependant, lors de l'extrapolation des résultats de l'animal à l'Homme, certaines différences inter-espèces doivent être prises en considération, en particulier le passage de la barrière hémato-encéphalique et le métabolisme des molécules mères. En effet, le passage d'un psychotrope du sang vers le cerveau dépend de la capacité de la substance à traverser une barrière physique composée de cellules endothéliales jointives exprimant sur leur membrane des transporteurs d'efflux et d'influx qui sont capables de moduler les concentrations cérébrales de psychotrope. Cette barrière peut également être une barrière métabolique due à l'expression dans ces cellules endothéliales d'enzymes du métabolisme des médicaments, métabolisme qui peut également se faire au niveau hépatique. La caractérisation des métabolites est importante, les propriétés renforçantes pouvant venir d'un métabolite et non de la molécule mère. Tout métabolite actif chez l'Homme doit être étudié chez l'animal, afin de disposer des meilleures prédictibilités possibles.

Liens entre mésusages et pharmacodépendances

Selon les principes fondamentaux de la pharmacologie, la quantité et la vitesse auxquelles un composé atteint la circulation sanguine, permettant sa distribution dans l'organisme et donc l'accès à ses sites d'action, conditionnent ses effets pharmacologiques. D'un point de vue pharmacocinétique, les effets pharmacologiques d'une molécule dépendent soit de sa concentration maximale (Cmax, effet pic), soit de son exposition systémique reflétée par ses concentrations sanguines en fonction du temps (aire sous la courbe) (figure 12.4).

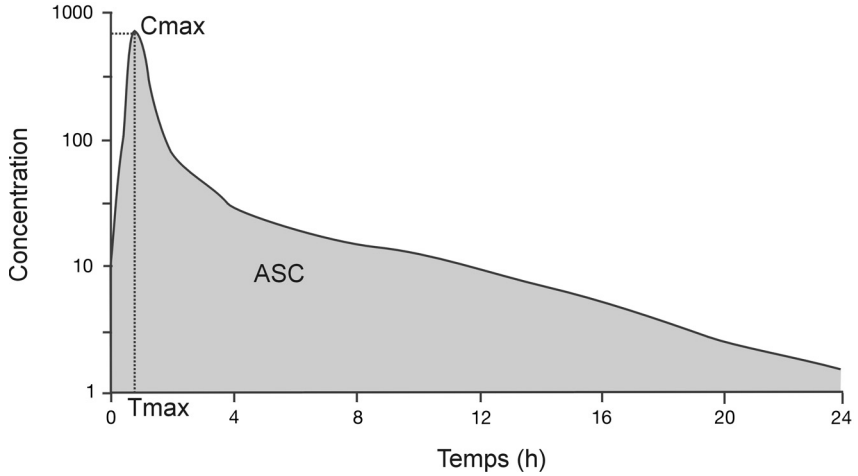


Figure 12.4 : Mesure de la concentration plasmatique d'un produit au cours du temps

Cmax : Concentration maximale observée ; Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax ; ASC : Aire sous la courbe (ou *area under curve)*

Importance de la voie d'administration

Le profil pharmacocinétique d'une substance dépend de la voie d'administration. Le facteur de biodisponibilité définissant la fraction d'une dose qui atteint la circulation sanguine est par définition égal à 100 % pour une administration par voie intra-vasculaire (intraveineuse, intra-artérielle), la substance étant injectée directement dans la circulation, et le Tmax (temps nécessaire pour atteindre la Cmax) est observé très rapidement (de l'ordre de 3 à 5 min) après administration. En revanche, une substance administrée par voie extra-vasculaire (orale, intramusculaire, sous-cutanée…) présente une phase d'absorption avec une biodisponibilité pouvant varier de 0 à 100 % et un Tmax en général plus long (souvent supérieur à 30 min).

La voie d'administration conditionne la dépendance aux substances psychotropes, comme cela a été montré pour la cocaïne qui présente des effets addictifs plus importants lorsqu'elle est fumée plutôt que sniffée. La Cmax de la cocaïne fumée est au moins deux fois supérieure à celle obtenue après consommation par voie nasale (sniff) (Cone, 1995). Les effets addictifs de la cocaïne (et aussi d'autres produits) sont donc très probablement liés à l'effet pic plutôt qu'à son exposition systémique. Cet effet pic se caractérise par le « flash » rapporté par les consommateurs et peut être corrélé à une libération de dopamine (neurotransmetteur du plaisir) rapide et importante.

Des études en neuroimagerie chez l'Homme montrent que la libération rapide de dopamine obtenue après injection intraveineuse de méthylphénidate (composé capable d'augmenter les concentrations de dopamine par blocage

des systèmes de recapture) est associée à des effets renforçants de ce composé. En revanche, une augmentation de dopamine de même amplitude mais plus lente, obtenue après administration orale d'une dose permettant d'obtenir la même concentration cérébrale de méthylphénidate qu'après administration intraveineuse, n'est pas perçue comme renforçante (Volkow et coll., 1999 ; Volkow et Swanson, 2003) (figure 12.5). D'un point de vue mécanistique, le méthylphénidate par voie intraveineuse est capable de mimer les décharges phasiques rapides des neurones dopaminergiques (décharges essentielles pour les effets renforçants), alors que par voie orale il mime les décharges toniques de ces neurones (effets expliquant l'effet thérapeutique) (Swanson et Volkow, 2003). L'importance de la voie d'administration dans le potentiel de propriétés renforçantes du méthylphénidate a également été mise en évidence dans des modèles précliniques : auto-administration, préférence de place conditionnée, sensibilisation comportementale, discrimination (Sellings et coll., 2006 ; Botly et coll., 2008 ; McGovern et coll., 2011).

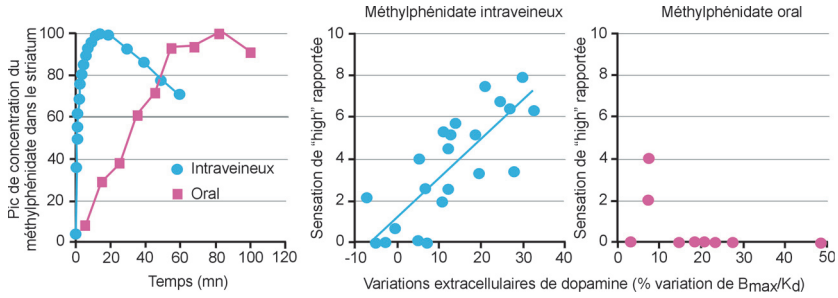


Figure 12.5 : Comparaison des concentrations de méthylphénydate dans le cerveau après administration orale ou intraveineuse, et relation entre les variations extracellulaires de dopamine et la sensation de « *high* » rapportée (d'après Volkow et Swanson, 2003)

La première figure, à gauche, montre les concentrations de méthylphénidate dans le cerveau de babouins après administration orale ou intraveineuse en fonction du temps. Les deux autres figures rapportent les impressions données par des volontaires, 5 min après administration intraveineuse (figure du centre) ou orale (figure de droite). La sensation de « *high* » rapportée n'est présente que lorsqu'il y a augmentation de la libération de dopamine.

Bien que rare (Berman et coll., 2009), une pharmacodépendance au méthylphénidate apparaîtra essentiellement après un mode d'utilisation qui permet une libération rapide de dopamine dans le cerveau (haut dosage, en intranasal ou injection intraveineuse essentiellement) comme peut le faire la cocaïne (Sussman et coll., 2006). Des différences pharmacocinétiques importantes existent néanmoins entre ces deux produits. La clairance du méthylphénidate dans le cerveau est plus lente (90 min), avec un pic de concentration pouvant se maintenir entre 15-20 min, alors que la clairance de la cocaïne est de 20 min, avec un pic de concentration se maintenant seulement entre 2-4 min (Svetlov et coll., 2007).

Importance de la vitesse d'injection

Plusieurs résultats obtenus aussi bien chez l'Homme que chez l'animal montrent également l'importance de la vitesse d'injection par voie intraveineuse, cette vitesse conditionnant la rapidité d'accès aux sites d'action des composés. Ainsi, injecter chez le rat des doses similaires de cocaïne par voie intraveineuse en 1, 5, 25 ou 100 secondes entraîne des réponses différentes tant au niveau de la cinétique de libération de dopamine, que de l'activation de gènes précoces impliqués dans les phénomènes d'addiction et qui sont corrélés à des variations de réponses comportementales (auto-administration, sensibilisation comportementale) (Samaha et coll., 2004 ; Samaha et Robinson, 2005 ; Schindler et coll., 2009). Les effets sont plus prononcés lorsque l'injection est rapide. Ces résultats ont été confirmés chez le singe (Woolverton et Wang, 2004). Chez l'Homme, l'injection intraveineuse d'une même dose d'oxycodone, un analgésique opiacé, en 2, 15, 30, 60 ou 90 min entraîne également des effets très différents, puisque seuls les volontaires recevant le produit en 2 ou 15 min décrivent des effets renforçants (Comer et coll., 2009).

Pharmacodépendance aux médicaments psychotropes partageant les cibles moléculaires de la cocaïne

Le mécanisme d'action de la cocaïne est bien défini ; elle bloque les systèmes de recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, permettant ainsi d'augmenter les concentrations synaptiques de ces neurotransmetteurs. Ces systèmes de recapture sont également les cibles moléculaires des médicaments indiqués dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité et des antidépresseurs.

Médicaments pour le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité

Actuellement, les médicaments indiqués dans le traitement du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) sont des psychostimulants, en particulier le méthylphénidate (Ritaline®) ou encore l'atomoxétine (Strattera®).

Méthylphénidate

Comparé à la cocaïne qui est capable de bloquer trois systèmes de recapture de neurotransmetteurs, le méthylphénidate n'inhibe que deux d'entre eux : dopamine et noradrénaline.

Au niveau moléculaire, les études transcriptomiques menées chez les rongeurs ont montré des régulations de l'expression génique après administration de cocaïne ou de méthylphénidate. L'expression de facteurs de transcription (zif 268, c-fos), de facteurs de plasticité synaptique (Homer 1a) et de neuropeptides

(enképhaline, substance P, dynorphine) est modifiée (augmentation dans la majorité des cas) dans le striatum, une structure jouant un rôle clé dans la neurobiologie des addictions (Yano et Steiner, 2005 et 2007). Néanmoins, la majorité des effets induits par le méthylphénidate sont observés après administration par des voies permettant des concentrations cérébrales élevées (i.p., s.c., i.v.)[140], et les comparaisons entre cocaïne et méthylphénidate montrent que ce dernier induit moins de neuroadaptations (modifications d'expression de gènes). Cette différence pourrait provenir de l'incapacité du méthylphénidate à stimuler la neurotransmission sérotoninergique (Yano et Steiner, 2007).

Au niveau anatomique, les neurones striataux reçoivent d'une part des afférences glutamatergiques issues du cortex cérébral, informatrices du contexte, et, d'autre part, des afférences dopaminergiques originaires de l'aire tegmentale ventrale (ATV) dont l'activation peut être considérée comme un signal de récompense. Le striatum est donc une structure cérébrale qui permet l'association entre un contexte et un signal renforçant, et cet apprentissage associatif aboutit à des adaptations comportementales. Dans les neurones striataux, les épines dendritiques qui intègrent les signaux glutamatergiques et dopaminergiques (figure 12.6), sont des éléments cellulaires-clés dans l'étude des mécanismes qui sous-tendent la consolidation de la trace mnésique.

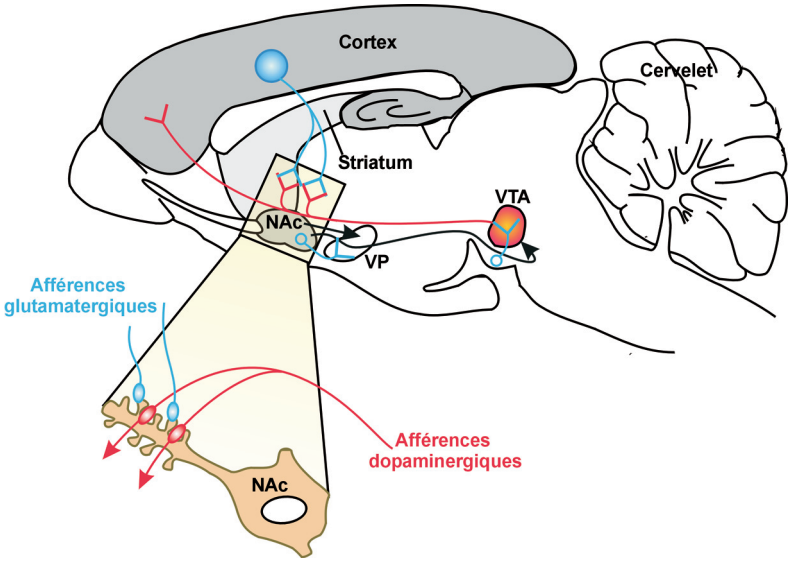


Figure 12.6 : Interactions entre dopamine et glutamate dans le striatum (d'après Hyman et coll., 2006)

NAc : noyau accumbens ; VTA : aire tegmentale ventrale ; VP : pallidum ventral

140. i.p. : intrapéritonéale ; s.c. : sous-cutanée ; i.v. : intraveineuse

Chez les rongeurs, l'administration chronique de méthylphénidate augmente la densité des épines dendritiques des neurones exprimant les récepteurs dopaminergiques D1 dans le *core* et le *shell* du striatum ventral (noyau accumbens), ainsi que des neurones exprimant les récepteurs D2 dans le *shell*. En revanche, la cocaïne augmente les épines dendritiques des neurones exprimant les récepteurs D1 et D2 à la fois dans le *shell* et le *core* du noyau accumbens (Kim et coll., 2009). Les neuroadaptations induites par la cocaïne apparaissent donc plus importantes que celles induites par le méthylphénidate.

Enfin, les études comportementales montrent que différentes espèces animales développent un comportement d'auto-administration (rat, chien, singe) et une préférence de place conditionnée (rat) après administration intraveineuse de méthylphénidate (Sellings et coll., 2006 ; Botly et coll., 2008). Cependant, des contradictions existent concernant l'impact d'une pré-exposition à ce médicament. Certaines études montrent une attirance des animaux plus importante vers d'autres drogues (en particulier la nicotine et la cocaïne) (Schenk et Izenwasser, 2002 ; Wooters et coll., 2008), alors que d'autres, au contraire, mettent en évidence un effet protecteur. Cette divergence dans les résultats semble essentiellement liée à l'âge des animaux. En effet, une exposition au méthylphénidate à l'âge adulte augmente l'auto-administration de cocaïne (Schenk et Izenwasser, 2002) et la préférence de place conditionnée au méthylphénidate (Meririnne et coll., 2001), mais reste sans effet sur la sensibilisation comportementale (Suzuki et coll., 2007). En revanche, une exposition à l'adolescence semble capable de diminuer l'appétence pour la cocaïne (Thanos et coll., 2007 ; Ferguson et Boctor, 2010) et ne modifie pas la consommation d'éthanol à l'âge adulte (Soeters et coll., 2008).

Association méthylphénidate et inhibiteur de recapture de la sérotonine

La principale différence en termes de cibles pharmacologiques entre le méthylphénidate et la cocaïne étant l'inhibition du système de recapture de la sérotonine, l'association du méthylphénidate avec un inhibiteur de ce système (comme la fluoxétine) pourrait permettre de mimer les effets de la cocaïne. Il existe effectivement une potentialisation des effets du méthylphénidate par la fluoxétine (antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de sérotonine ou ISRS, commercialisé sous la spécialité Prozac®), aussi bien au niveau du comportement (stéréotypies, locomotion), que des modifications d'expression de gènes (*c-fos*, *zif 268*) (Steiner et coll., 2010 ; Van Waes et coll., 2010).

Atomoxétine

L'atomoxétine (Strattera®)[141] est un inhibiteur sélectif du système de recapture de la noradrénaline, sans affinité pour les systèmes de recapture de la dopamine et de la sérotonine (Bymaster et coll., 2002) et utilisé pour le

141. L'atomoxetine n'est actuellement pas commercialisée en France.

traitement de l'hyperactivité avec troubles attentionnels de l'enfant. L'injection d'atomoxétine chez le rat n'entraîne pas de libération de dopamine dans le striatum (Bymaster et coll., 2002), ceci pouvant expliquer l'absence d'effets renforçants de cette molécule (Gasior et coll., 2005). Par ailleurs, chez des rats habitués à s'auto-administrer de la cocaïne, si on remplace ce produit par le méthylphénidate, les animaux maintiennent un comportement d'auto-administration. En revanche, lorsque la cocaïne est substituée par l'atomoxétine, les rats perdent peu à peu l'intérêt pour le levier précédemment associé à l'auto-administration de cocaïne (Wee et Woolverton, 2004).

Antidépresseurs

Il existe différentes classes d'antidépresseurs et l'ensemble des données de la littérature relève quelques cas de dépendance avec des molécules ayant des structures chimiques de type amphétaminique (exemple de la tianeptine et de l'amineptine), et très peu de cas de mésusage et de pharmacodépendance chez les patients traités avec les autres classes d'antidépresseurs parmi lesquels des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline (Haddad, 1999). Ces observations sont confortées par les études neurobiologiques.

L'apparition d'une pharmacodépendance pourrait être en lien avec la rupture d'une régulation mutuelle entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques (revue dans Tassin, 2008). Il a en effet été proposé l'hypothèse d'une régulation réciproque entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, par l'intermédiaire respectivement des récepteurs 5-HT2A et α1b-adrénergiques (figure 12.3). Dans le modèle de sensibilisation comportementale, il apparaît que le couplage entre ces deux ensembles neuronaux disparaît lors de la répétition d'injection de drogues (licites ou illicites). De façon très intéressante, cette perte de régulation entre les systèmes noradrénergique et sérotoninergique n'est pas observée avec les antidépresseurs, en particulier la clomipramine et la venlafaxine, qui sont deux molécules capables d'inhiber à la fois les systèmes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. L'étude de ce découplage spécifique pourrait donc représenter un bon marqueur pour différencier les produits avec un potentiel addictif (Tassin, 2008).

Si le risque de pharmacodépendance aux antidépresseurs semble faible dans la population générale, il peut néanmoins être plus important chez des patients ayant rencontré au préalable des problèmes de dépendance à d'autres drogues ou à l'alcool (Quaglio et coll., 2008). Cette plus grande vulnérabilité peut avoir plusieurs origines. Il est en effet bien connu que les drogues sont capables de modifier les réseaux neuronaux (connexions entre les différentes régions cérébrales), l'homéostasie, ou encore induire des modifications épigénétiques, à l'origine de différentes modulations transcriptomiques. Par ailleurs, une sensibilisation des systèmes sérotoninergique et noradrénergique apparaît de façon systématique après une exposition prolongée aux substances psychotropes (cocaïne, morphine, alcool) chez les rongeurs qui se traduit en une libération

extracellulaire très importante de ces neurotransmetteurs lors de la réinjection de la drogue (Tassin, 2008 ; Lanteri et coll., 2008). Sur ces cerveaux « modifiés », les actions des antidépresseurs sur les systèmes de neurotransmission (notamment sérotonine, noradrénaline, dopamine) pourraient alors être amplifiées, ceci pouvant expliquer les risques plus élevés de pharmacodépendance.

Pour résumer, même si certains médicaments psychotropes partagent des cibles communes avec la cocaïne, les données actuelles indiquent des risques de pharmacodépendance relativement faibles, mais avec un impact sans doute non négligeable en regard de leur utilisation très large. Ceci peut s'expliquer par des propriétés pharmacodynamiques différentes, en particulier la sélectivité vis-à-vis des cibles. Les propriétés pharmacocinétiques doivent également être prises en compte. En effet, certaines molécules peuvent être substrats de transporteurs d'influx ou d'efflux, aussi bien au niveau de la barrière hémato-encéphalique que des membranes neuronales, pouvant ainsi modifier les concentrations cérébrales et la distribution intra-neuronale *versus* espace extracellulaire, à l'origine de différences dans les réponses pharmacologiques, comme par exemple le développement ou non d'une pharmacodépendance (Amphoux et coll., 2006 ; Dutheil et coll., 2010).

Pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'un traitement

Les opioïdes sont prescrits pour la prise en charge d'une douleur ou dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés. Les préparations pharmaceutiques à base d'opioïdes sont nombreuses dans la pharmacopée, avec des ligands opioïdes ayant des propriétés pharmacologiques différentes. Les opioïdes sont classés en fonction de leur affinité vis-à-vis des quatre types connus de récepteurs aux opiacés : *mu, delta, kappa* et le récepteur de la nociceptine/orphanine[142] appelé ORL1 *(opioid receptor like-1)*.

Traitement de la douleur

Parmi la diversité des traitements antalgiques, médicamenteux ou autres, les analgésiques opioïdes sont les plus puissants et, à ce titre, ce sont des médicaments majeurs en clinique dans le traitement des douleurs intenses aiguës ou chroniques. La France avait pris un grand retard dans le domaine de leur emploi. La mise en place des différents plans de lutte contre la douleur[143] par les autorités sanitaires de notre pays a permis, d'une part, une utilisation plus

142. Peptide endogène exerçant un effet algésique

143. Un premier plan de lutte contre la douleur a été mis en place en 1998-2000, suivi d'un deuxième programme (2002-2005) et d'un plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010). http://www.sante.gouv.fr/plans-de-lutte-contre-la-douleur.html

appropriée des analgésiques opioïdes par le monde médical et, d'autre part, une meilleure perception de ceux-ci par les patients.

Seuls les agonistes pouvant activer les récepteurs *mu* sont capables de produire des réponses analgésiques fortes, mais ce sont également ceux utilisés dans le cadre d'usage abusif (voir la démonstration avec l'oxycodone dans Beardsley et coll., 2004). Le développement d'une tolérance (nécessitant une augmentation des doses) et la crainte d'abus et de dépendance sont les facteurs majeurs limitant l'accès aux analgésiques opioïdes (Fields, 2011). En pratique, pour la plupart des patients, l'usage médical rationnel des opioïdes pour soulager la douleur n'entraîne pas ou peu de mésusage et de comportement addictif. Ces observations sont également à rapprocher d'études précliniques qui montrent une diminution du potentiel renforçant de la morphine mesuré dans le test de préférence de place conditionnée chez des animaux présentant une douleur (Betourne et coll., 2008). Néanmoins, une pharmacodépendance peut apparaître dans certains cas, en particulier quand les patients continuent à consommer des opioïdes même s'ils ne ressentent plus de douleur. Ces consommations prolongées peuvent conduire à des altérations morphologiques et fonctionnelles de certaines régions cérébrales (Upadhyay et coll., 2010), comme l'amygdale qui est une région connue pour jouer un rôle dans les addictions (Koob et Volkow, 2010).

En fonction de leurs propriétés pharmacologiques spécifiques, tous les agonistes opioïdes capables de se fixer sur les récepteurs *mu* n'auront pas le même potentiel d'induction d'une pharmacodépendance lorsqu'ils sont utilisés dans un contexte d'addiction. Par exemple, le tramadol, qui est un agoniste opioïde atypique, avec des propriétés d'agoniste partiel (opioïde faible, niveau antalgique 2 de l'OMS)[144], présente un faible pouvoir addictif par comparaison à d'autres agonistes opioïdes comme la morphine et le rémifentanil, qui sont des agonistes opioïdes *mu* forts (niveau antalgique 3 de l'OMS) (O'Connor et Mead, 2010). La démonstration a été faite en comparant les résultats obtenus chez différentes espèces animales, et en utilisant différents tests comportementaux (Epstein et coll., 2006).

Traitements de substitution aux opiacés

L'action d'un traitement de substitution vise, en prévenant la symptomatologie psychique et physique du manque, à stabiliser la consommation d'opiacés (principalement l'héroïne) ou, pour le moins, à la diminuer et insérer le patient dans une logique de soins. Ce traitement consiste donc à remplacer la

144. L'OMS a proposé une classification à trois niveaux pour l'utilisation des antalgiques. Elle est essentiellement basée sur l'intensité de la douleur. Niveau 1 : les antalgiques à action préférentiellement « périphérique » pour une douleur légère à modérée. Niveau 2 : les antalgiques opiacés faibles pour une douleur modérée à sévère et/ou en cas d'échec des antalgiques de niveau 1. Niveau 3 : les antalgiques opiacés forts pour une douleur sévère et/ou en cas d'échec des antalgiques de niveau 2.

consommation d'héroïne par la prise de médicaments opiacés (méthadone ou buprénorphine haut dosage) par une voie qui évite les effets de pic (voie orale pour la méthadone ou voie sublinguale pour la buprénorphine). Des essais cliniques sont également en cours aux États-Unis avec des implants sous-cutanés de buprénorphine qui permettent de délivrer une dose faible et régulière de buprénorphine à partir d'une dose unique implantée pour 6 mois (Ling et coll., 2010).

L'usage détourné par injection de la méthadone, telle qu'elle est disponible en France (voie orale), est très difficile. Ceci tient au fait de la présentation galénique de la méthadone sous forme soit de sirop, soit de gélules contenant un gélifiant, rendant difficile, voire impossible la solubilisation du contenu et son transfert dans une seringue.

En revanche, le mésusage (et le détournement) de la buprénorphine demeure fréquent, certains patients n'hésitant pas à cumuler les prescriptions et à s'injecter un filtrat de comprimés. Dans le but d'éviter ces mésusages par injection, la buprénorphine a été associée à un antagoniste opiacé, la naloxone. L'intérêt de cette association est lié à la très mauvaise biodisponibilité (fraction qui atteint la circulation sanguine) de la naloxone par voie orale, alors qu'elle est par définition de 100 % par voie intraveineuse. Autrement dit, cet antagoniste est plus performant par voie intraveineuse que par voie orale. Ainsi, du fait de sa grande biodisponibilité par voie intraveineuse, la naloxone bloquera les effets de la buprénorphine si le médicament buprénorphine/naloxone est injecté (à l'inverse d'une prise par voie orale). Les résultats cliniques montrent globalement que cette association buprénorphine/naloxone n'empêche pas le mésusage par injection, mais le potentiel addictif semble un peu plus faible que celui de la buprénorphine seule (Mammen et Bell, 2009 ; Comer et coll., 2010).

Pharmacodépendance aux benzodiazépines et substances apparentées

Parmi les différents médicaments psychotropes disponibles sur le marché, les membres de la classe des benzodiazépines sont largement prescrits en France et, pour certains, figurent parmi les plus à risque d'engendrer une dépendance.

Benzodiazépines, substances apparentées, et récepteurs au GABA

Le récepteur $GABA_A$ présente, en dehors du site de liaison du GABA, une variété d'autres sites récepteurs topographiquement distincts et capables de reconnaître des substances actives, comme les benzodiazépines ou des hypnotiques (zolpidem ou zopiclone par exemple, qui ont des structures chimiques différentes de celles des benzodiazépines, mais qui agissent sur le même site et

qui sont souvent par extension nommés comme benzodiazépines). Ces substances agissent de manière allostérique avec les sites récepteurs du GABA et modulent la réponse GABAergique. En effet, les benzodiazépines et molécules apparentées ne stimulent pas directement le récepteur mais le rendent plus efficace en augmentant la fréquence d'ouverture du canal chlore lorsque le GABA se fixe. Les récepteurs $GABA_A$ sont des glycoprotéines transmembranaires, qui présentent une grande hétérogénéité de structure mais également une hétérogénéité de réponse pharmacologique, dont les conséquences sont encore mal connues. En effet, ils sont constitués de cinq sous-unités (*alpha, bêta, gamma et delta, thêta*), chacune de ces sous-unités présentant différents sous-types : six types de sous-unités *alpha*, trois de sous-unités *bêta*, trois de sous-unités *gamma* et un type de sous-unités *delta*.

Les sous-unités *alpha* ont fait l'objet d'études plus approfondies. Il a ainsi pu être montré en utilisant des souris génétiquement modifiées que les sous-unités *alpha2* et *alpha3* sont impliquées dans les effets anxiolytiques et myorelaxants, et les sous-unités *alpha5* dans l'apprentissage et la mémoire (figure 12.7) (Atack, 2011a et 2011b). Par ailleurs, l'activation de la sous-unité *alpha1* est suffisante (mais pas nécessaire) pour observer une autoadministration de benzodiazépines, alors que l'activation des sous-unités *alpha2*, 3 et/ou 5 est suffisante pour induire ce comportement, mais de façon beaucoup moins importante que la sous-unité *alpha1* (Rowlett et coll., 2005 ; Licata et coll., 2011).

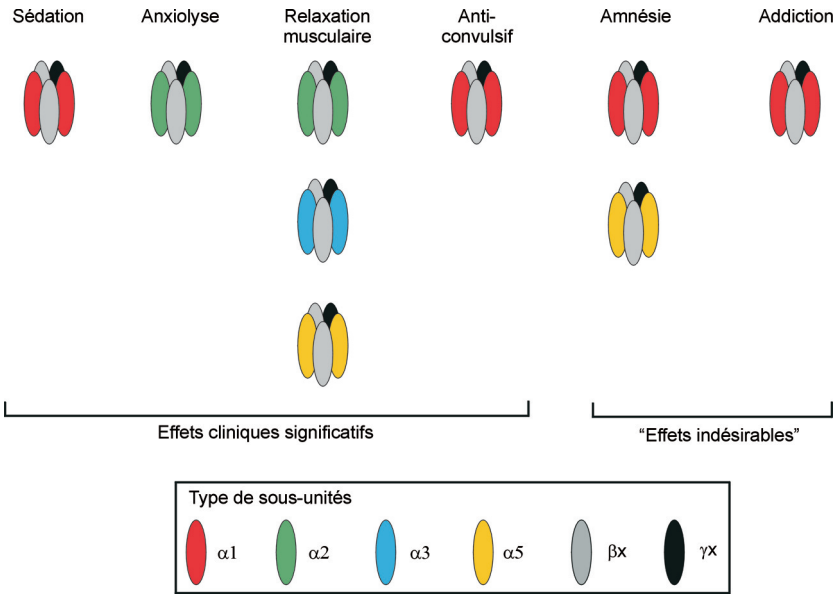


Figure 12.7 : Pharmacologie des benzodiazépines en fonction de la composition en sous-unités alpha des récepteurs $GABA_A$ (d'après Tan et coll., 2011)

Chaque benzodiazépine a un profil pharmacologique spécifique, présentant en particulier des affinités différentes pour les récepteurs $GABA_A$ en fonction de leur composition (Hanson et coll., 2008). Les benzodiazépines et substances apparentées ayant une forte affinité pour les sous-unités *alpha1* (exemple du zolpidem) présentent un potentiel addictif plus élevé chez l'animal (Tan et coll., 2010), et aussi un effet de « *high* » en clinique (Licata et coll., 2011). Il a en particulier été montré dans le test de discrimination chez le singe, le maintien d'un comportement d'auto-administration quand la cocaïne est substituée par le zolpidem (Griffiths et coll., 1992).

Activation des neurones dopaminergiques par les benzodiazépines

Comme évoqué au début de ce chapitre, les neurones dopaminergiques du système mésolimbique sont sous le contrôle inhibiteur de neurones GABAergiques présents dans l'aire tegmentale ventrale. Une étude récente a montré la présence de récepteurs $GABA_A$ possédant spécifiquement des sous-unités *alpha1* sur ces interneurones GABAergiques (Tan et coll., 2010 et 2011). L'activation de ces récepteurs par les benzodiazépines ayant une bonne affinité pour les sous-unités *alpha1* (comme le zolpidem) conduit à une entrée d'ions Cl^- dans le neurone, induisant une hyperpolarisation de celui-ci. Il y a donc inhibition du neurone GABAergique et diminution de la libération de GABA, qui ne peut plus exercer son rôle de frein sur le neurone dopaminergique (Tan et coll., 2010 et 2011). La conséquence est une augmentation de libération de dopamine dans le noyau accumbens (figure 12.8). Ce mécanisme est tout à fait comparable à celui observé avec les opioïdes et les cannabinoïdes ; ils activent aussi leurs récepteurs respectifs présents sur les neurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale qui contrôlent l'activité des neurones dopaminergiques du système mésocortolimbique.

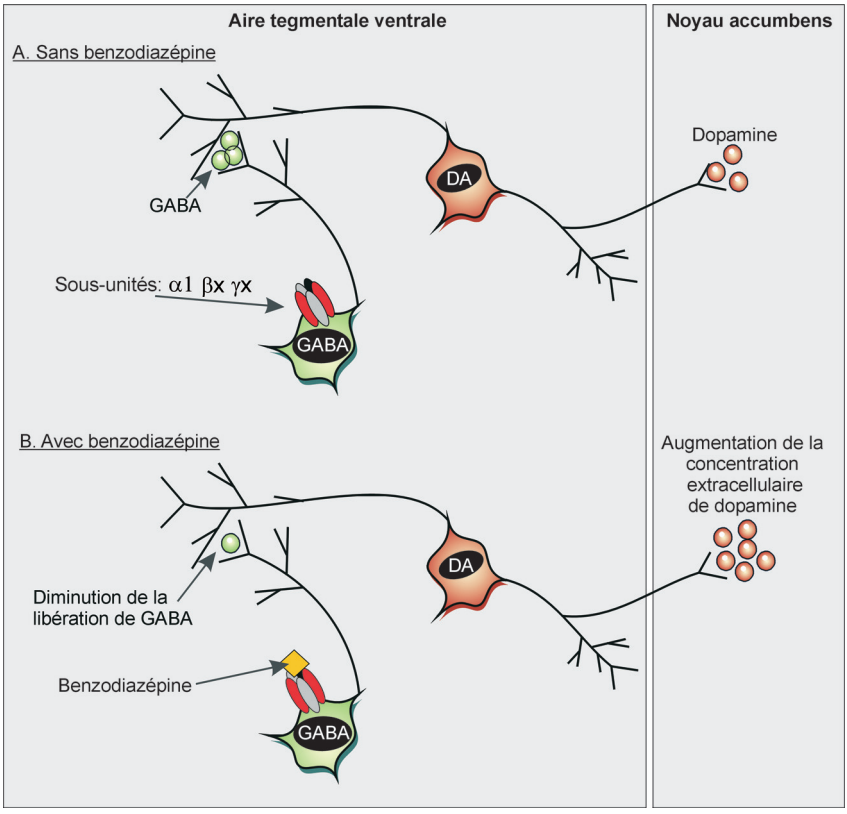


Figure 12.8 : Représentation schématique de l'action des benzodiazépines dans le système mésolimbique (d'après Tan et coll., 2011)

Les neurones dopaminergiques du système mésolimbique sont sous l'influence de neurones GABAergiques présents dans l'aire tegmentale ventrale. Des récepteurs $GABA_A$ sont exprimés sur ces neurones et, lors de leur activation par des benzodiazépines, ils pourront diminuer la libération de GABA, et ainsi lever le frein normalement exercé sur le neurone dopaminergique.
DA : dopamine

Sevrage aux benzodiazépines

Les récepteurs ionotropes AMPA et NMDA, activés par le glutamate, jouent un rôle important dans les mécanismes neurobiologiques des addictions. Comme les récepteurs $GABA_A$, ces récepteurs au glutamate sont composés de différentes sous-unités, et en fonction de la nature de ces sous-unités, la fonctionnalité des récepteurs peut être modifiée. Les récepteurs NMDA sont des hétérotétramères, formés de deux sous-unités NR1 et de deux sous-unités NR2. Les sous-unités NR2 (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D) spécifient les propriétés électrophysiologiques des récepteurs NMDA, telle leur sensibilité au glutamate, leur perméabilité au calcium, ou l'inhibition du magnésium. Les

récepteurs AMPA sont également des hétérotétramères résultant de l'association de deux sous-unités différentes parmi les quatre existantes, nommées GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4. Une fois le récepteur activé, il y a ouverture d'un canal permettant la sortie de potassium de la cellule, et l'entrée de sodium et de calcium. Cette entrée de calcium est dépendante des sous-unités GluR2, leur présence rendant le canal imperméable au calcium. Suite à ces entrées d'ions, il y a dépolarisation de la membrane du neurone cible du glutamate.

Plusieurs études démontrent le rôle important des récepteurs NMDA et AMPA dans les phénomènes de plasticité synaptique, et en particulier dans les mécanismes de pharmacodépendance. Il a été montré que la sensibilisation comportementale à la cocaïne est associée à une modification, à la surface membranaire, des sous-unités des récepteurs AMPA dans le noyau accumbens, avec en particulier une augmentation du rapport GluR1/GluR2 (davantage de GluR1 et moins de GluR2). Les mêmes phénomènes sont observés lors d'un sevrage aux benzodiazépines chez les rongeurs, avec une hypersensibilité des récepteurs AMPA suite au recrutement de sous-unités GluR1 à la place de sous-unités GluR2, ce qui augmente la perméabilité au calcium et induit une dépolarisation de la membrane plus importante (Song et coll., 2007 ; Shen et coll., 2010). Parallèlement à ce phénomène, la composition des récepteurs NMDA est aussi modifiée, avec une diminution des sous-unités NR2B, rendant le canal moins perméable aux ions, et qui aurait pour fonction de s'opposer à l'hyperexcitabilité des récepteurs AMPA, limitant ainsi les effets anxiogéniques du sevrage (Das et coll., 2010 ; Shen et Tietz, 2011).

Pharmacodépendance aux anesthésiques

De structure très proche de la phencyclidine (PCP)[145], la kétamine (Kétalar® à usage humain et vétérinaire) et la tilétamine (Zoletil® à usage vétérinaire) sont des anesthésiques généraux non-barbituriques qui sont toutes deux classées comme stupéfiants en France. Ce sont des antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type NMDA. Elles dépriment certaines régions cérébrales comme le thalamus et le cortex, tandis que d'autres structures, notamment concernant le système limbique, restent activées.

La kétamine et la tilétamine exercent des effets hallucinogènes puissants et leur usage détourné est principalement rencontré en milieu festif, surtout chez les jeunes présentant le même profil que les consommateurs d'ecstasy. Ces substances modifient la perception auditive, visuelle, mais également du temps et de l'espace. Elles sont très prisées pour la sensation de décorporation

145. Ancien anesthésique des années 1950 retiré du marché

qu'elles engendrent, mais également pour gérer la « descente » associée aux produits stimulants. Dans les deux cas, le risque de pharmacodépendance est élevé.

Anesthésique général d'action rapide et brève, le propofol (Diprivan®) possède une activité antagoniste des récepteurs NMDA qui contribuerait aux effets anesthésiques et amnésiques. Il agit également sur les récepteurs $GABA_A$ à l'origine d'une dépression de l'activité cérébrale.

Le potentiel d'abus et de dépendance du propofol est étayé par des données très complètes sur le plan pharmacologique *in vivo* chez l'animal et chez l'Homme. Toutefois, il est intéressant de noter qu'il y a une grande disparité de réponse dans un modèle d'auto-administration chez le rat, certains animaux ne développant pas de comportement d'auto-administration. Cette même diversité a été également rapportée dans des études cliniques (Zacny et coll., 1993).

Interactions médicamenteuses

Les avancées de la recherche ont permis d'identifier un certain nombre de cibles pharmacologiques qui jouent un rôle dans les différentes étapes conduisant à un comportement d'addiction.

Interactions opioïdes-benzodiazépines

Les récepteurs opioïdes *mu* et les récepteurs $GABA_A$ (possédant les sous-unités *alpha1*) sont co-localisés sur les interneurones GABAergiques dans l'aire tegmentale ventrale. Ces deux récepteurs *mu* et $GABA_A$ sont capables, après activation, de lever l'inhibition sur les neurones dopaminergiques qui atteignent les structures limbiques. Il n'est donc pas surprenant d'observer une potentialisation des effets renforçants de l'héroïne par les benzodiazépines dans le modèle de la préférence de place conditionnée (Walker et Ettenberg, 2001).

Dans une étude où des rats sont exposés à la buprénorphine seule ou en association avec des benzodiazépines, il a été mis en évidence, dans certaines régions cérébrales (amygdale, cortex, hippocampe, hypothalamus et thalamus), des augmentations de densité des récepteurs *mu* uniquement chez les rats exposés à l'association buprénorphine et benzodiazépine (Poisnel et coll., 2009).

Par ailleurs, les cas référencés de décès chez les usagers de buprénorphine sont survenus dans le contexte d'un mauvais usage de ce médicament, par voie intraveineuse ou en association avec des benzodiazépines et de l'alcool (Pirnay et coll., 2004).

Autres interactions potentielles

Les études cliniques et précliniques suggèrent l'existence d'interactions entre les systèmes dopaminergiques et muscariniques. Les antimuscariniques (ou atropiniques) réduisent l'hyperactivité cholinergique striatale résultant de la réduction du tonus inhibiteur dopaminergique observé dans la maladie de Parkinson. Utilisé comme antiparkinsonien, le trihexyphénidyle est un atropinique de synthèse commercialisé en France sous le nom d'Artane®. Dans cette classe de médicament, il semble être celui qui possède le potentiel d'abus et de dépendance le plus élevé. Il est souvent consommé en association avec d'autres drogues illicites, l'alcool ou des benzodiazépines (Frauger et coll., 2003 ; Nappo et coll., 2005). C'est un antagoniste des récepteurs muscariniques M1, et il est capable de potentialiser la libération de dopamine induite par la cocaïne, ainsi que ses effets comportementaux (Tanda et Katz, 2007 ; Tanda et coll., 2007).

Le topiramate (Epitomax®) est habituellement utilisé comme antiépileptique et en traitement préventif de la migraine. Il augmente la fréquence d'activation des récepteurs $GABA_A$ par le GABA ainsi que la capacité de ce neuromédiateur à induire l'influx des ions chlore dans les neurones. Par ailleurs, le topiramate antagonise faiblement l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kaïnate/AMPA. Il n'a pas d'effet apparent au niveau des récepteurs de type NMDA. À l'heure actuelle, aucun cas de pharmacodépendance ne semble déclaré avec ce produit. Néanmoins, des études rapportent que le topiramate par voie orale (25 à 50 mg) chez l'Homme est capable d'augmenter les effets subjectifs de la nicotine injectée par voie intraveineuse (Sofuoglu et coll., 2006). Une autre étude montre également une augmentation des effets subjectifs positifs de la méthamphétamine injectée par voie intraveineuse, après administration par voie orale de topiramate (100 à 200 mg) (Johnson et coll., 2007).

La prégabaline (Lyrica®) est autorisée dans le traitement adjuvant des épilepsies partielles rebelles au traitement médicamenteux, le traitement de la douleur neurogène périphérique chez l'adulte, et les troubles anxieux. Il s'agit d'un analogue structural du GABA (3-isobutyl GABA), proche de la gabapentine. De par cette structure chimique proche du GABA, le risque d'abus peut exister. Effectivement depuis 2010, quelques indicateurs mettent en évidence un usage avec un potentiel d'abus de cette molécule (Filipetto et coll., 2010 ; Schwan et coll., 2010 ; Schifano et coll., 2011).

Le modafinil est l'un des stimulants utilisés médicalement dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Les cibles pharmacologiques de cette molécule sont nombreuses. Parmi celles-ci, le système de recapture de la dopamine que le modafinil est capable d'inhiber, ce qui a pour conséquence d'augmenter la motivation pour la réalisation d'une tâche spécifique chez le rat (Young et Geyer, 2010). Il a été montré qu'il augmente la concentration extracellulaire de dopamine dans le striatum chez le singe

(Andersen et coll., 2010). Le modafinil pourrait également agir sur d'autres systèmes. En particulier, cette molécule serait capable d'activer le système histaminique, via les neurones orexines (Ishizuka et coll., 2010). Ce résultat est à mettre en perspective avec ce que l'on sait maintenant du système orexine dans les addictions (Aston-Jones et coll., 2010). Ce neuropeptide semble jouer un rôle important dans les processus de rechute à la cocaïne. Malgré ces résultats précliniques très récents, les études cliniques plus anciennes ne semblaient pas mettre en évidence un mésusage du modafinil, qui aurait peu de propriétés discriminatives vis-à-vis de la cocaïne (Rush et coll., 2002) et peu de propriétés euphorisantes (O'Brien et coll., 2006).

En conclusion, les études cliniques et précliniques soulignent bien les risques de mésusage et de pharmacodépendance des médicaments psychotropes. Les avancées récentes sur les mécanismes neurobiologiques des dépendances aux drogues licites et illicites permettent de mieux appréhender ces risques. Néanmoins, il est important de noter que cette évaluation ne peut être pertinente que si la pharmacologie des médicaments est bien connue. En effet, un certain nombre de circuits neuronaux et de cibles pharmacologiques sont maintenant bien identifiés comme jouant un rôle essentiel dans la mise en place des conduites addictives et leur maintien. Toutes les molécules capables d'interagir sur ces circuits et/ou avec ces cibles peuvent donc présenter des risques de mésusages et de pharmacodépendance.

Même si les médicaments psychotropes sont capables d'agir sur les différentes cibles, il ne faut pas oublier que les propriétés pharmacocinétiques doivent également être intégrées dans l'équation finale de l'évaluation des risques de mésusages et de pharmacodépendance. L'utilisation contrôlée des médicaments psychotropes, en suivant les règles de prescription, ne conduira que très rarement à des pharmacodépendances. Le risque deviendra beaucoup plus élevé s'il y a mésusage (en particulier modification de la voie d'administration, avec injections par voie intraveineuse), favorisant des effets pic au niveau des cibles pharmacologiques cérébrales.

Des adaptations neurobiologiques responsables des pharmacodépendances peuvent également apparaître au cours de consommations prolongées avec certains médicaments. Il est donc important que pour ces médicaments les durées de traitement ne dépassent pas les durées de prescriptions maximales fixées par les agences sanitaires.

L'analyse de la littérature montre également que le risque de mésusage et de pharmacodépendance n'est pas identique chez tous les individus. Il y a bien sûr des facteurs génétiques qui peuvent influencer ce risque, mais également des facteurs épigénétiques et la trajectoire préalable de chacun vis-à-vis de la consommation de composés psychotropes. En effet, des histoires d'usages abusifs ou de mésusages de ces composés peuvent induire des altérations neurobiologiques plus ou moins persistantes, rendant certains patients/utilisateurs plus vulnérables à une exposition à un médicament psychotrope.

BIBLIOGRAPHIE

AMPHOUX A, VIALOU V, DRESCHER E, BRUSS M, MANNOURY LA COUR C, et coll. Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. *Neuropharmacology* 2006, **50** : 941-952

ANDERSEN ML, KESSLER E, MURNANE KS, MCCLUNG JC, TUFIK S, HOWELL LL. Dopamine transporter-related effects of modafinil in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 2010, **210** : 439-448

ASTON-JONES G, SMITH RJ, SARTOR GC, MOORMAN DE, MASSI L, et coll. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res* 2010, **1314** : 74-90

ATACK JR. GABA(A) Receptor Subtype-Selective Modulators. I. alpha2/alpha3-Selective Agonists as Non-Sedating Anxiolytics. *Curr Top Med Chem* 2011a, **11** : 1176-1202

ATACK JR. GABA(A) Receptor Subtype-Selective Modulators. II. alpha5-Selective Inverse Agonists for Cognition Enhancement. *Curr Top Med Chem* 2011b, **11** : 1203-1214

ATOR NA, GRIFFITHS RR. Principles of drug abuse liability assessment in laboratory animals. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** : S55-S72

BALSTER RL, BIGELOW GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** : S13-S40

BEARDSLEY PM, ACETO MD, COOK CD, BOWMAN ER, NEWMAN JL, et coll. Discriminative stimulus, reinforcing, physical dependence, and antinociceptive effects of oxycodone in mice, rats, and rhesus monkeys. *Exp Clin Psychopharmacol* 2004, **12** : 163-172

BERMAN SM, KUCZENSKI R, MCCRACKEN JT, LONDON ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry* 2009, **14** : 123-142

BETOURNE A, FAMILIADES J, LACASSAGNE L, HALLEY H, CAZALES M, et coll. Decreased motivational properties of morphine in mouse models of cancerous- or inflammatory-chronic pain: implication of supraspinal neuropeptide FF(2) receptors. *Neuroscience* 2008, **157** : 12-21

BOTLY LC, BURTON CL, RIZOS Z, FLETCHER PJ. Characterization of methylphenidate self-administration and reinstatement in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008, **199** : 55-66

BYMASTER FP, KATNER JS, NELSON DL, HEMRICK-LUECKE SK, THRELKELD PG, et coll. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002, **27** : 699-711

COMER SD, ASHWORTH JB, SULLIVAN MA, VOSBURG SK, SACCONE PA, et coll. Relationship between rate of infusion and reinforcing strength of oxycodone in humans. *J Opioid Manag* 2009, **5** : 203-212

COMER SD, SULLIVAN MA, VOSBURG SK, MANUBAY J, AMASS L, et coll. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 2010, **105** : 709-718

CONE EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J Anal Toxicol* 1995, **19** : 459-478

DAS P, ZERDA R, ALVAREZ FJ, TIETZ EI. Immunogold electron microscopic evidence of differential regulation of GluN1, GluN2A, and GluN2B, NMDA-type glutamate receptor subunits in rat hippocampal CA1 synapses during benzodiazepine withdrawal. *J Comp Neurol* 2010, **518** : 4311-4328

DUTHEIL F, JACOB A, DAUCHY S, BEAUNE P, SCHERRMANN JM, et coll. ABC transporters and cytochromes P450 in the human central nervous system: influence on brain pharmacokinetics and contribution to neurodegenerative disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010, **6** : 1161-1174

EPSTEIN DH, PRESTON KL, JASINSKI DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol* 2006, **73** : 90-99

FERGUSON SA, BOCTOR SY. Cocaine responsiveness or anhedonia in rats treated with methylphenidate during adolescence. *Neurotoxicol Teratol* 2010, **32** : 432-442

FIELDS HL. The Doctor's Dilemma: Opiate Analgesics and Chronic Pain. *Neuron* 2011, **69** : 591-594

FILIPETTO FA, ZIPP CP, COREN JS. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. *J Am Osteopath Assoc* 2010, **110** : 605-607

FRAUGER E, THIRION X, CHANUT C, NATALI F, DEBRUYNE D, et coll. Misuse of trihexyphenidyl (Artane, Parkinane): recent trends. *Therapie* 2003, **58** : 541-547

GASIOR M, BERGMAN J, KALLMAN MJ, PARONIS CA. Evaluation of the reinforcing effects of monoamine reuptake inhibitors under a concurrent schedule of food and i.v. drug delivery in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005, **30** : 758-764

GRIFFITHS RR, SANNERUD CA, ATOR NA, BRADY JV. Zolpidem behavioral pharmacology in baboons: self-injection, discrimination, tolerance and withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **260** : 1199-1208

HADDAD P. Do antidepressants have any potential to cause addiction? *J Psychopharmacol* 1999, **13** : 300-307

HANSON SM, MORLOCK EV, SATYSHUR KA, CZAJKOWSKI C. Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the gamma-aminobutyric acid type-A (GABAA) receptor are different. *J Med Chem* 2008, **51** : 7243-7252

HYMAN SE, MALENKA RC, NESTLER EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006, **29** : 565-598

ISHIZUKA T, MUROTANI T, YAMATODANI A. Modanifil activates the histaminergic system through the orexinergic neurons. *Neurosci Lett* 2010, **483** : 193-196

JOHNSON BA, ROACHE JD, AIT-DAOUD N, WELLS LT, WALLACE CL, et coll. Effects of acute topiramate dosing on methamphetamine-induced subjective mood. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, **10** : 85-98

KATZUNG B, MASTERS S, TREVOR A. Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition. McGraw-Hill Companies, 2009

KIM Y, TEYLAN MA, BARON M, SANDS A, NAIRN AC, et coll. Methylphenidate-induced dendritic spine formation and DeltaFosB expression in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, **106** : 2915-2920

KOOB GF, VOLKOW ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010, **35** : 217-238

LANTERI C, SALOMON L, TORRENS Y, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 2008, **33** : 1724-1734

LICATA SC, MASHHOON Y, MACLEAN RR, LUKAS SE. Modest abuse-related subjective effects of zolpidem in drug-naive volunteers. *Behav Pharmacol* 2011, **22** : 160-166

LING W, CASADONTE P, BIGELOW G, KAMPMAN KM, PATKAR A, et coll. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010, **304** : 1576-1583

MAMMEN K, BELL J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2009, **10** : 2537-2544

MCGOVERN RW, MIDDAUGH LD, PATRICK KS, GRIFFIN WC, III. The discriminative stimulus properties of methylphenidate in C57BL/6J mice. *Behav Pharmacol* 2011, **22** : 14-22

MERIRINNE E, KANKAANPAA A, SEPPALA T. Rewarding properties of methylphenidate: sensitization by prior exposure to the drug and effects of dopamine D1- and D2-receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, **298** : 539-550

NAPPO SA, DE OLIVEIRA LG, SANCHEZ ZM, CARLINI EDE A. Trihexyphenidyl (Artane): a Brazilian study of its abuse. *Subst Use Misuse* 2005, **40** : 473-482

O'BRIEN CP, DACKIS CA, KAMPMAN K. Does modafinil produce euphoria? *Am J Psychiatry* 2006, **163** : 1109

O'CONNOR EC, MEAD AN. Tramadol acts as a weak reinforcer in the rat self-administration model, consistent with its low abuse liability in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 2010, **96** : 279-286

PIRNAY S, BORRON SW, GIUDICELLI CP, TOURNEAU J, BAUD FJ, RICORDEL I. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004, **99** : 978-988

POISNEL G, DHILLY M, LE BOISSELIER R, BARRE L, DEBRUYNE D. Comparison of five benzodiazepine-receptor agonists on buprenorphine-induced mu-opioid receptor regulation. *J Pharmacol Sci* 2009, **110** : 36-46

QUAGLIO G, SCHIFANO F, LUGOBONI F. Venlafaxine dependence in a patient with a history of alcohol and amineptine misuse. *Addiction* 2008, **103** : 1572-1574

ROWLETT JK, PLATT DM, LELAS S, ATACK JR, DAWSON GR. Different GABAA receptor subtypes mediate the anxiolytic, abuse-related, and motor effects of benzodiazepine-like drugs in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 915-920

RUSH CR, KELLY TH, HAYS LR, WOOTEN AF. Discriminative-stimulus effects of modafinil in cocaine-trained humans. *Drug Alcohol Depend* 2002, **67** : 311-322

SAMAHA AN, ROBINSON TE. Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends Pharmacol Sci* 2005, **26** : 82-87

SAMAHA AN, MALLET N, FERGUSON SM, GONON F, ROBINSON TE. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci* 2004, **24** : 6362-6370

SCHENK S, IZENWASSER S. Pretreatment with methylphenidate sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **72** : 651-657

SCHIFANO F, D'OFFIZI S, PICCIONE M, CORAZZA O, DELUCA P, et coll. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom* 2011, **80** : 118-122. Epub 2011 Jan 4.

SCHINDLER CW, PANLILIO LV, THORNDIKE EB. Effect of rate of delivery of intravenous cocaine on self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009, **93** : 375-381

SCHWAN S, SUNDSTRÖM A, STJERNBERG E, HALLBERG E, HALLBERG P. A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2010, **66** : 947-953. Epub 2010 Jun 19

SELLINGS LH, MCQUADE LE, CLARKE PB. Characterization of dopamine-dependent rewarding and locomotor stimulant effects of intravenously-administered methylphenidate in rats. *Neuroscience* 2006, **141** : 1457-1468

SHEN G, TIETZ EI. Down-regulation of synaptic GluN2B subunit-containing N-methyl-D-aspartate receptors: a physiological brake on CA1 neuron alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid hyperexcitability during benzodiazepine withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 2011, **336** : 265-273

SHEN G, VAN SICKLE BJ, TIETZ EI. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mediates hippocampal glutamatergic plasticity during benzodiazepine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 2010, **35** : 1897-1909

SOETERS HS, HOWELLS FM, RUSSELL VA. Methylphenidate does not increase ethanol consumption in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Metab Brain Dis* 2008, **23** : 303-314

SOFUOGLU M, POLING J, MOURATIDIS M, KOSTEN T. Effects of topiramate in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2006, **184** : 645-651

SONG J, SHEN G, GREENFIELD LJ, JR., TIETZ EI. Benzodiazepine withdrawal-induced glutamatergic plasticity involves up-regulation of GluR1-containing alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors in Hippocampal CA1 neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, **322** : 569-581

STEINER H, VAN WAES V, MARINELLI M. Fluoxetine potentiates methylphenidate-induced gene regulation in addiction-related brain regions: concerns for use of cognitive enhancers? *Biol Psychiatry* 2010, **67** : 592-594

SUSSMAN S, PENTZ MA, SPRUIJT-METZ D, MILLER T. Misuse of "study drugs": prevalence, consequences, and implications for policy. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2006, **1** : 15

SUZUKI T, SHINDO K, MIYATAKE M, KUROKAWA K, HIGASHIYAMA K, et coll. Lack of development of behavioral sensitization to methylphenidate in mice: correlation with reversible astrocytic activation. *Eur J Pharmacol* 2007, **574** : 39-48

SVETLOV SI, KOBEISSY FH, GOLD MS. Performance enhancing, non-prescription use of Ritalin: a comparison with amphetamines and cocaine. *J Addict Dis* 2007, **26** : 1-6

SWANSON JM, VOLKOW ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev* 2003, **27** : 615-621

TAN KR, BROWN M, LABOUEBE G, YVON C, CRETON C, et coll. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 2010, **463** : 769-774

TAN KR, RUDOLPH U, LUSCHER C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci* 2011, **34** : 188-197

TANDA G, KATZ JL. Muscarinic preferential M(1) receptor antagonists enhance the discriminative-stimulus effects of cocaine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2007, **87** : 400-404

TANDA G, EBBS AL, KOPAJTIC TA, ELIAS LM, CAMPBELL BL, et coll. Effects of muscarinic M1 receptor blockade on cocaine-induced elevations of brain dopamine levels and locomotor behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, **321** : 334-344

TASSIN JP. Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol* 2008, **75** : 85-97

THANOS PK, MICHAELIDES M, BENVENISTE H, WANG GJ, VOLKOW ND. Effects of chronic oral methylphenidate on cocaine self-administration and striatal dopamine D2 receptors in rodents. *Pharmacol Biochem Behav* 2007, **87** : 426-433

UPADHYAY J, MALEKI N, POTTER J, ELMAN I, RUDRAUF D, et coll. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain* 2010, **133** : 2098-2114

VAN WAES V, BEVERLEY J, MARINELLI M, STEINER H. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants potentiate methylphenidate (Ritalin)-induced gene regulation in the adolescent striatum. *Eur J Neurosci* 2010, **32** : 435-447

VOLKOW ND, SWANSON JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 1909-1918

VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, LOGAN J, GATLEY SJ, et coll. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **291** : 409-415

WALKER BM, ETTENBERG A. Benzodiazepine modulation of opiate reward. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001, **9** : 191-197

WEE S, WOOLVERTON WL. Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine. *Drug Alcohol Depend* 2004, **75** : 271-276

WOOLVERTON WL, WANG Z. Relationship between injection duration, transporter occupancy and reinforcing strength of cocaine. *Eur J Pharmacol* 2004, **486** : 251-257

WOOTERS TE, NEUGEBAUER NM, RUSH CR, BARDO MT. Methylphenidate enhances the abuse-related behavioral effects of nicotine in rats: intravenous self-administration, drug discrimination, and locomotor cross-sensitization. *Neuropsychopharmacology* 2008, **33** : 1137-1148. Epub 2007 Jun 20

YANO M, STEINER H. Methylphenidate (Ritalin) induces Homer 1a and zif 268 expression in specific corticostriatal circuits. *Neuroscience* 2005, **132** : 855-865

YANO M, STEINER H. Methylphenidate and cocaine: the same effects on gene regulation? *Trends Pharmacol Sci* 2007, **28** : 588-596

YOUNG JW, GEYER MA. Action of modafinil--increased motivation via the dopamine transporter inhibition and D1 receptors? *Biol Psychiatry* 2010, **67** : 784-787

ZACNY JP, LICHTOR JL, ZARAGOZA JG, COALSON DW, UITVLUGT A, et coll. Assessing the behavioral effects and abuse potential of propofol bolus injections in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 1993, **32** : 45-57

13

Pharmacodépendance : facteurs génétiques et épigénétiques

Lorsqu'on parle de maladies génétiques, on fait référence à des maladies dues à la présence d'un ou plusieurs gènes défectueux, entraînant des dysfonctionnements plus ou moins sévères. En outre, deux situations existent. Soit un gène est clairement identifié comme la cause de la maladie, soit la maladie résulte de l'interaction entre plusieurs gènes et de l'action de facteurs environnementaux, comme c'est le cas pour la pharmacodépendance.

Le risque de développer une dépendance à des substances psychoactives en général et à des médicaments psychotropes en particulier est en effet partiellement lié à des facteurs génétiques. Il n'existe pas un gène spécifique à la dépendance à une substance donnée, mais il est probable que plusieurs gènes influencent les risques, notamment ceux qui sont impliqués dans le codage des sites de reconnaissance (récepteurs, transporteurs...) des médicaments psychotropes. Néanmoins, les facteurs environnementaux (facteurs de stress, maltraitance) qui peuvent se traduire par des modifications épigénétiques, jouent également un large rôle dans le développement de la dépendance.

Études épidémiogénétiques sur mésusage, abus et dépendance aux médicaments psychotropes

On regroupe généralement sous le terme d'épidémiologie génétique les études réalisées chez l'Homme qui cherchent à mettre en évidence des facteurs de risque génétiques associés à la survenue de troubles ou de maladies. Cette épidémiologie peut faire appel à différentes techniques : études d'agrégation familiale, études de jumeaux, études d'association avec des gènes définis a priori, ou études pangénomiques sans a priori, études d'interactions gène-environnement. Ces différentes techniques se développent et devraient contribuer à construire de nouveaux modèles physiopathologiques du mésusage, de l'abus ou de la dépendance aux médicaments psychotropes dans les prochaines années.

Le mésusage de médicaments psychotropes, tout comme l'abus ou la dépendance à ces mêmes médicaments, sont des comportements complexes dont l'étiologie est multifactorielle, mêlant des facteurs sociaux, environnementaux et génétiques. Ces derniers sont polygéniques et à pénétrance variable, impliquant une multitude de gènes chacun jouant un rôle mineur (Kendler et coll., 2006 ; Gorwood et coll., 2007 ; Agrawal et Lynskey, 2008). L'action de ces facteurs n'est pas simplement additive puisqu'ils s'influencent mutuellement. Pour ajouter à la complexité, différents profils génétiques qui déterminent des protéines dont les fonctions n'ont rien en commun peuvent concourir par des chemins physiopathologiques divers à la survenue d'un même trouble ou d'une même maladie.

Les études réalisées dans le domaine des addictions s'intéressent moins souvent aux troubles liés à l'usage de médicaments psychotropes isolément qu'aux addictions en général. Dans la mesure où les addictions à des produits licites ou illicites sont très fréquemment associées chez les mêmes individus, il est probable que l'ensemble des troubles addictifs partagent des facteurs de risque génétiques communs. Néanmoins, l'existence de facteurs de risque spécifiques prédisposant au mésusage de médicaments psychotropes, à leur abus ou dépendance n'est pas exclue. Il pourrait notamment s'agir de gènes impliqués dans une variabilité de la pharmacodynamie ou du métabolisme des médicaments en question.

Les facteurs génétiques influencent le risque d'abus et de dépendance à plusieurs niveaux : la prédisposition des individus à s'exposer et expérimenter la substance ; l'installation de la consommation régulière ; ou plus spécifiquement la vulnérabilité à la dépendance (Agrawal et Lynskey, 2008 ; Bierut, 2011). Concernant l'ensemble des addictions, les facteurs génétiques jouent un rôle modéré dans le risque d'usage de substances (26-40 %) et un rôle plus important dans celui de troubles liés à l'usage de substances (28-79 %) (Agrawal et coll., 2005 ; Beseler et coll., 2006). De fait, il existe des facteurs génétiques et environnementaux communs à l'usage, l'abus et la dépendance, ainsi que des facteurs spécifiques à l'abus et la dépendance (Agrawal et coll., 2005 ; Beseler et coll., 2006). En général, il semble que les facteurs environnementaux sont plus impliqués dans l'initiation de la consommation, tandis que les facteurs génétiques ont un rôle important sur la transition entre un usage régulier et le développement d'une addiction (Kendler et coll., 2000 ; Bierut, 2011).

Les études d'agrégation familiale ont montré une élévation du risque de dépendance chez les apparentés des sujets présentant une dépendance aux substances. Cette accentuation du risque semble spécifique pour chaque substance psychoactive (Agrawal et Lynskey, 2008 ; Bierut, 2011). Ainsi, il pourrait exister des facteurs de risque familiaux qui sous-tendent les troubles liés à l'usage de substances en général et des facteurs de risque familiaux spécifiques à certaines classes de substances psychoactives. Néanmoins, ces études familiales ne permettent pas de distinguer l'influence des facteurs

génétiques et environnementaux, à la différence des études d'adoption qui évaluent les facteurs liés aux parents biologiques et les facteurs liés aux parents adoptifs. Ces dernières montrent une élévation du risque de mésusage de substances chez les enfants lorsque les parents biologiques en souffrent (Agrawal et Lynskey, 2008). Ce sur-risque ferait intervenir deux mécanismes : direct et indirect par l'intermédiaire du trouble de la personnalité de type antisocial. Ce trouble a une étiologie partiellement génétique et le fait d'en être atteint constitue en soi un facteur de risque d'usage de produits et d'addiction.

Les études de jumeaux permettent de distinguer les facteurs génétiques (100 % en commun chez les monozygotes et 50 % chez les dizygotes), les facteurs environnementaux partagés par les jumeaux (100 % en commun) et les facteurs environnementaux individuels (0 % en commun). Elles ont montré que la vulnérabilité génétique pour les addictions repose en grande partie sur des facteurs communs pour le tabac, l'alcool et les autres substances (Kendler et coll., 2003 ; Gorwood et coll., 2007 ; Bierut, 2011). Des facteurs génétiques spécifiques des différentes substances auraient une influence modeste sur l'usage (Kendler et coll., 2003). Ces travaux ont permis d'estimer que 87 % de la variance de la dépendance aux sédatifs reposaient sur des facteurs génétiques (Agrawal et Lynskey, 2008). Dans une étude conduite chez des jumeaux, le mésusage des sédatifs semble se distinguer des autres substances par une moindre participation des facteurs environnementaux partagés à la fois pour le risque d'usage, d'abus et de dépendance. De plus, la participation des facteurs génétiques pour le risque d'abus et de dépendance apparaît plus élevé chez les femmes, alors que la participation des facteurs génétiques pour le risque d'usage est peu différente entre les femmes et les hommes (Agrawal et coll., 2005). Dans une étude de jumeaux n'incluant que des femmes, l'usage des médicaments sédatifs n'était lié qu'à des facteurs génétiques, de même que la dépendance quelle que soit la substance étudiée (hallucinogènes, psychostimulants, opiacés, médicaments sédatifs) (Kendler et coll., 1999).

Les études pangénomiques cherchent à corréler la présence d'un trouble ou d'une maladie avec l'ensemble du génome sans a priori de gènes candidats. Cette approche est récente dans les addictions (Li et coll., 2011). Elle permet de suggérer des pistes de gènes susceptibles de constituer des facteurs de risque pour les addictions qui sont en dehors des voies métaboliques classiques (gènes impliqués dans la pharmacodynamie ou le métabolisme des substances abusées, dans le métabolisme des amines cérébrales ou dans le fonctionnement des neurones du circuit de récompense, ou associés à des troubles psychiatriques). Aucune étude pangénomique publiée ne s'est précisément intéressée au mésusage ou à l'abus-dépendance aux médicaments psychotropes.

Enfin, il est important de préciser que les facteurs génétiques et environnementaux interagissent et se modulent entre eux (Gorwood et coll., 2007). Dans le domaine des addictions, les études qui, chez l'Homme, modélisent le risque de

survenue d'une dépendance en fonction de l'interaction de facteurs d'environnement précoce (notamment les antécédents de traumatismes et de violences subis dans l'enfance) avec la présence de facteurs de risque génétiques sont en plein développement. Les résultats actuellement publiés concernent la dépendance au tabac, à l'alcool, à l'héroïne et à la cocaïne. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude d'interactions gènes-environnement dans le mésusage, l'abus ou la dépendance aux traitements psychotropes.

Cette approche de modélisation des interactions gène-environnement concourant au risque d'addiction s'appuie sur des études réalisées dans des modèles animaux qui montrent que des facteurs environnementaux (séparation précoce d'avec la mère, élevage par des animaux ayant moins de comportement de léchage vis-à-vis des nouveaux-nés...) ont une action sur les comportements de prise de produit une fois les animaux devenus adultes. Ces modifications de comportements s'accompagnent de marques épigénétiques qui favorisent ou répriment l'expression des gènes (Wong et coll., 2011).

Les premiers résultats issus de ce type d'approche commencent à être publiés dans le domaine des addictions. Il a ainsi été démontré que des individus seraient génétiquement plus vulnérables à l'environnement (Gorwood et coll., 2007). Un autre exemple d'interaction gène-environnement peut être trouvé dans le fait que l'héritabilité de la dépendance à l'alcool est bien supérieure chez une femme âgée et seule que chez une femme jeune mariée, ou chez des jeunes vivant en zone urbaine que chez des jeunes en zone rurale (Agrawal et Lynskey, 2008). Il existerait également des interactions entre les différents facteurs génétiques entre eux.

En résumé, tous ces travaux illustrent le fait que si susceptibilité génétique il y a, elle doit être appréhendée dans une dynamique d'interactions entre différents facteurs étiologiques. Il est probable que les développements des techniques d'études épidémiogénétiques apportent dans les prochaines années de nouvelles connaissances sur la physiopathologie des dépendances aux différents traitements psychotropes, notamment en complexifiant les modèles d'interactions des différents facteurs de risque ou de protection.

Facteurs génétiques de la dépendance aux médicaments psychotropes

L'intervention de facteurs génétiques dans la dépendance aux médicaments psychotropes est documentée de façon variée selon le type de médicaments. De façon étonnante, au vu du pouvoir addictogène élevé des benzodiazépines, peu d'études aussi bien cliniques que précliniques se sont intéressées aux différents gènes candidats vis-à-vis d'une sensibilité particulière à cette classe de médicaments anxiolytiques et/ou hypnotiques.

Génétique et susceptibilité aux benzodiazépines

Les benzodiazépines exercent leurs effets pharmacologiques via leur interaction avec un site du récepteur $GABA_A$ (figure 13.1). Le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur, est en effet reconnu par deux familles de récepteurs, le récepteur ionotrope $GABA_A$ et le récepteur métabotrope $GABA_B$.

Le récepteur $GABA_A$ qui intéresse le mode d'action des benzodiazépines, est composé de cinq sous-unités glycoprotéiques dont il existe 6 types : *alpha* (1 à 6), *bêta* (1 à 3), *gamma* (1 à 2), *delta, pi, thêta*. Ces sous-unités s'organisent autour d'un pore de conduction des ions chlore. Chaque sous-unité comporte un domaine extra-membranaire contenant les sites de fixation du GABA et d'autres effecteurs (stéroïdes, alcool, benzodiazépines, barbituriques, anesthésiques, convulsivants), et un domaine hydrophobe membranaire qui définit le pore.

Après fixation du GABA, un changement de conformation du récepteur est transmis au pore qui le fait passer d'un état fermé à un état ouvert, ce qui a pour conséquence de le rendre perméable aux ions chlore. Ceux-ci pénètrent alors dans la cellule et l'hyperpolarisent.

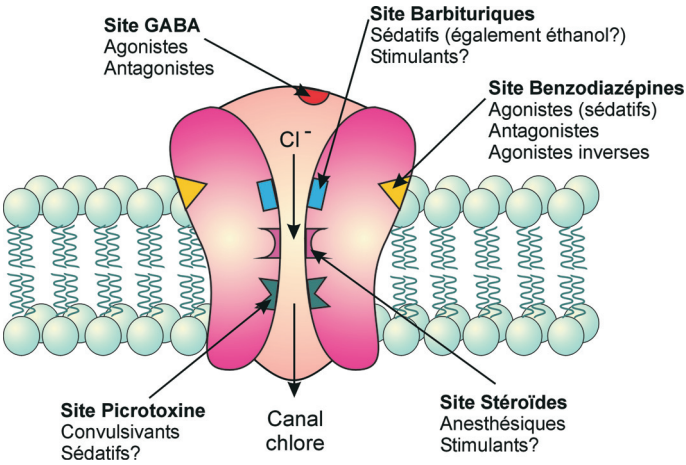


Figure 13.1 : Représentation schématique de l'organisation du récepteur ionotrope $GABA_A$

Certains gènes codant pour des sous-unités des récepteurs $GABA_A$ ont été identifiés comme étant des candidats potentiels à l'origine d'une susceptibilité particulière aux effets des benzodiazépines.

Chez la souris, le gène *Gabrg2* (*gamma-aminobutyric acid A receptor, gamma 2*) codant pour la sous-unité $GABA_A$ $\gamma 2$ a été proposé comme candidat à l'origine de différences phénotypiques dans la dépendance aux pouvoirs sédatif et hypnotique des benzodiazépines. En effet, la lignée murine DBA2/J, qui présente des signes sévères de sevrage aux hypnotiques, possède un allèle

unique *Gabrg2* qui diffère des autres lignées murines par trois résidus nucléotidiques, ce qui se traduit par une séquence protéique particulière (Hood et coll., 2006). De même, la variation allélique de ce même gène *Gabrg2* a été associée à l'intensité des effets aigus de l'alcool et des anesthésiques (Buck et coll., 1997), mettant ainsi en évidence l'implication de cette sous-unité dans la sensibilité aux effecteurs du récepteur $GABA_A$, et en particulier aux benzodiazépines.

Les travaux de Korpi et Seeburg (1993) avaient montré dès 1993 qu'un variant du gène *Gabra6* codant la sous-unité du récepteur $GABA_A$ α6 était impliqué aussi bien dans la sensibilité différencielle à l'alcool que dans la réponse au diazépam. De même, des données chez l'Homme ont impliqué la substitution Pro385Ser de la sous-unité α6 dans la sensibilité aux benzodiazépines, les porteurs de l'allèle Ser385 du gène *Gabra6* étant moins sensibles à leurs effets sédatifs (Iwata et coll., 1999).

Les nombreuses formes du gène *Gabra2* ont été associées chez l'Homme au risque d'alcoolo-dépendance, sans que des études portant sur la susceptibilité aux effets des benzodiazépines ne soient rapportées (Tian et coll., 2005).

Par ailleurs, d'autres systèmes de neurotransmission ont été impliqués dans les mécanismes sous-tendant la tolérance et la dépendance aux benzodiazépines. C'est le cas du système glutamatergique et en particulier de son récepteur ionotrope AMPA. En effet, la délétion génique de la sous-unité GluR-A de ce récepteur modifie l'adaptation aux effets aigus et chroniques des benzodiazépines. Les souris dépourvues de ce récepteur développent une moindre tolérance motrice vis-à-vis du flurazépam (Aitta-Aho et coll., 2009).

Génétique et susceptibilité aux opiacés

En regard de ces quelques études portant sur la susceptibilité génétique vis-à-vis des benzodiazépines, de nombreux travaux se sont intéressés aux facteurs génétiques de la pharmacodépendance en lien avec les opiacés, et en particulier la sensibilité à la méthadone. Il existe en effet une très large variabilité interindividuelle de la concentration sanguine de méthadone pour une dose administrée donnée, et donc pour son effet thérapeutique. Le polymorphisme des gènes codant le transporteur de la méthadone, les enzymes de son métabolisme ou encore ses récepteurs peut – du moins en partie – expliquer cette variabilité.

La méthadone est le substrat de la glycoprotéine P (P-gp) 170 (transporteur d'efflux des xénobiotiques) codée par le gène *Abcb1b*. Plusieurs stratégies ont conduit à démontrer de façon claire une association entre les variants du gène *Abcb1b* et les doses requises de méthadone pour atteindre l'efficacité thérapeutique chez les patients héroïnomanes en substitution.

Le gène *Abcb1b* est très polymorphe, avec plus de 100 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) identifiés aussi bien dans ses régions codantes que non-codantes. Cinq SNPs sont fréquemment observés et parmi eux, les variants

3435C>T et 2677G>T sont associés à une diminution de l'expression de P-gp 170 et par conséquent à une augmentation de la concentration sanguine de méthadone (Li et coll., 2008). Au niveau fonctionnel, les SNPs 1236C>T et 3435C>T seraient impliqués dans la différence entre les doses thérapeutiques « hautes » *versus* « basses » de méthadone nécessaires à la stabilisation clinique du patient (Levran et coll., 2008 ; Li et coll., 2008 ; Yuferov et coll., 2010). Néanmoins, même s'il existe un faisceau d'arguments en faveur de la relation entre les variants *Abcb1b* et la sensibilité à la méthadone, ces résultats doivent être analysés en fonction de l'ethnicité de la population concernée.

Les données établies chez l'Homme sont corroborées par des travaux effectués chez le rongeur. Chez la souris, l'utilisation de carte haplotype, pouvant servir à sélectionner un ensemble optimal de sites polymorphes à nucléotide unique, a clairement démontré que les variants du gène *Abcb1b* pouvaient expliquer les différences interlignées de la sensibilité à la morphine – opiacé analgésique – dans un modèle d'hyperalgie (Liang et coll., 2006). Par ailleurs, chez les souris n'exprimant pas la protéine P-gp, la concentration cérébrale de méthadone est augmentée ainsi que ses effets anti-nociceptifs (Liang et coll., 2006).

D'autres cibles ont été étudiées dans la réponse à la méthadone. C'est le cas des cytochromes P450 (CYP) (Howard et coll., 2002). Plusieurs travaux ont montré que CYP3A4 et CYP2B6 étaient les isoformes majoritaires impliquées dans le métabolisme de la méthadone. Les porteurs du variant *CYP3A4 *1B* nécessitent une dose moins importante de méthadone, de même que les porteurs de l'allèle 6 de *CYP2B6* (Li et coll., 2008 ; Yuferov et coll., 2010).

Enfin, le polymorphisme du gène *OPRM1* codant le récepteur μ des opiacés joue également un rôle majeur dans la réponse à la méthadone. Une centaine de variants ont été identifiés pour ce gène *OPRM1*, dont une vingtaine produisant une modification d'acides aminés. Le variant 118A>G est le plus fréquent. Malgré quelques disparités dans les données de la littérature, il semble que le variant 118A>G diminue les effets de la morphine (myosis, analgésie, dépression respiratoire) et de la méthadone (myosis) (Li et coll., 2008).

En outre, il faut souligner que la méthadone se lie également sur le récepteur glutamatergique NMDA, mais, à ce jour, aucune relation n'a été établie entre un polymorphisme génétique du gène codant le récepteur NMDA et la réponse à la méthadone.

Par ailleurs, des études d'association du génome (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS), technique qui consiste à rechercher les polymorphismes nucléotidiques uniques (SNPs) chez les patients *versus* témoins, ont été conduites chez des dépendants aux opiacés traités par la méthadone. Les données obtenues sont souvent hétérogènes, variant d'une population ethnique à une autre et d'un sexe à l'autre. De ces études, ressortent néanmoins des gènes d'intérêt tels que *NRXN3* qui code la neurexin 3 (protéine d'adhésion présynaptique impliquée dans la juxtaposition des synapses), déjà identifié comme un gène candidat potentiel lié à l'addiction (Hishimoto et coll., 2007 ; Lachman et coll.,

2007 ; Ardayfio et coll., 2010). Cette même approche méthodologique a montré par ailleurs une association de 5 gènes avec le développement de l'addiction à l'héroïne, ces gènes étant ceux codant le récepteur μ des opiacés, les récepteurs mGluR6 et mGluR8 du glutamate, le récepteur nucléaire NR4A2, et le photorécepteur cryptochrome 1 (Yuferov et coll., 2010).

D'autres acteurs ont été étudiés dans le domaine de la dépendance aux opiacés et la réponse à la méthadone. Le rôle des récepteurs des monoamines a été souligné, en particulier ceux du système dopaminergique (Doehring et coll., 2009). Considérant le rôle-clé du récepteur dopaminergique D2 (DRD2) dans le comportement addictif, la modulation de son fonctionnement par les variants du gène *DRD2* a été particulièrement étudiée. Les études de Doehring et coll. (2009) et de Crettol et coll. (2008) montrent respectivement une association fonctionnelle du SNP *DRD2* rs6275C>T et du SNP *DRD2* 957C>T avec la dose de méthadone nécessaire au traitement. Outre les variants du gène *DRD2*, il faut aussi considérer les variants de gène appartenant aux kinases sérine/thréonine impliquées dans la transduction du signal D2.

La variabilité de l'expression du gène du facteur trophique BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) a été également mise en cause dans la réponse thérapeutique à la méthadone. Il a été montré que parmi les 21 SNPs de *BDNF*, 6 étaient associés à l'effet de la méthadone, avec pour conséquence une faible réponse des porteurs de l'haplotype CCGCCG (de Cid et coll., 2008).

Enfin, le polymorphisme du gène *KCNJ6* qui code le canal potassique Kir3.2 ou GIRK2 module les effets des opioïdes et la réponse à la méthadone, puisqu'une plus forte dose journalière est nécessaire aux porteurs du génotype *KCNJ6* rs2070995 AA (Lotsch et coll., 2010).

Les polymorphismes de certains gènes-clés de la régulation monoaminergique ont été clairement impliqués dans le développement des addictions aux opiacés et à la cocaïne et leur traitement. La catéchol-O-méthyltransférase (COMT) exerce un rôle important dans le métabolisme des catécholamines (dont la dopamine, fortement impliquée dans l'addiction) et l'allèle 158Val de son gène est associé avec différents comportements addictifs dans différentes populations ethniques (Yuferov et coll., 2010). En ce qui concerne les enzymes de synthèse de la sérotonine (tryptophane hydroxylases TPH1 et TPH2), la situation est plus complexe car l'association entre variants de gènes et addiction diffère selon les groupes ethniques et le produit (Yuferov et coll., 2010). Néanmoins, ces études ne concernent pas spécifiquement l'addiction aux médicaments psychotropes.

Enfin, des gènes codant d'autres protéines semblent avoir une place non négligeable dans le développement de l'addiction aux opiacés. C'est le cas de gènes codant la protéine régulatrice des protéines G, RGS4, qui agit comme régulateur négatif de la récompense à la morphine (Han et coll., 2010), ou encore la cytokine IL-1β dont les variants 511C et 31T sont plus fréquents

dans une population de dépendants aux opiacés que chez les sujets sains (Liu et coll., 2009).

Génétique et susceptibilité aux psychostimulants

En ce qui concerne la dépendance aux psychostimulants, les études effectuées sur des modèles de souris transgéniques ont montré que de nombreux éléments des systèmes dopaminergique et sérotoninergique sont impliqués, que ce soient les récepteurs dopaminergiques, les transporteurs de la dopamine et de la sérotonine, ou encore les récepteurs de la sérotonine 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A ou 5-HT2C (Chen et coll., 2005 ; Zhu et Reith, 2008 ; Sora et coll., 2010). Toutefois, là encore, la plupart des travaux ont analysé la relation entre des variants géniques de ces cibles moléculaires et les effets des drogues d'abus que sont la cocaïne, les amphétamines, la méthamphétamine, la MDMA (ou ecstasy) et peu de travaux se sont intéressés spécifiquement aux médicaments psychotropes.

La délétion de ces éléments-clés de la transmission monoaminergique diminue en général le comportement lié à la prise de psychostimulants chez la souris, et ceci est particulièrement vrai pour le méthylphénidate. Utilisée dans le cadre du traitement de l'hyperactivité avec troubles attentionnels chez l'enfant, cette molécule bloque de manière non spécifique la recapture des monoamines, avec une meilleure affinité pour les transporteurs de la noradrénaline et de la dopamine que pour ceux de la sérotonine. Les études précliniques montrent que chez les souris dépourvues de transporteur de la dopamine (DAT), certaines réponses comportementales au méthylphénidate sont altérées. En ce qui concerne les effets récompensants de cette substance, ils ne sont modifiés que chez des souris dont l'expression du DAT a été supprimée pendant la période développementale (Sora et coll., 2010).

En résumé, les études citées plus haut montrent que, comme pour les drogues d'abus, plusieurs variants de gènes sont impliqués dans la survenue d'une dépendance aux médicaments psychotropes. Néanmoins, et même s'il existe des arguments montrant la relation entre variants de gènes et sensibilité à des médicaments psychotropes, les études doivent être approfondies et confirmées. En ce qui concerne l'aspect clinique, les études nécessitent d'être évaluées précisément, par exemple avec la prise en compte rigoureuse de l'ethnicité de la population concernée.

Toutefois, les données recueillies par la seule analyse génétique de la pharmacodépendance ne suffisent pas à obtenir une vision claire et convergente de l'implication d'un gène donné dans cette pathologie. Récemment, les études consacrées au rôle des mécanismes épigénétiques ont mis en lumière l'importance de l'environnement dans l'expression de gènes impliqués dans les phénomènes de dépendance.

Facteurs épigénétiques de la dépendance aux médicaments psychotropes

Des travaux ont récemment montré qu'un lien pouvait être établi entre une modification environnementale précoce, la prise d'une substance d'abus et l'expression de gènes à l'âge adulte. C'est le cas par exemple de l'effet de la séparation maternelle dans les deux premières semaines de vie chez le rat. Cet évènement précoce diminue le seuil d'appétence pour la morphine et l'expression du gène codant la pré-pro enképhaline chez le rat devenu adulte (Morel et coll., 2009). C'est également le cas chez l'Homme, comme rapporté par McGowan et coll. (2009). Cette étude montre en effet une plus forte proportion de consommateurs d'alcool et de drogues chez des individus suicidés qui avaient été abusés sexuellement dans leur enfance par rapport à des individus suicidés qui n'avaient pas subi de sévices sexuels. Là encore, l'expression de récepteurs, ici les récepteurs des glucocorticoïdes, est diminuée et la méthylation du promoteur du gène codant ces récepteurs est augmentée, démontrant ainsi l'implication de régulations d'ordre épigénétique suite à un évènement traumatique subi pendant la petite enfance.

Le terme « épigénétique » définit en effet les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements de séquences nucléotidiques au niveau de l'ADN. L'expression d'un gène peut être régulée par différents facteurs, parmi lesquels l'état compacté ou décompacté de la chromatine (figure 13.2).

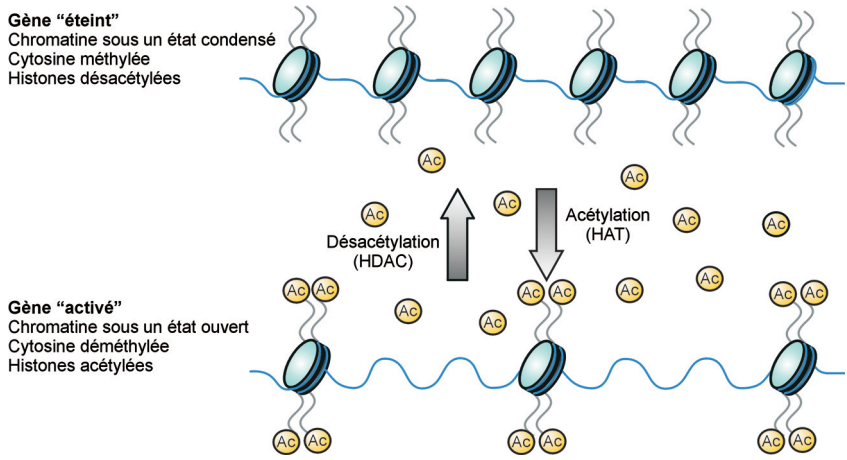


Figure 13.2 : Régulation épigénétique de la transcription des gènes (d'après Pons et coll., 2009)

HDAC : Histone désacétylase ; HAT : Histone acétyltransférase

L'état de la chromatine est contrôlé par plusieurs facteurs (figure 13.3), dont les modifications des histones liées à l'ADN (figure 13.3A et B). Ces modifications aboutissant à une réorganisation de la structure chromatinienne et jouant un rôle dans la régulation transcriptionnelle, elles constituent un phénomène combinatoire fondamental. Le « code histone » résulte de la combinaison des modifications de la queue des histones. Contrairement au code génétique qui est permanent sur le génome, le code histone est temporel. Ces modifications post-traductionnelles telles que l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation ou l'ubiquitinylation des histones nécessitent l'action d'enzymes spécifiques modifiant l'extrémité N-terminale des histones.

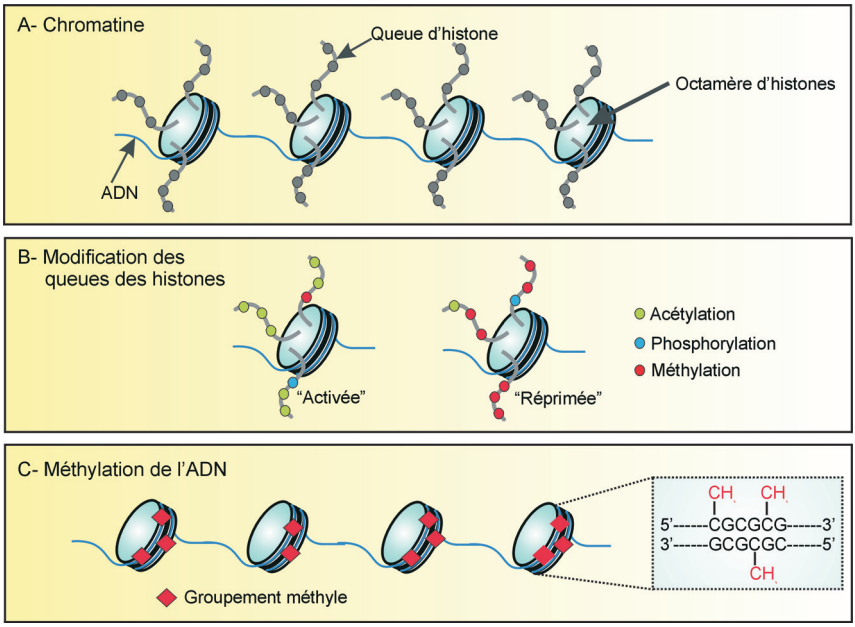


Figure 13.3 : Modifications des histones et méthylation de l'ADN (d'après Jiang et coll., 2008)

La méthylation de ces protéines au niveau de résidus lysine ou arginine induit une fermeture de la chromatine. À l'inverse, l'acétylation de lysine entraîne une ouverture de la chromatine, facilitant ainsi la transcription.

L'état de la chromatine est également régulé par la méthylation de l'ADN au niveau des résidus cytosine des îlots CpG qui se trouvent essentiellement dans les régions proximales des promoteurs des gènes (figure 13.3C). Une faible méthylation se traduit le plus souvent par une forte expression du gène (activation transcriptionnelle), alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène (répression transcriptionnelle). Cette méthylation s'effectue par les enzymes spécifiques appelées DNMTs (*DNA Méthyltransférases*). Le dérèglement de la méthylation des îlots CpG est associé à un certain nombre de

pathologies. Les origines de cette dérégulation sont mal connues mais pourraient faire intervenir des produits toxiques, certains régimes alimentaires (déficit en acide folique ou en vitamine B12, par exemple), ou encore des évènements de vie précoces négatifs (tels que le stress chronique).

Des hypothèses émergentes suggèrent que ces altérations épigénétiques, incluant la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, sont des mécanismes importants sous-tendant la dépendance et la réponse neurobiologique aux substances addictives, que ce soit l'alcool, la nicotine, la cocaïne, les amphétamines ou les opiacés. La dépendance à différents types de substances implique des adaptations liées à la plasticité neuronale dans le circuit de récompense. Ces adaptations sont médiées en partie par des modifications épigénétiques de l'expression de certains gènes. Ainsi, la cocaïne augmente l'acétylation de l'histone H3 au niveau des promoteurs de certains gènes comme celui du BDNF (Renthal et coll., 2008). Néanmoins, elle induit aussi des modifications épigénétiques particulières qui dépendent de la fréquence d'administration de la drogue. Après une administration unique à dose élevée, ce sont les histones H4 qui sont acétylées, alors qu'à la suite d'une administration chronique, les histones H3 sont acétylées. Certains gènes sont activés dans les deux cas. Les gènes activés par la cocaïne peuvent aussi être activés par d'autres drogues et possiblement par des médicaments psychotropes à potentiel d'abus (Tsankova et coll., 2007).

De même, le rôle de MeCP2 (*methyl CpG-binding protein-2*, facteur de répression de la transcription de différents gènes impliqués dans la neuroplasticité) dans la réponse comportementale aux psychostimulants a été clairement établi par deux études récentes. Les psychostimulants comme l'amphétamine induisent en effet la phosphorylation de MeCP2, altérant ainsi ses fonctions de répresseur transcriptionnel (Deng et coll., 2010 ; Im et coll., 2010).

Toutefois, la majorité de ces travaux ont été réalisés chez les rongeurs et peu de données sont disponibles chez l'Homme où la plupart des études ont trait à la régulation épigénétique de certains gènes en relation avec l'alcool et/ou la nicotine. Néanmoins, l'étude de Yuferov et coll. (2010) a comparé la méthylation d'îlots CpG du promoteur du gène *OPRM1* codant le récepteur μ des opiacés dans des lymphocytes d'héroïnomanes stabilisés à la méthadone avec celle de sujets sains. Ces travaux montrent une hyperméthylation au niveau de deux des 16 sites CpG du promoteur du gène *OPRM1*, réduisant probablement son expression. Cependant, cette étude doit être complétée afin de savoir si cette hyperméthylation est due à la prise d'héroïne, de méthadone ou encore à des évènements de vie précoces. Notons de plus l'absence actuelle de preuves de modifications épigénétiques équivalentes au niveau lymphocytaire et cérébral.

Cette recherche épigénétique est actuellement en plein essor et les avancées technologiques permettront dans un proche futur d'analyser les profils de méthylation de l'ADN (« méthylome ») et les profils épigénétiques (« épigénome ») liés en particulier aux pathologies addictives.

En conclusion, au cours des dernières années, l'impact sur le cerveau des substances à risque d'abus a fait l'objet de nombreuses études portant sur différents modèles animaux. Néanmoins, peu d'études ont été dévolues aux médicaments psychotropes. L'expression différentielle de gènes impliqués dans la réponse et la susceptibilité à des composés psychotropes a été montrée aussi bien chez l'Homme que chez les rongeurs, et semble être reliée au développement de la dépendance aux drogues en général et aux médicaments psychotropes en particulier. En outre, de plus en plus de données dans la littérature suggèrent que les drogues d'abus induisent des modifications d'expression de gènes qui deviennent stables dans les neurones via des mécanismes épigénétiques au niveau des promoteurs de gènes spécifiques dans la structure chromatinienne. L'étude de ces modifications épigénétiques par les drogues en est encore à ses débuts. Plus particulièrement, la recherche en épigénétique en lien avec les médicaments psychotropes est balbutiante mais d'une importance capitale pour comprendre comment l'exposition à ces produits psychotropes, même pendant un temps court, peut avoir des répercussions à très long terme.

BIBLIOGRAPHIE

AGRAWAL A, LYNSKEY MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction* 2008, **103** : 1069-1081

AGRAWAL A, NEALE MC, JACOBSON KC, PRESCOTT CA, KENDLER KS. Illicit drug use and abuse/dependence: modeling of two-stage variables using the CCC approach. *Addictive Behaviors* 2005, **30** : 1043-1048

AITTA-AHO T, VEKOVISCHEVA OY, NEUVONEN PJ, KORPI ER. Reduced benzodiazepine tolerance, but increased flumazenil-precipitated withdrawal in AMPA-receptor GluR-A subunit-deficient mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2009, **92** : 283-290

ARDAYFIO PA, LEUNG A, PARK J, HWANG DY, MORAN-GATES T, et coll.. Pitx3-deficient aphakia mice display unique behavioral responses to psychostimulant and antipsychotic drugs. *Neuroscience* 2010, **166** : 391-396

BESELER C, JACOBSON KC, KREMEN WS, LYONS MJ, GLATT SJ, et coll.. Is there heterogeneity among syndromes of substance use disorder for illicit drugs? *Addictive Behaviors* 2006, **31** : 929-947

BIERUT LJ. Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron* 2011, **69** : 618-627

BUCK KJ, METTEN P, BELKNAP JK, CRABBE JC. Quantitative trait loci involved in genetic predisposition to acute alcohol withdrawal in mice. *J Neurosci* 1997, **17** : 3946-3955

CHEN R, HAN DD, GU HH. A triple mutation in the second transmembrane domain of mouse dopamine transporter markedly decreases sensitivity to cocaine and methylphenidate. *Journal of Neurochemistry* 2005, **94** : 352-359

CRETTOL S, BESSON J, CROQUETTE-KROKAR M, HAMMIG R, GOTHUEY I, et coll.. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, **32** : 1722-1727

DE CID R, FONSECA F, GRATACOS M, GUTIERREZ F, MARTIN-SANTOS R, et coll.. BDNF variability in opioid addicts and response to methadone treatment: preliminary findings. *Genes Brain and Behavior* 2008, **7** : 515-522

DENG JV, RODRIGUIZ RM, HUTCHINSON AN, KIM IH, WETSEL WC, WEST AE. MeCP2 in the nucleus accumbens contributes to neural and behavioral responses to psychostimulants. *Nat Neurosci* 2010, **13** : 1128-1136

DOEHRING A, HENTIG N, GRAFF J, SALAMAT S, SCHMIDT M, et coll.. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics* 2009, **19** : 407-414

GORWOOD P, WOHL M, LE STRAT Y, ROUILLON F. Gene–environment interactions in addictive disorders: epidemiological and methodological aspects. *CR Biologies* 2007, **330** : 329-338

HAN MH, RENTHAL W, RING RH, RAHMAN Z, PSIFOGEORGOU K, et coll.. Brain region specific actions of regulator of G Protein signaling 4 oppose morphine reward and dependence but promote analgesia. *Biological Psychiatry* 2010, **67** : 761-769

HISHIMOTO A, LIU QR, DRGON T, PLETNIKOVA O, WALTHER D, ZHU XG, TRONCOSO JC, UHL GR. Neurexin 3 polymorphisms are associated with alcohol dependence and altered expression of specific isoforms. *Hum Mol Genet* 2007, **16** : 2880-2891

HOOD HM, METTEN P, CRABBE JC, BUCK KJ. Fine mapping of a sedative-hypnotic drug withdrawal locus on mouse chromosome 11. *Genes Brain Behav* 2006, **5** : 1-10

HOWARD LA, SELLERS EM,TYNDALE RF. The role of pharmacogenetically-variable cytochrome P450 enzymes in drug abuse and dependence. *Pharmacogenomics* 2002, **3** : 185-199

IM HI, HOLLANDER JA, BALI P, KENNY PJ. MeCP2 controls BDNF expression and cocaine intake through homeostatic interactions with microRNA-212. *Nat Neurosci* 2010, **13** : 1120-1127

IWATA N, COWLEY DS, RADEL M, ROY-BYRNE PP, GOLDMAN D. Relationship between a GABAA alpha 6 Pro385Ser substitution and benzodiazepine sensitivity. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1447-1449

JIANG Y, LANGLEY B, LUBIN FD, RENTHAL W, WOOD MA, et coll.. Epigenetics in the nervous system. *J Neurosci* 2008, **28** : 11753-11759

KENDLER KS, KARKOWSKI LM, PRESCOTT CA. Hallucinogen, opiate, sedative and stimulant use and abuse in a population-based sample of female twins. *Acta Psychiatr Scand* 1999, **99** : 368-376

KENDLER KS, KARKOWSKI LM, NEALE MC, PRESCOTT CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 261-269

KENDLER KS, JACOBSON KC, PRESCOTT CA, NEALE MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 687-695

KENDLER KS, AGGEN SH, TAMBS K, REICHBORN-KJENNERUD T. Illicit psychoactive substance use, abuse and dependence in a population-based sample of Norwegian twins. *Psychol Med* 2006, **36** : 955-962

KORPI ER, SEEBURG PH. Natural mutation of GABAA receptor alpha 6 subunit alters benzodiazepine affinity but not allosteric GABA effects. *Eur J Pharmacol* 1993, **247** : 23-27

LACHMAN HM, FANN CSJ, BARTZIS M, EVGRAFOV OV, ROSENTHAL RN, et coll.. Genomewide suggestive linkage of opioid dependence to chromosome 14q. *Human Molecular Genetics* 2007, **16** : 1327-1334

LEVRAN O, O'HARA K, PELES E, LI D, BARRAL S, et coll.. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Human Molecular Genetics* 2008, **17** : 2219-2227

LI CY, ZHOU WZ, ZHANG PW, JOHNSON C, WEI L, UHL GR. Meta-analysis and genome-wide interpretation of genetic susceptibility to drug addiction. *BMC Genomics* 2011, **12** : 508

LI Y, KANTELIP JP, GERRITSEN-VAN SP, DAVANI S. Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. *Mol Diagn Ther* 2008, **12** : 109-124

LIANG DY, LIAO G, LIGHTHALL GK, PELTZ G, CLARK DJ. Genetic variants of the P-glycoprotein gene Abcb1b modulate opioid-induced hyperalgesia, tolerance and dependence. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006, **16** : 825-835

LIU L, HUTCHINSON MR, WHITE JM, SOMOGYI AA, COLLER JK. Association of IL-1B genetic polymorphisms with an increased risk of opioid and alcohol dependence. *Pharmacogenetics and Genomics* 2009, **19** : 869-876

LOTSCH J, PRUSS H, VEH RW, DOEHRING A. A KCNJ6 (Kir3.2, GIRK2) gene polymorphism modulates opioid effects on analgesia and addiction but not on pupil size. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010, **20** : 291-297

MCGOWAN PO, SASAKI A, D'ALESSIO AC, DYMOV S, LABONTÉ B, et coll.. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009, **12** : 342-348

MOREL LJ, GIROS B, DAUGÉ V. Adolescent exposure to chronic delta-9-tetrahydrocannabinol blocks opiate dependence in maternally deprived rats. *Neuropsychopharmacology* 2009, **34** : 2469-2476

PONS D, DE VRIES FR, VAN DEN ELSEN PJ, HEIJMANS BT, QUAX PH, JUKEMA JW. Epigenetic histone acetylation modifiers in vascular remodelling: new targets for therapy in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2009, **30** : 266-277

RENTHAL W, CARLE TL, MAZE I, COVINGTON HE, III, TRUONG HT, et coll.. Delta FosB mediates epigenetic desensitization of the c-fos gene after chronic amphetamine exposure. *J Neurosci* 2008, **28** : 7344-7349

SORA I, LI B, IGARI M, HALL FS, IKEDA K. Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. *Ann N Y Acad Sci* 2010, **1187** : 218-246

TIAN H, CHEN HJ, CROSS TH, EDENBERG HJ. Alternative splicing and promoter use in the human GABRA2 gene. *Brain Res Mol Brain Res* 2005, **137** : 174-183

TSANKOVA N, RENTHAL W, KUMAR A, NESTLER EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007, **8** : 355-367

WONG CC, MILL J, FERNANDES C. Drugs and addiction: an introduction to epigenetics. *Addiction* 2011, **106** : 480-489

YUFEROV V, LEVRAN O, PROUDNIKOV D, NIELSEN DA, KREEK MJ. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2010, **1187** : 184-207

ZHU J, REITH MEA. Role of the dopamine transporter in the action of psychostimulants, nicotine, and other drugs of abuse. *Cns & Neurological Disorders-Drug Targets* 2008, **7** : 393-409

III

Politiques publiques : réglementation, programmes et dispositifs

Introduction

Faisant suite aux aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de la consommation, de l'abus et de la dépendance aux médicaments psychotropes, la partie III est centrée sur les dispositions réglementaires concernant ces médicaments, le dispositif de surveillance en France en regard de celui des États-Unis, ainsi que les mesures de politiques publiques et actions de prévention qui ont pu être expérimentées et parfois évaluées.

En tant que substances psychoactives, les médicaments psychotropes sont classés comme stupéfiants ou substances psychotropes selon leur potentiel d'abus et de dépendance et leur risque évalué en termes de santé publique au regard de l'intérêt thérapeutique, par les conventions de l'Organisation des Nations Unies. Ces conventions sont appliquées au niveau des différents États.

En tant que médicaments, les médicaments psychotropes sont soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui s'accompagne depuis 2005 d'un plan de gestion des risques prenant en compte leur potentiel d'abus et de dépendance.

En France, la très grande majorité des médicaments psychotropes sont soumis à une réglementation pour la prescription et la délivrance qui en définit les modalités en termes de durée et de renouvellement. Certains médicaments, classés comme stupéfiants, ne sont administrés qu'en milieu hospitalier ou sur ordonnances sécurisées non falsifiables.

En dépit de ces mesures réglementaires, un certain nombre de détournements sont constatés (nomadisme médical ou pharmaceutique, falsification d'ordonnances...) qui restent le fait d'une fraction limitée d'usagers.

Le dispositif mis en place en France sous la responsabilité de différentes institutions pour assurer la surveillance et le suivi de la consommation, de l'abus et de la dépendance aux médicaments psychotropes est reconnu comme efficace et assez comparable à celui des États-Unis. Il comprend divers types d'enquêtes, renouvelées, qui permettent de suivre l'évolution des consommations et de percevoir des tendances. Le dispositif qui s'intéresse à la population générale permet d'obtenir les données épidémiologiques de consommations (comparées à celles d'autres médicaments ou d'autres substances psychoactives). Chez les usagers de drogues, c'est par le dispositif d'accueil ou de soins (centres ou médecine générale) que les consommations ou les mésusages, l'abus et la dépendance peuvent être mesurés et caractérisés. Le système français se distingue par un dispositif original d'addictovigilance (Centres

d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance, CEIP-A) fondé sur la notification des cas d'abus et de dépendance par les professionnels de santé (pharmacovigilance) combinée à des recueils d'information sur des populations cibles ou sur des conséquences de l'abus et la dépendance. Par ailleurs, le dispositif Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues) permet l'identification de phénomènes émergents de consommation par une observation privilégiant l'espace urbain et festif, recoupant les données de diverses sources indépendantes confrontées aux données quantitatives disponibles.

Les pouvoirs publics s'appuient sur les sources d'informations pour définir des politiques (plans, programmes, actions de prévention). Des mesures, mises en place dans différents pays pour limiter le détournement, développer l'information et la prévention, sont analysées dans cette dernière partie y compris les études d'évaluation de l'impact de ces mesures.

14
Réglementation et systèmes de vigilance

Au niveau international, les psychotropes comme les stupéfiants figurent sur des listes annexées à des conventions établies dans le cadre des Nations Unies. La réglementation française actuelle applique cette classification et précise par ailleurs les substances nécessitant une surveillance particulière au niveau national. Le classement repose sur une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance ainsi que du risque évalué en termes de santé publique auprès de la population au regard de l'intérêt thérapeutique.

L'objectif de ces dispositions est de réserver l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques et d'encadrer leur utilisation afin d'éviter tout abus ou détournement vers le trafic illicite. Ainsi, ce cadre réglementaire a pour but de limiter le mésusage et l'abus éventuel des médicaments psychotropes.

Les médicaments définis à l'article L.5111.1 du Code de la santé publique (CSP) qui renferment des substances classées comme stupéfiants ou psychotropes seront soumis à des dispositions réglementaires spécifiques destinées à encadrer leur utilisation. Pour être commercialisé, tout médicament doit au préalable obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'obtention de cette AMM est conditionnée à la présentation d'un dossier comportant des données attestant de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité suffisante du médicament. Ces données permettent également de fixer le cadre d'accès au médicament, et en particulier les règles de prescription et de délivrance. Ces conditions suivent éventuellement une réglementation nationale plus contraignante conditionnée par le statut du médicament (classé comme stupéfiant ou psychotrope).

Réglementation et classement internationaux

L'Organisation des Nations Unies a établi plusieurs conventions internationales afin de créer un système international de contrôle pour surveiller la production de stupéfiants et de substances psychotropes, en interdisant tout

usage sans autorisation préalable des autorités nationales. Ces conventions sont les suivantes :

- la Convention unique de 1961 sur les stupéfiants, amendée par le protocole de 1972, est de compétence nationale (mise en œuvre au niveau français) (tableau 14.I) ;
- la Convention de 1971 sur les substances psychotropes est de compétence nationale (tableau 14.II) ;
- la Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes est de compétence communautaire (mise en œuvre au niveau de l'union européenne).

Pour l'essentiel, ces conventions mettent en place un dispositif de contrôle permettant d'encadrer la production, l'importation, l'exportation, la détention, l'utilisation de stupéfiants et de psychotropes afin de limiter l'usage exclusivement à des « fins médicales et scientifiques ». Elles posent les bases pour le contrôle de la disponibilité des produits à des fins médicales et scientifiques (tout en empêchant leur diffusion sur le marché illicite).

Les conventions internationales classent les psychotropes et les stupéfiants dans quatre tableaux chacune (tableaux 14.I et 14.II).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est responsable de l'évaluation des substances relevant des Conventions de 1961 et 1971, en collaboration permanente avec les institutions scientifiques, les centres collaborateurs comme le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDC), les services de santé, les organismes de réglementation, les autorités sanitaires et de police, les organismes intergouvernementaux et les organisations non gouvernementales (ONG). Par ailleurs, l'OMS s'appuie sur les compétences de son Comité d'experts de la pharmacodépendance pour l'évaluation du potentiel d'abus et de pharmacodépendance des différentes substances.

L'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) est chargé, quant à lui, d'évaluer les substances relevant de la Convention de 1988. Chaque année, l'OICS publie un rapport (OICS, 2009 et 2010a) assorti de rapports techniques sur les évolutions qualitatives et quantitatives au cours de l'année écoulée, et sur l'utilisation des stupéfiants et des psychotropes au niveau international (OICS, 2008 et 2010b).

Tableau 14.I : Tableau des stupéfiants (Convention de 1961)

Tableau	Dangerosité	Degré de contrôle	Exemples de substances
I	Substances présentant un risque d'abus important (abus et effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne, le cannabis)	Très strict Les substances de ce tableau sont soumises à toutes les mesures de contrôle applicables aux substances sous cette Convention (art. 2.1)	Cannabis et dérivés, cocaïne, héroïne, méthadone, morphine, opium
II	Substances utilisées à des fins médicales et ayant un faible risque d'abus (risques comparables à la codéine)	Moins strict	Codéine, dihydrocodéine, propiram
III	Préparations contenant des substances classées dans les tableaux I et II à faible risque d'abus ou d'effets nocifs ainsi que les substances non aisément « récupérables » ou extractibles	Léger Selon l'Organisation mondiale de la santé, ces préparations ne présentent pas de risque d'abus	Préparations à base de codéine, dihydrocodéine, propiram
IV	Substances du tableau I ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans pour autant disposer d'une valeur thérapeutique	Très strict Conduisant à une interdiction complète de la « production, fabrication, exportation et importation, commerce, possession ou usage d'un de ces produits à l'exception de quantités nécessaires pour la recherche scientifique et médicale » (art. 2.5.b)	Cannabis et résine de cannabis, héroïne

Tableau 14.II : Tableau des psychotropes (Convention de 1971)

Tableau	Dangerosité	Degré de contrôle	Exemples de substances
I	Substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible	Très strict L'usage est interdit sauf pour des « raisons scientifiques ou médicales »	LSD, MDMA (ecstasy), mescaline, psilocybine, tétrahydrocannabinol
II	Substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique considérée comme faible à moyenne	Moins strict	Amphétamines et stimulants de type amphétaminique
III	Substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais possédant une valeur thérapeutique moyenne à grande	Ces substances sont accessibles à des fins médicales	Barbituriques (incluant amobarbital), buprénorphine
IV	Substances avec un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais présentant une valeur thérapeutique faible à grande	Ces substances sont accessibles à des fins médicales	Anxiolytiques et sédatifs, analgésiques opiacés, incluant allobarbital, phénobarbital, diazépam, lorazépam, témazépam

Réglementation et pharmacovigilance européennes

Les conventions internationales de 1961 et 1971 citées plus haut sont transposées par chaque État signataire des conventions. En revanche, il n'y a pas de transposition de ces deux conventions au niveau communautaire. Deux institutions interviennent à l'échelle communautaire dans le cadre des médicaments psychotropes ou stupéfiants :

- l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicine Agency*, EMA)[146], chargée de l'évaluation des médicaments ;
- l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT[147] ou EMCDDA pour *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) chargé de collecter, analyser et diffuser des informations objectives, fiables et comparables au niveau européen sur le phénomène des drogues et des toxicomanies.

L'OEDT a mis en place en 2008 une base de données sur le statut des psychotropes et des stupéfiants dans les 27 États membres et en Norvège (*European Legal Database on Drugs*, ELDD)[148], présentant les classements de chaque substance (y compris les précurseurs) et le profil de la législation par pays. Cette base inclut les médicaments commercialisés en Europe, et leur statut tel qu'il est disponible sur les sources d'information officielles (notamment les agences nationales de régulation des médicaments). Cette base de données permet de comparer les grandes lignes des législations nationales, les États étant en effet souverains pour classer de façon plus restrictive une substance donnée en la classant comme stupéfiant par exemple, ou un médicament avec encadrement strict de la prescription et/ou de la délivrance, ou en limitant son accessibilité par une prescription réservée.

Au cours des dernières années, les objectifs de l'OEDT étaient prioritairement focalisés sur les substances illicites de diffusion récente sur l'ensemble du territoire européen. Progressivement, la part des médicaments commercialisés détournés apparaît de plus en plus importante dans les phénomènes d'abus ou de pharmacodépendance. À l'inverse, dans la plupart des structures de régulation du médicament, que ce soit au niveau de l'EMA, ou des agences de régulation nationales (à l'exception de la France pour laquelle a été mis en place un réseau hospitalier spécifique d'évaluation de la pharmacodépendance en 1990 : DPHM[149], 1990), l'abus et la pharmacodépendance sont inclus dans le phénomène de mésusage médicamenteux et intégrés dans l'activité de pharmacovigilance.

146. http://www.ema.europa.eu/
147. http://www.emcdda.europa.eu/
148. http://www.emcdda.europa.eu/eldd
149. Direction de la Pharmacie et du Médicament

Depuis leur création en 1995, l'OEDT et l'EMA échangent leurs informations et ces échanges ont évolué progressivement vers une coopération à part entière. Cette coopération a lieu dans le cadre de la décision 2005/387/JAI du Conseil de l'Union Européenne sur l'échange d'informations, l'évaluation des risques et le contrôle des nouvelles substances psychoactives (UE, 2005). Selon cette décision, les « substances qui entrent dans la composition de médicaments faisant l'objet d'une AMM ou d'une demande d'AMM ne font pas l'objet d'une évaluation des risques et d'une mise sous contrôle dans le cadre de cette décision. Des mesures réglementaires et de santé publique adaptées devraient être prises en ce qui concerne les substances ayant une valeur médicale établie et reconnue qui font l'objet d'un usage détourné ». De même, « ... outre ce qui est prévu au titre des systèmes de pharmacovigilance définis dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE, l'échange d'informations sur les substances psychoactives qui font l'objet d'un usage abusif ou détourné doit être accru et il convient d'assurer une coopération appropriée avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) ». L'EMA est l'un des principaux partenaires au sein du système d'alerte précoce sur les nouvelles substances (*Early-Warning System*, EWS) et participe à l'évaluation scientifique des risques que présentent ces substances.

Les bases de données du système de pharmacovigilance de l'Union Européenne au niveau de l'EMA – *EudraVigilance* – et de l'OEDT – *European Legal Database on Drugs*, ELDD – sur les nouvelles substances, sont utilisées pour permettre cet échange d'informations. La formalisation de la portée et la nature de l'échange d'informations sur l'abus de substances à forte valeur médicale (c'est-à-dire médicaments autorisés dans la Communauté) est un domaine de collaboration en cours d'élaboration, avec un nouvel accord établi le 10 Juin 2010 (EMA, 2010).

Malgré ces réflexions communes, et la mise en place effective d'échanges d'information et d'évaluation scientifique des risques pour la santé publique des substances médicamenteuses psychoactives, les statuts légaux et la classification par rapport au régime de prescription ou de délivrance ne sont pas standardisés au niveau européen. Seule la directive communautaire 2001/83/CE (UE, 2001) propose un schéma de classification (paragraphes 1 et 2, article 70) :

- « 1. Lorsqu'elles autorisent la mise sur le marché d'un médicament, les autorités compétentes précisent la classification du médicament en :
  - médicament soumis à prescription médicale,
  - médicament non soumis à prescription.
- 2. Les autorités compétentes peuvent fixer des sous-catégories pour les médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Dans ce cas, elles se réfèrent à la classification suivante :
  - médicaments sur prescription médicale renouvelable ou non renouvelable ;

– médicaments soumis à prescription médicale spéciale ;

– médicaments sur prescription médicale restreinte, réservés à certains milieux spécialisés ».

Tous les médicaments commercialisés en France doivent avoir obtenu une AMM de la part d'une autorité compétente soit au niveau national (Afssaps), soit au niveau européen (EMA). L'Afssaps délivre une AMM dans le cadre d'une procédure nationale ou dans le cadre de procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Dans le cadre d'une procédure centralisée, l'EMA, basée à Londres, examine les demandes d'AMM, qui, si elles sont accordées, sont valables simultanément dans tous les pays de l'Union européenne, dont la France.

Au cours de la dernière décennie, les agences de régulation du médicament, et en particulier l'EMA, ont établi des recommandations pour anticiper le risque de mésusage, d'abus et de dépendance des médicaments psychotropes. Ainsi, en 2006, le *Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP) de l'EMA a publié des recommandations pour l'évaluation préclinique des médicaments psychotropes (EMA, 2007).

Les recommandations de l'EMA présentent les différentes approches précliniques (études *in vitro* et *in vivo*) à mettre en œuvre lors du développement de substances psychoactives. Elles proposent une démarche et des méthodes expérimentales validées et standardisées comparables à celles recommandées par la FDA (figure 14.1) (Balster et Bigelow, 2003 ; Carter et Griffiths, 2009 ; Leiderman, 2009).

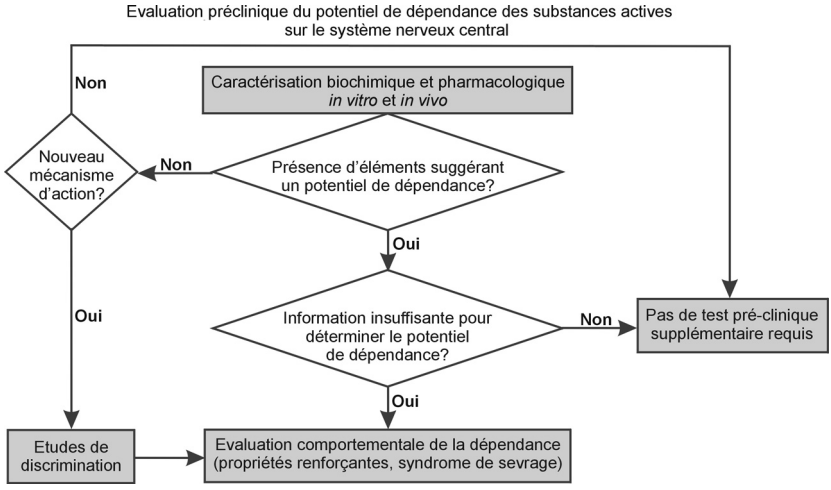


Figure 14.1 : Recommandations de l'Agence européenne du médicament pour la réalisation d'études précliniques selon les résultats de l'activité *in vitro* et *in vivo* d'une molécule en développement (d'après EMA, 2007)

Dans le cas d'une substance susceptible de franchir la barrière hémato-encéphalique, des études précliniques sont recommandées, si cette substance a une activité sur le système nerveux central comparable à celle d'une classe pharmacologique associée à un risque d'abus ou si elle présente un nouveau mécanisme d'action sur le système nerveux central n'ayant fait l'objet d'aucune étude clinique. Le risque d'abus peut être exploré à partir d'études portant sur la liaison des ligands aux récepteurs, d'épreuves fonctionnelles *in vitro/ex vivo*, d'études faisant appel à une batterie de tests d'évaluation pharmacologique de l'innocuité (tests sur la sédation ou l'excitation), ainsi qu'à partir d'études sur les effets pharmacodynamiques particuliers. La survenue de réactions de sevrage durant des tests de sevrage spontané ou précipité fournit des informations concernant le potentiel d'une substance d'engendrer une dépendance physique. Les études pharmacologiques d'innocuité non cliniques visant expressément à quantifier divers paramètres du syndrome de sevrage incluent des tests d'auto-administration et des tests de discrimination de médicaments. On considère que les paradigmes d'auto-administration, où les animaux testés ont la possibilité de s'auto-administrer la substance à l'étude en effectuant des actions par conditionnement opérant liées à la libération du médicament, fournissent les preuves non cliniques les plus directes du risque d'abus.

Lors des phases de son développement, à côté du potentiel d'abus proprement dit, un médicament psychotrope est également évalué en fonction de sa galénique et de sa présentation, avec comme préoccupation majeure la prévention du mésusage et de ses conséquences éventuellement délétères. En effet, les formes liquides seront considérées comme susceptibles de faciliter le détournement à des fins criminelles (Gaulier et coll., 2004), et l'aspect des formes solides peut être éventuellement attractif (impact des logos pour le marché de rue...). Par ailleurs, les caractéristiques pharmacocinétiques et les excipients entrant dans la composition du médicament sont envisagés de façon spécifique afin de limiter au maximum les conséquences d'un mésusage, s'il survenait que le médicament soit sniffé, injecté ou fumé.

Réglementation et classement en France

Les exigences liées aux conventions internationales ont été transposées en droit français. Pour les stupéfiants, cette transposition a été faite par l'arrêté du 22 février 1990 modifié (Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, 1990).

La liste des substances classées comme stupéfiants au niveau national comprend 4 annexes :

- les annexes I et II correspondent aux tableaux I et IV de la Convention internationale sur les stupéfiants de 1961 ;

• l'annexe III comprend les substances des tableaux III et IV et certaines substances des tableaux I et II de la Convention internationale sur les psychotropes de 1971 ;
• l'annexe IV est constituée de substances psychoactives non classées au plan international et de certains précurseurs.

Pour les psychotropes, la transposition a également été effectuée par le même arrêté (Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, 1990). Ce classement se fait en 3 parties :
• la première partie correspond aux tableaux III et IV de la Convention internationale sur les psychotropes ;
• la deuxième partie est composée des préparations de substances classées comme stupéfiants en France ;
• la troisième partie est un classement à titre français c'est-à-dire qu'elle regroupe des substances non classées au niveau international.

Le processus national de classement d'une substance donnée[150], comme stupéfiant ou comme psychotrope, se fonde sur les éléments d'appréciation élaborés par l'OMS ainsi que sur les données locales fournies par les professionnels de l'observation et de l'évaluation de la pharmacodépendance, à partir d'études de surveillance régulière ou de recherches ponctuelles.

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01) et a été officialisé par la parution du décret n° 99-2 49, et repris par le décret n° 2007-157 (Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, 2007) (figure 14.2). Ce dispositif 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). Il dispose d'une capacité d'expertise et constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social (alerte sanitaire, classement de nouveaux produits, réduction des risques et prévention). Il représente également un instrument d'information rapide et adapté sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances, ainsi que sur les contextes d'usage et les risques de santé publique encourus. La France est ainsi le seul pays européen à posséder un réseau spécialisé de ce type. Ce système repose sur le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), constitué de 13 centres répartis sur toute la France et de centres correspondants (Baumevieille et coll., 2001). L'évaluation des cas d'abus et de dépendance repose sur la déclaration de ceux-ci au réseau des CEIP-A. Cette déclaration est obligatoire lorsque les cas présentent un caractère de gravité, c'est-à-dire s'ils entraînent une hospitalisation ou prolongent une hospitalisation, s'ils sont à l'origine de

150. Article L5132-7 du Code de la Santé Publique

séquelles ou d'une invalidité, s'ils mettent en jeu le pronostic vital, ou s'ils entraînent le décès (articles R. 5132-113 et 114 du CSP). Le réseau des CEIP-A a constitué différentes bases de données à partir d'approches méthodologiques qu'il a développées (Micaleff et coll., 2008). Les résultats obtenus constituent un faisceau de présomption ou de preuves qui permet d'apprécier le plus objectivement possible le potentiel d'abus ou de dépendance des substances en cause. Ces données éclairent le Directeur général de l'Afssaps ou le ministre de la Santé sur les mesures appropriées à prendre (inscription sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, retrait du marché, modification des conditions de prescription ou de délivrance des médicaments, mise en place de plans de gestion de risques...). Les travaux des CEIP-A contribuent également à l'évaluation européenne et internationale des substances et des médicaments psychotropes puisque l'Afssaps les transmet à différentes instances telles que l'EMA, l'OEDT, l'ONU et l'OMS.

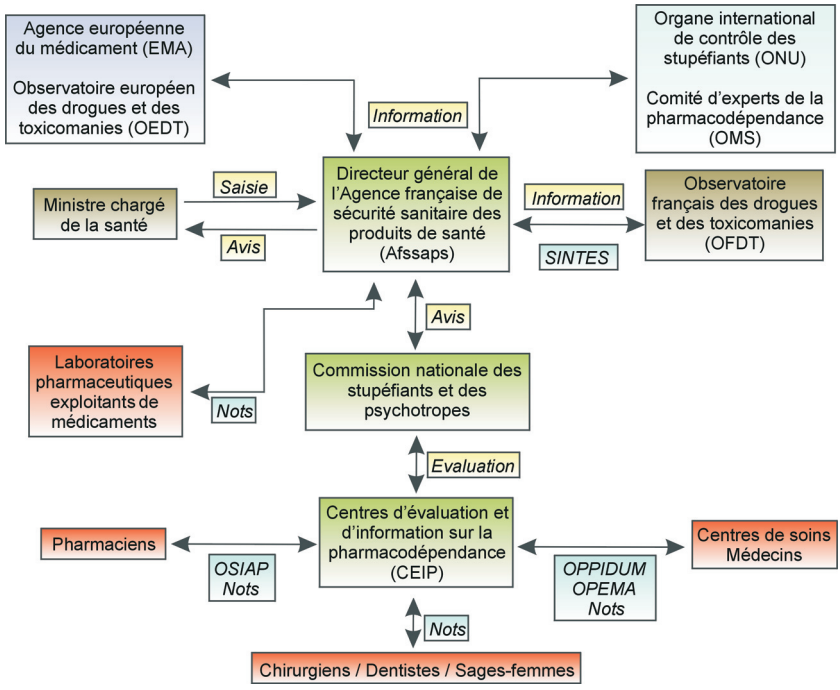


Figure 14.2 : Système national d'évaluation de la pharmacodépendance (d'après l'Afssaps)

Par rapport au système classique de pharmacovigilance, principalement fondé sur la notification spontanée des professionnels de santé et désormais des patients, l'activité d'addictovigilance se distingue par une approche originale combinant le principe de la notification spontanée avec des informations complémentaires issues de recueils spécifiques soit sur des populations ciblées,

soit sur des conséquences de l'abus et de la dépendance. Par ailleurs, il est important de souligner que l'addictovigilance concerne aussi bien les médicaments que des substances illicites, produits souvent successivement ou simultanément impliqués dans les cas d'abus ou de dépendance, qui dépasse largement le champ de la pharmacovigilance classique.

Les données des CEIP-A représentent l'outil de travail de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP). Celle-ci examine l'ensemble des données disponibles sur les substances psychoactives et propose, si besoin, un classement sur la liste des stupéfiants et des psychotropes ou des mesures d'encadrement plus strictes des conditions de prescription et de délivrance des médicaments. Au vu des travaux d'expertise qui lui sont présentés, la CNSP donne un avis sur lequel le Directeur général de l'Afssaps s'appuiera pour prendre des mesures directement applicables (par exemple sur les conditions de l'AMM pour un médicament) ou le transmettra au ministre chargé de la santé (pour le classement d'une substance, médicamenteuse ou non). Nommée pour 3 ans, la CNSP est constituée de personnalités expertes en pharmacologie, toxicologie et addictologie, et de représentants de nombreuses administrations (ministère de la Santé, Mildt, OFDT, Justice, ministère de l'Intérieur, douanes, ministère des Sports...). Lorsqu'un risque sanitaire est identifié dans le domaine de la pharmacodépendance, une enquête est demandée par les autorités compétentes et réalisée sous la responsabilité d'un CEIP-A. L'évaluation nationale du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives repose sur plusieurs systèmes de surveillance et d'alertes mis en place par le réseau des CEIP-A.

Les phénomènes d'abus et de pharmacodépendance constituent un aspect particulier de la sécurité d'emploi des médicaments. En vertu de l'article R.5132-99 du Code de la Santé Publique, les cas d'abus et de pharmacodépendance graves doivent faire l'objet d'une déclaration par tout professionnel de santé au CEIP-A de sa région, de façon similaire à ce qui se fait dans le domaine désormais classique de la pharmacovigilance. Cependant, il existe des différences fondamentales avec le contexte habituel de la pharmacovigilance : sous-notification plus marquée (du fait du patient qui aura tendance à cacher son comportement d'abus et des professionnels de santé qui peuvent se sentir responsables), difficultés à identifier la frontière entre abus et mésusages, difficultés à repérer un comportement d'abus qui le plus souvent passe par un nomadisme médical et pharmaceutique ou conduit à des actes frauduleux. Aussi, dans le domaine de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments dans leurs conditions réelles d'utilisation, il apparaît indispensable de disposer d'outils spécifiques pour pallier les limites de la notification spontanée des professionnels de santé.

Ces approches spécifiques utilisent des sources d'information qui peuvent permettre d'appréhender les conséquences de l'usage de substances à travers l'utilisation des systèmes de santé, d'identifier le mésusage des médicaments

et les complications liées à l'abus en dehors d'un usage médical. Il existe également des études spécifiques ciblées sur un médicament ou une classe thérapeutique, ou bien sur une population de patients précise (sujets injecteurs, femmes enceintes, détenus...). L'évolution de la consommation des médicaments psychotropes chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés est étudiée par Oppidum (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (Thirion et coll., 1999, 2000 et 2001 ; Bernard et coll., 2002). Osiap (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) identifie les médicaments les plus détournés (Baumevieille et coll., 1997 ; Lapeyre-Mestre et coll., 1997 ; Llau et coll., 2002 ; Boeuf et Lapeyre-Mestre, 2007 ; Afssaps, 2010a). Drames (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) permet d'identifier les substances impliquées dans les décès par surdose[151].

Ainsi, ces différents systèmes sont particulièrement complémentaires pour explorer le potentiel d'abus et de dépendance d'un médicament commercialisé en France (Armand et coll., 2004 ; Victorri-Vigneau et coll., 2007 ; Frauger et coll., 2010). Pour le flunitrazépam, benzodiazépine particulièrement détournée de son usage par les sujets pharmacodépendants, l'importance du détournement et ses conséquences ont pu être estimées à travers ces outils plaçant ce médicament en tête des médicaments détournés au début des années 2000. Le suivi des mesures réglementaires à travers ces mêmes outils a permis d'observer une diminution de son utilisation en termes de prévalence, une diminution du nombre d'ordonnances falsifiées (support sécurisé plus difficile à falsifier), mais également d'identifier la substitution vers d'autres benzodiazépines (Micaleff et coll., 2008).

À côté de ces outils de surveillance permanents, d'autres études se sont progressivement développées afin de répondre à des questions spécifiques : l'enquête sur la soumission chimique (Djezzar et coll., 2009), débutée en 2003 au niveau national, l'étude annuelle Asos (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées), permettant d'apprécier l'utilisation des ordonnances sécurisées pour la prescription des stupéfiants (Afssaps, 2010b), la comparaison de la répartition géographique des ventes en fonction des dosages pour une même spécialité, des études ciblées sur des populations spécifiques ou des médicaments...

Depuis 1990, ce système national d'évaluation de la pharmacodépendance a permis d'apporter des informations utiles pour réglementer la prescription et la délivrance de médicaments grâce à une observation régulière des substances faisant l'objet d'un détournement (Baumevieille et coll., 2009). Jusqu'à fin

151. Voir le chapitre sur les programmes de surveillance en France

2007, 17 substances différentes entrant dans la composition de médicaments étaient concernées par l'application de la réglementation des stupéfiants. Parmi ceux-ci, quatre correspondent à la classification des psychotropes. En effet, 3 substances sont inscrites au tableau III de la classification des psychotropes de 1971 : 2 benzodiazépines (le flunitrazépam et le clorazépate dipotassique) et la buprénorphine (à visée analgésique ou comme médicament de substitution), et une au tableau II : le méthylphénidate. Les 13 autres médicaments classés comme stupéfiants (Convention de 1961) sont utilisés dans l'anesthésie générale (alfentanil, fentanyl, rémifentanil et sufentanil), la douleur sévère (fentanyl, hydromorphone, oxycodone, morphine, péthidine), la narcolepsie (oxybate de sodium), le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés (méthadone).

L'évolution de la réglementation depuis 1990 s'est appuyée sur les informations issues du réseau national de surveillance, et notamment du réseau des CEIP-A. Les outils spécifiques mis en place pour appréhender le potentiel d'abus des médicaments en condition réelle d'utilisation ont permis de proposer des règles plus strictes de prescription et de délivrance, voire le retrait de certains médicaments (notamment le clorazépate dipotassique à 50 mg) afin de minimiser les conséquences d'abus et de dépendance de ces médicaments. Ces outils utilisent à la fois le principe de la notification spontanée, avec la déclaration obligatoire.

Cadre réglementaire des médicaments, conditions de prescription et de délivrance

L'AMM résume les caractéristiques du médicament, sa composition, ses indications, son mode et ses limites d'utilisation, ses effets indésirables... L'AMM précise également les conditions de prescription et de délivrance du médicament, en tenant compte de la réglementation française sur les stupéfiants et psychotropes.

En France, aucun médicament ne peut être vendu au public en dehors des pharmacies (officines et pharmacies hospitalières). Les catégories de médicaments et les dispositions particulières applicables sont définies dans les articles R.5132-1 et suivants du CSP. Les spécialités sont classées en fonction de leur dangerosité sur les listes I, II ou sur la liste des produits stupéfiants. Certains médicaments inscrits sur les listes I ou II peuvent également être soumis à la législation sur les psychotropes et stupéfiants. Ce classement implique des restrictions particulières de prescription et de délivrance. Les dispositions applicables figurent dans les articles R.5132-29 et suivants du CSP.

Les médicaments des listes I, II et *a fortiori* de la liste de stupéfiants, présentent des risques en cas d'utilisation inappropriée. De façon générale, ce classement sur liste vise à limiter l'accessibilité directe à ces médicaments, avec une prescription médicale obligatoire, et pour une durée limitée. Ainsi, les médicaments listés ne peuvent être obtenus, selon les cas, que sur prescription d'un médecin, d'un dentiste ou d'une sage-femme. Les médicaments inscrits sur la liste I ne peuvent être délivrés qu'une seule fois par le pharmacien avec la même ordonnance, sauf si le prescripteur mentionne expressément la possibilité d'un renouvellement. En cas de prescription supérieure à un mois, la délivrance des médicaments inscrits sur la liste II peut être renouvelée, même si le prescripteur ne le mentionne pas, jusqu'à douze mois. Dans ce cas, le pharmacien ne peut délivrer, à chaque renouvellement, que la quantité nécessaire à un mois de traitement.

La dernière liste correspond à la liste des stupéfiants qui inclut les substances relevant de la Convention de 1961, comme par exemple la morphine et ses dérivés ou les médicaments classés comme stupéfiants au niveau national.

Par opposition à ces médicaments, ceux pour lesquels une prescription médicale est facultative (PMF) sont appelés « hors liste ». Ces médicaments sont en vente libre en pharmacie, c'est-à-dire qu'ils peuvent être délivrés par le pharmacien sans présentation d'une ordonnance, mais peuvent, bien entendu, être prescrits par les médecins. Certains de ces médicaments contiennent des substances psychoactives, mais leur risque d'abus est théoriquement faible, ou la dose contenue dans les conditionnements destinés à l'automédication est faible (exemple des spécialités pharmaceutiques contenant de la codéine, substance classée au tableau III de la Convention de 1961, à dose exonérée de 20 mg par unité thérapeutique[152]). Ces médicaments ne sont pas pour autant dénués de risque et leur utilisation prolongée ou à fréquence élevée peut être à l'origine d'effets indésirables, et des cas d'abus et dépendance ont été identifiés (Legare, 2008 ; Orriols et coll., 2009). Ils sont souvent utilisés en automédication, c'est-à-dire pris par le malade de sa propre initiative ou à celle de son entourage. Le rôle de conseil du pharmacien lors de leur vente est alors fondamental[153].

152. Arrêté du 17 décembre 1984 portant modifications aux exonérations, en médecine humaine, de la réglementation des substances vénéneuses. JO du 20 janvier 1985 p. 810-811

153. INPES. Drogues et dépendance. Le livre d'Information. Mars 2007. Disponible à l'adresse suivante : http://www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/pdf/921.pdf

Le tableau 14.III reprend les différentes catégories de médicaments et les conditions de prescription et de délivrance inhérentes à leur statut spécifique.

Tableau 14.III : Statuts légaux, conditions de prescription et de délivrance

Classe	Conditions de prescription et de délivrance
Hors liste	Médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire Peuvent faire l'objet d'une prescription facultative Accessibles en officines
Liste I	Délivrance non renouvelable sauf si le prescripteur le mentionne expressément
Médicaments à prescription restreinte (liste I ou des stupéfiants) (Art. R.5121.77 du CSP)	RH : médicaments réservés à l'usage hospitalier
	PH : médicaments à prescription hospitalière
	PIH : médicaments à prescription initiale hospitalière
	PRS : médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes
	SP : médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Liste II	Délivrance renouvelable, sauf mention contraire du prescripteur
Liste des stupéfiants	Prescription réalisée sur ordonnance sécurisée Durée de prescription <28 jours dans tous les cas (pour certains médicaments : restreinte à 7 ou 14 jours) Délivrance fractionnée
Médicaments d'exception	Concerne des médicaments particulièrement innovants ou coûteux

Les médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants présentent des conditions de prescription et de délivrance plus strictes que pour ceux relevant des listes I et II.

Pour les médicaments relevant de la liste des stupéfiants, la durée de prescription est limitée au maximum à 28 jours (voire moins), et la prescription n'est pas renouvelable. Le prescripteur doit obligatoirement rédiger sa prescription en toutes lettres sur un support spécifique, c'est-à-dire une ordonnance sécurisée comportant un filigrane, un numéro de lot et un carré de microlettres interdisant sa falsification. Les ordonnances sécurisées ont remplacé la prescription sur carnet à souche préalablement en vigueur pour la prescription des stupéfiants. Le recours nécessaire au carnet à souche a été abandonné en 1999 suite au plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur, pour favoriser l'utilisation d'opiacés majeurs dans les douleurs sévères (Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, 1998). La quantité délivrée par le pharmacien est limitée à 7, 14 ou 28 jours de traitement suivant les médicaments. Cette restriction concerne les 13 substances stupéfiantes, plus 4 médicaments de la liste I, soumis à la réglementation des stupéfiants pour la prescription et la délivrance, soit au total 17 médicaments (annexe 7 : tableau I). Par exemple, les stupéfiants injectables sont tous soumis à une durée de prescription limitée à 7 jours dans les indications d'anesthésie et de douleur aiguë. La délivrance par le pharmacien ne peut se faire que par

fraction de 7 jours (pour une durée maximale de prescription de 28 jours pour le fentanyl transmuqueux et la buprénorphine ; pour une durée maximale de 14 jours pour la méthadone et le flunitrazépam).

Les médicaments de la liste des psychotropes appartenant à la classe des anxiolytiques ou des hypnotiques sont également soumis à une restriction spécifique par rapport à la durée de leur prescription comme le précise l'arrêté du 7 octobre 1991 (Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, 1991). Selon cet arrêté, les médicaments contenant des substances à propriétés anxiolytiques ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 12 semaines (annexe 7 : tableau II). Le conditionnement extérieur de ces médicaments doit comporter la mention : « Ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à douze semaines ».

Les substances à propriétés hypnotiques et dont l'indication thérapeutique figurant sur l'AMM est « insomnie » ne peuvent être prescrites pour une durée supérieure à 4 semaines (annexe 7 : tableau III). Le conditionnement extérieur de ces médicaments doit comporter la mention à destination des patients : « ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à 4 semaines ». Pour certains hypnotiques, cette limitation est fixée à 2 semaines (flunitrazépam).

En dehors du cadre réglementaire lié au statut du médicament (substance vénéneuse, stupéfiant ou psychotrope), il existe d'autres possibilités de restriction de la prescription. Il s'agit de médicaments innovants et coûteux (médicaments d'exception, qui ne pourront être prescrits que dans une indication très précise, sous peine de non prise en charge par l'Assurance maladie), ou bien de médicaments potentiellement dangereux dont l'utilisation doit être réservée à des situations spécifiques. L'AMM classe un médicament en prescription restreinte dans l'une des 5 catégories suivantes :

- médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) : ces médicaments ne peuvent être prescrits, délivrés et utilisés qu'en milieu hospitalier. Il s'agit par exemple du flunitrazépam injectable, du protoxyde d'azote, de la kétamine ;
- médicament à prescription hospitalière (PH) : uniquement prescrits à l'hôpital, ils peuvent être délivrés dans n'importe quelle pharmacie ou, pour certains, dans les seules pharmacies hospitalières ;
- médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) : la première prescription doit obligatoirement être rédigée à l'hôpital, mais les ordonnances de renouvellement peuvent être rédigées par un médecin de ville. La délivrance des médicaments est possible, selon les cas, en pharmacies hospitalières ou en pharmacies de ville. Dans certains cas, le nombre de renouvellements est limité et une nouvelle prescription hospitalière est nécessaire après un délai variable (un an généralement). On retrouve dans cette catégorie la méthadone (forme sirop ou gélule) ou le méthylphénidate ;
- médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS). Il s'agit de médicaments dont l'utilisation est délicate (nécessitant une évaluation clinique et/ou paraclinique spécialisée) ou traitant des maladies

complexes. Ils sont délivrés selon les cas en pharmacies hospitalières ou en pharmacies de ville. Entrent dans cette catégorie, le méthylphénidate ou le modafinil ;

• médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SP) : les malades traités par ce type de médicaments doivent être régulièrement surveillés (prises de sang, examens complémentaires, consultations plus fréquentes). L'ordonnance ne pourra être renouvelée que si ces règles de surveillance sont respectées. La méthadone, dont l'AMM prévoit un suivi régulier de dosages toxicologiques, entre dans cette catégorie.

Plan de gestion des risques et médicaments à risque de mésusage, d'abus ou de pharmacodépendance

Depuis les retraits brutaux au début des années 2000 (cérivastatine en 2001 et rofecoxib en 2004), la surveillance des médicaments a évolué et s'appuie sur la mise en place depuis 2005 de Plans de Gestion des Risques (PGR)[154] qui prolongent et élargissent la démarche de pharmacovigilance, principalement pour les nouveaux médicaments. Cette approche élargie de surveillance s'attache à identifier au mieux les enjeux et les méthodes de maîtrise des risques avant la mise sur le marché. De plus, elle intègre la notion d'évaluation constante du rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation. Les médicaments psychotropes sont soumis eux aussi aux exigences d'un plan de gestion de risque (PGR) dans différentes circonstances : soit, comme pour la plupart des médicaments commercialisés, au moment du dépôt de dossier d'AMM, pour toute nouvelle substance active, pour une substance bio similaire, pour un médicament générique si des problèmes de sécurité ont été observés avec le princeps, soit lors d'une demande d'extension d'AMM avec changement significatif.

Un plan de gestion des risques peut également être mis en œuvre, si de nouvelles données sur la sécurité d'emploi d'un médicament nécessitent une évaluation plus précise (Cicero et coll., 2005).

Deux exemples de PGR, l'un dans le cadre d'une nouvelle AMM européenne, l'autre dans le cadre de la commercialisation en France d'un générique d'un médicament princeps suivi spécifiquement pour son potentiel d'abus depuis sa commercialisation, permettent d'illustrer les caractéristiques spécifiques abordées dans le contexte d'un médicament psychotrope.

Le premier exemple concerne l'oxybate de sodium ou GHB (gamma-hydroxybutyrate de sodium), découvert dans les années 1960 et commercialisé comme anesthésique. Dès sa découverte, cette substance a fait l'objet

154. http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/%28offset%29/3

d'une utilisation détournée, notamment comme produit dopant dans les milieux du culturisme, puis dans le cadre d'événements festifs, mais aussi de la « soumission chimique », ce qui lui a valu la dénomination courante de « drogue du viol » (Palmer, 2004). Cette utilisation est essentiellement le fait de fabrication illicite de GHB, le plus souvent sur un mode artisanal (la synthèse étant assez facile), avec diffusion dans le marché de rue.

Le GHB est un puissant dépresseur du système nerveux central et entraîne des convulsions à forte dose. Par ailleurs, il facilite la levée de l'inhibition, et entraîne une amnésie antérograde. En raison d'une cinétique d'élimination rapide, le produit est difficilement détectable dans les liquides biologiques après 24 heures.

En dehors de son usage thérapeutique comme anesthésique et de son utilisation détournée (produit dopant, festif, ou d'utilisation criminelle), l'oxybate de sodium a été inscrit en février 2003, au registre européen des médicaments orphelins dans l'indication de cataplexie dans la narcolepsie. La narcolepsie est en effet une maladie rare, avec une prévalence estimée à 4,8 pour 10 000 (soit en France, environ 29 000 malades atteints). En 2004, ce médicament a fait l'objet d'une demande d'AMM dans le cadre d'une procédure centralisée, avec une commercialisation en France en novembre 2006 (Xyrem®).

Préalablement à cette commercialisation, l'oxybate de sodium a fait l'objet d'une attention soutenue de la part de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes en France à partir de 1997, avec la notification de plusieurs cas d'abus et de détournement de Gamma-OH®. Ces faits ont conduit à mettre ce médicament en réserve hospitalière. En 1998, des notifications de cas de décès et la production de GHB clandestin, ont conduit à un classement comme stupéfiant des formes orales de GHB, suivi, en 1999, par une surveillance des précurseurs (Gamma-butyrolactone ou GBL, butanediol ou BDL) après la mise en garde de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour la GBL (Nicholson et Balster, 2001).

Lors de sa commercialisation aux États-Unis dans la narcolepsie, le PGR de l'oxybate de sodium a prévu des conditions restrictives pour limiter un éventuel détournement du médicament : prescription par un spécialiste, délivrance dans une seule pharmacie avec envoi du médicament directement à domicile, mise en place d'un programme d'information et d'éducation (médecins, malades) et mise en place d'un registre des malades traités ainsi que d'un registre des prescripteurs (Fuller et Hornfeldt, 2003 ; Fuller et coll., 2004 ; McCormick et coll., 2009 ; Wang et coll., 2009 ; Wang, 2010).

Lors du dépôt d'AMM européen, le PGR retenu au niveau européen a prévu quant à lui les modalités suivantes : une étude sur 1 000 malades, normalement inclus consécutivement et suivis pendant un an, une étude endocrinologique chez 25 malades, une information spécifique, la prescription par un spécialiste, et la mise en place d'un bouchon de sécurité.

Lors des procédures d'AMM européennes, associées à des plans de gestion du risque commun aux 27 pays où le médicament est de fait commercialisable, les seules marges de manœuvre au niveau de chaque État restent limitées à un encadrement spécifique au niveau des conditions de prescription et de délivrance du médicament.

Ainsi, dans le cadre du PGR de l'oxybate de sodium dans l'indication « narcolepsie », des mesures relatives aux conditions de prescription et de délivrance ont été mises en place en France pour limiter le détournement d'usage et évaluer le potentiel d'abus dans les conditions normales d'utilisation : une prescription initiale annuelle par un spécialiste de la narcolepsie (médecins des centres du sommeil, neurologues) puis renouvellement par tout médecin, délivrance dans les pharmacies hospitalières, suivi spécifique des malades traités par la tenue d'un carnet de surveillance avec le remplissage d'une fiche mensuelle et un programme d'information et d'éducation des médecins, pharmaciens et des malades.

Par ailleurs, il a également été prévu de réaliser de façon périodique une comparaison entre les données de vente et le suivi des malades inclus (par le suivi des carnets de surveillance).

Le deuxième exemple concerne la buprénorphine indiquée dans la prise en charge de la dépendance majeure aux opiacés. Depuis l'AMM obtenue dans cette indication en 1996, la buprénorphine a apporté un progrès incontestable dans la prise en charge des patients dépendants. Cependant, de nombreux mésusages ont également été identifiés, conduisant à un trafic important (environ 25 % de la totalité de la buprénorphine vendue en France), avec des conséquences préoccupantes en termes de santé publique. Même si seule une frange marginale des patients traités (5 %) était impliquée dans ce trafic, un plan de réduction des risques avait été réalisé à l'occasion de la mise sur le marché de génériques de la buprénorphine dans la même indication (Gatignol, 2009).

La mise en place des PGR notamment dans le contexte de l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament présentant un potentiel d'abus et de dépendance n'a pas modifié fondamentalement la nature et le contenu des actions mises en œuvre pour le suivi du médicament (notification spontanée renforcée ou ciblée, études cliniques ou pharmaco-épidémiologiques si nécessaire), mais elle a permis une formalisation et une standardisation des exigences en termes d'utilisation et de surveillance d'un médicament psychotrope. Il ne faut par ailleurs pas perdre de vue que c'est le laboratoire produisant ou commercialisant le médicament qui est le maître d'œuvre de ce PGR, avec une validation et un contrôle par les autorités de santé compétentes (EMA ou Afssaps).

En conclusion, l'ensemble des dispositions existantes offre un cadre qui doit être équilibré entre la nécessité d'un accès à des médicaments psychotropes et présentant un potentiel d'abus avéré mais d'un intérêt thérapeutique démontré et la protection de la prescription, de la délivrance et de la disponibilité de ces produits pour éviter le détournement d'usage, pouvant conduire à des abus et dépendances néfastes en terme de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS, CEIP. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible). Résultats de l'enquête 2008. Afssaps, CEIP (Eds). 2010a : 6p

AFSSAPS, CEIP. ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) - Résultats de l'enquête 2008 et résumé des résultats des enquêtes ASOS 2002-2007. Afssaps, CEIP (Eds). 2010b : 4p

ARMAND C, THIRION X, SAILLARD C, LAPEYRE-MESTRE M, LAMBERT H. Neocodion misuse: evolution between 1992 and 2002. *Therapie* 2004, **59** : 547-553

BALSTER RL, BIGELOW GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** : S13-S40

BAUMEVIEILLE M, DAVELUY A, MAURAIN C, BEGAUD B, HARAMBURU F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam Clin Pharmacol* 2009, **23** : 345-349

BAUMEVIEILLE M, MIREMONT G, HARAMBURU F, MAURAIN C, BEGAUD B. The French system of evaluation of dependence: Establishment in a legal system. *Therapie* 2001, **56** : 15-22

BAUMEVIEILLE M, HARAMBURU F, BEGAUD B. Abuse of prescription medicines in southwestern France. *The Annals of Pharmacotherapy* 1997, **31** : 847-850

BERNARD N, BELLEMIN B, THIRION X, CHUNIAUD-LOUCHE C, DESCOTES J. OPPIDUM, a tool for assessing the local misuse of psychotropic drugs? *Therapie* 2002, **57** : 198-201

BOEUF O, LAPEYRE-MESTRE M. Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf* 2007, **30** : 265-276

CARTER LP, GRIFFITHS RR. Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development. *Drug and Alcohol Dependence* 2009, **105** : S14-S25

CICERO TJ, INCIARDI JA, ADAMS EH, GELLER A, SENAY EC, et coll. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005, **14** : 851-859

DJEZZAR S, QUESTEL F, BURIN E, DALLY S. Chemical submission: results of 4-year French inquiry. *Int J Legal Med* 2009, **123** : 213-219

DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MÉDICAMENT (DPHM). Circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1er octobre 1990. 1990

EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY). Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products. EMA. 2007

EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY). Working arrangement between the EMA and the EMCDDA (10 June 2010). 2010. from http://www.emcdda.europa.eu/about/partners/ema.

FRAUGER E, PAULY V, PRADEL V, ROUBY F, ARDITTI J, et coll. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol* 2010, **25** : 633-641

FULLER DE, HORNFELDT CS. From club drug to orphan drug: sodium oxybate (Xyrem) for the treatment of cataplexy. *Pharmacotherapy* 2003, **23** : 1205-1209

FULLER DE, HORNFELDT CS, KELLOWAY JS, STAHL PJ, ANDERSON TF. The Xyrem risk management program. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience* 2004, **27** : 293-306

GATIGNOL C. Opiate replacement therapy in France. *Ann Pharm Fr* 2009, **67** : 360-364

GAULIER JM, FONTEAU F, JOUANEL E, LACHÂTRE G. Rape drugs: pharmalogical and analytical aspects. *Annales de Biologie Clinique* 2004, **62** : 529-538

LAPEYRE-MESTRE M, DAMASE-MICHEL C, ADAMS P, MICHAUD P, MONTASTRUC JL. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: A pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*1997, **52** : 37-39

LEGARE N. Les médicaments en vente libre comme substances d'abus : revue d'un phénomène méconnu. *Drogues, santé et société* 2008, **7** : 129-151

LEIDERMAN DB. Risk management of drug products and the U.S. Food and Drug Administration: evolution and context. *Drug and Alcohol Dependence* 2009, **105 (suppl 1)** : S9-S13

LLAU ME, LAPEYRE-MESTRE M, PLAS L, DAMASE-MICHEL C, MONTASTRUC JL. Forged medical prescriptions in a community pharmacy network in Midi-Pyrenees area: Assessment of a falsification ratio. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002, **57** : 911-912

MCCORMICK CG, HENNINGFIELD JE, HADDOX JD, VARUGHESE S, LINDHOLM A, et coll. Case histories in pharmaceutical risk management. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** (suppl 1) : S42-S55

MICALEFF J, JOLLIET P, VICTORRI-VIGNEAU C, MALLARET M, RICHARD N, et coll. First meeting of the French CEIP (centres d'evaluation et d'information sur la pharmacodependance). Assessment of the abuse and pharmacodependence potential during drug development. *Therapie* 2008, **63** : 55-65

NICHOLSON KL, BALSTER RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug and Alcohol Dependence* 2001, **63** : 1-22

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Substances psychotropes - Statistiques pour 2007 - Prévisions des besoins annuels médicaux et scientifiques. Nations Unies, 2008 : 1-378

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2008. Nations Unies, 2009 : 1-150

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2009, Nations Unies, 2010a : 1-182

OICS (ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS). Substances Psychotropes. Statistiques pour 2009. Prévisions des besoins annuels médicaux et scientifiques. 2010b, 1-388

ORRIOLS L, GAILLARD J, LAPEYRE-MESTRE M, ROUSSIN A. Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication: a pharmacoepidemiological pilot study based on community pharmacies in France. *Drug Saf* 2009, **32** : 859-873

PALMER RB. Gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol: abused analogues of gamma-hydroxybutyrate. *Toxicological Reviews* 2004, **23** : 21-31

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE. Arrêté du 22 février 1990 relatif aux conditions de détention des substances et préparations classées comme stupéfiants. Journal Officiel de la République Française du 7 juin 1990

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite. Journal Officiel de la République Française n°271 du 21 novembre 1991

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE. Mise en oeuvre du plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé publics et privés. Circulaire DGS/DH N°98/586. D. G. d. l. Santé, 1998

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE. Décret n°2007-157 du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française du 7 février 2007.

THIRION X, MICALLEF J, GUET F, DELAROZIÈRE JC, ARDITTI J, et coll. Dependence on psychotropic drugs and substitution treatment: recent trends. The OPPIDUM study of the Centers for Evaluation and Information on Drug Dependence (CEIP), October 1997. *Therapie* 1999, **54** : 243-249

THIRION X, BARRAU K, MICALLEF J, HARAMBURU F, LOWENSTEIN W, SANMARCO JL. Maintenance treatment for opioid dependence in care centers: the OPPIDUM program of the Evaluation and Information Centers for Drug Addiction. *Annales de Médecine Interne* 2000, **151** (suppl A) : A10-A17

THIRION X, MICALLEF J, BARRAU K, DJEZZAR S, SANMARCO JL, LAGIER G. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM programme. *European Addiction Research* 2001, **7** : 32-36

UE. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. U. E. P. Européen. L 311. 2001 : 62-128

UE. Décision 2005/387/JAI du Conseil du 10 mai 2005 relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles substances psychoactives. C. d. l. U. Européenne. 2005

VICTORRI-VIGNEAU C, DAILLY E, VEYRAC G, JOLLIET P. Evidence of zolpidem abuse and dependence : results of the French Centre for Evaluation and information on Pharmacodependence (CEIP) network survey (English). *Br J Clin Pharmacol* 2007, **64** : 198-209

WANG YG. Xyrem (sodium oxybate) postmarketing adverse event reporting system. *Sleep medicine* 2010, **11** : 595; author reply 595-596

WANG YG, SWICK TJ, CARTER LP, THORPY MJ, BENOWITZ NL. Safety overview of postmarketing and clinical experience of sodium oxybate (Xyrem): abuse, misuse, dependence, and diversion. *J Clin Sleep Med* 2009, **5** : 365-371

15

Programmes de surveillance : exemples aux États-Unis

L'abus et la dépendance aux médicaments psychotropes sont des phénomènes difficiles à observer et à quantifier car ils concernent des pratiques cachées, souvent illégales, et des populations parfois difficiles à étudier (logements précaires, errance...). Pour appréhender ces phénomènes, il est nécessaire de mettre en œuvre des programmes d'observation spécifiques s'inscrivant dans la durée (Arkfen et Cicero, 2003).

Depuis 1972, de nombreux programmes ont été développés aux États-Unis pour surveiller l'abus et la dépendance aux substances psychotropes. Devant leur nombre et leur multiplicité, ce chapitre ne traite que des programmes déployés sur l'ensemble du territoire des États-Unis.

Ces programmes, qui se sont progressivement mis en place au cours des dernières décennies, en fonction de l'émergence de signaux d'abus et de dépendance, ont été développés par des institutions diverses, avec des activités convergeant vers une approche globale du phénomène d'abus et de dépendance aux substances psychoactives, médicamenteuses ou non. Actuellement, la stratégie nationale de contrôle et de surveillance des drogues (*National Drug Control Strategy*) est pilotée par l'ONDCP[155] (*Office of National Drug Control Policy*), créé par la loi anti-drogue de 1988 (*Anti-Drug Abuse Act*), reconduit par la loi *Violent Crime Control and Law Enforcement Act* de 1994. Cet organisme identifie les priorités nationales et propose des plans d'action à l'échelle nationale, incluant le financement d'activités de recherche. Parmi les grandes priorités de la stratégie nationale de contrôle et de surveillance des drogues de 2011 figure l'abus de médicaments de prescription. Les actions proposées font intervenir de très nombreuses institutions, agences fédérales (FDA[156] : *Food and Drug Administration* ; DEA[157] : *Drug Enforcement*

155. L'*Office of National Drug Control Policy* est directement rattaché à la Maison Blanche. http://www.whitehouse.gov/ondcp
156. http://www.fda.gov/
157. http://www.justice.gov/dea/

Administration ; SAMHSA[158] : *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* ; CDC[159] : *Centers for Disease Control and Prevention* ; NIDA[160] : *National Institute on Drug Abuse*...), institutions publiques ou structures privées, y compris les laboratoires pharmaceutiques. Les différentes institutions publiques qui travaillent en coordination avec l'ONCDP sont les suivantes : la FDA, en charge de l'examen des demandes d'AMM pour les substances à potentiel d'abus revendiquant un statut de médicament, et de l'information aux patients sur le risque liés aux médicaments ; la DEA, dépendant du ministère de la Justice, en charge du classement des substances comme psychotrope ou stupéfiant, et de l'application de la loi sur ces produits (y compris les poursuites judiciaires) ; le SAMHSA, dépendant du Congrès, et évaluant l'impact des pathologies mentales sur la population ; les CDC, en charge de la surveillance épidémiologique et de la protection de la santé ; le NIDA, membre des Instituts nationaux de la santé (NIH) en charge de promouvoir et de financer la recherche sur l'abus et la dépendance, en particulier par le financement d'études expérimentales ou cliniques sur le potentiel d'abus des médicaments. Selon leur champ d'activité et leur spécificité, ces grandes agences fédérales ont développé ou promu les différents programmes de surveillance décrits dans ce chapitre. Dans quelques situations, les programmes n'ont pas été déclinés au niveau fédéral, mais selon les priorités et l'organisation des différents États.

Ces programmes peuvent être classés selon l'approche méthodologique du phénomène observé : enquêtes de consommation en population générale ou en populations spécifiques (adolescents, usagers de drogues), enregistrements des conséquences médicales de l'abus, des délivrances de médicaments psychotropes et des analyses toxicologiques des laboratoires ou programmes utilisant des sources d'information multiples (tableau 15.I).

158. http://www.samhsa.gov/
159. http://www.cdc.gov/
160. http://www.nida.nih.gov/

Enquêtes de consommation en population générale

Les enquêtes en population générale apportent, si elles disposent d'une bonne représentativité, des informations précieuses sur la prévalence des comportements des usagers avec les limites habituelles des enquêtes déclaratives (ne répondent que les sujets volontaires, déclarations non confirmées par d'autres témoins ou des examens complémentaires). En revanche, elles manquent de puissance lorsque les phénomènes observés ne concernent qu'un petit nombre d'individus, ce qui est habituellement le cas pour les comportements de mésusage de médicaments psychotropes.

Plusieurs programmes fournissent des informations concernant l'abus ou la dépendance aux substances psychotropes aux États-Unis. Les phénomènes observés sont l'initiation (première rencontre avec la substance), l'éventuelle utilisation répétée de la substance, pouvant mener à l'abus ou à la dépendance. Parmi ces programmes, deux sont particulièrement importants : NSDUH (*National Survey on Drug Use and Health*) et Nesarc (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*).

NSDUH *(National Survey on Drug Use and Health)*[161]

NSDUH est un programme mis en œuvre par la *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA). Depuis 1972, cette enquête transversale collecte chaque année des informations sur l'abus et la consommation de substances illicites, d'alcool ainsi que de certains médicaments inscrits sur la liste des substances vénéneuses (analgésiques, stimulants, anxiolytiques ou hypnotiques) consommés dans un cadre non médical, c'est-à-dire obtenus sans ordonnance médicale ou utilisés dans un but récréatif.

Les informations sont recueillies selon un mode déclaratif utilisant un autoquestionnaire rétribué, renseigné avec l'aide d'un enquêteur. La constitution de l'échantillon (plus de 67 000 personnes) par randomisation stratifiée des foyers sur le territoire (un sujet représente 4 500 résidents des États-Unis) permet d'obtenir une représentativité nationale de l'échantillon. Sont indiqués l'âge de la première expérimentation, l'usage actuel, le mode d'obtention ainsi que les critères de l'abus et de la dépendance selon le DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition). Les résultats de ce programme sont en accès libre mais après un délai de 2 ou 3 ans. Des analyses évolutives des données sont possibles à partir de l'année 2002. Concernant l'abus de psychotrope, ce programme présente les données par classes de médicaments et également pour l'oxycodone (analgésique opiacé).

161. Page d'accueil NSDUH : https://nsduhweb.rti.org/

Tableau 15.I : Principaux programmes de surveillance aux États-Unis en fonction de leur méthodologie, de leur organisme financeur et de leur ancienneté

Sigle	Intitulé du programme	Organisme	Année de début	Principe	Intérêt pour le domaine	Références
Enquêtes de consommation						
Enquêtes de consommation en population générale						
NSDUH	*National Survey on Drug Use and Health*	SAMHSA	1972	Enquête transversale annuelle randomisée	++	Gfroerer et coll., 1997a et b ; Grucza et coll., 2007
Nesarc	*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*	NIAAA	2001	Cohorte/questionnaires	-	Grant et coll., 2003
Enquêtes de consommation chez les adolescents						
MTF	*Monitoring The Future*	NIDA	1975	Enquête transversale annuelle/ auto-questionnaire	++	Gfroerer et coll., 1997a et b ; Bachman et coll., 2008
YRBSS	*Youth Risk Behavior Surveillance System*	CDC	1991	Cohortes	+	CDC, 2004
Enquêtes de consommation chez les usagers de drogues						
TEDS	*Treatment Episode Data Set*	SAMHSA	1987	Enquête transversale annuelle	+++	
Enregistrement des conséquences médicales de l'abus						
DAWN	*Drug Abuse Warning Network*	SAMHSA	1972	Enregistrements des admissions aux urgences et des décès	+++	Ball et Roberts, 2004
NPDS	*National Poison Data System Information*	CDC	1983	Base de données centres antipoison + notifications	+	Hughes et coll., 2007
AERS	*Adverse Event Reporting System*	FDA	2000	Base de données d'événements indésirables	+/-	Kessler, 1993 ; Woods, 1998 ; Wang et coll., 2009

Sigle	Intitulé du programme	Organisme	Année de début	Principe	Intérêt pour le domaine	Références
Enregistrement des délivrances de psychotropes et des analyses des laboratoires						
NFLIS	*National Forensic Laboratory Information System*	DEA	1998	Base de données analyses toxicologiques	++	
PDMP	*Prescription Drug Monitoring Program*	D. Justice	2002	Base de données de délivrance opioïdes	++	Manchikanti, 2007 ; Katz et coll., 2010 ; Leiderman, 2009 ; Moss, 2009 ; White et coll., 2009
Programmes utilisant des sources d'information multiples						
CEWG	*Community Epidemiology Work Group*	NIDA	1976	Synthèse d'experts	++	
NAVIPPRO	*National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Program*	NIDA	2001	Auto-questionnaires ASI + analyses Internet	++	Budman et coll., 2009 ; Butler et coll., 2001, 2007, 2008 et 2009 ; Dart, 2009
Radars	*Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance*	Denver Health	2002	Enquêtes transversales + cohortes	++	Cicero et coll., 1999 et 2007 ; Schneider et coll., 2009 ; Dasgupta et coll., 2010 ; Inciardi et coll., 2009 et 2010 ; Spiller et coll., 2010

NIAAA : *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* ; SAMHSA : *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* ; CDC : *Centers for Disease Control et Prevention* ; NIDA : *National Institute on Drug Abuse* ; FDA : *Food and Drug Administration* ; D. Justice : *US Department of Justice* ; ASI : *Addiction Severity Index*

Nesarc (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*)[162]

Nesarc est un programme mis en œuvre en 2001 par le *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA). Il a pour principal objectif de déterminer les évolutions au cours du temps des troubles de la consommation d'alcool et les conséquences associées en population générale et dans des sous-groupes de la population. Il recueille également des informations sur la consommation de médicaments sans prescription : sédatifs, tranquillisants, opiacés, stimulants, hallucinogènes. L'évaluation de l'abus et de la dépendance repose sur les critères du DSM-IV.

Il s'agit d'une enquête de cohorte auprès de 43 000 personnes âgées de plus de 18 ans, non institutionnalisées, résidant aux États-Unis selon une base de sondage de type recensement. L'échantillonnage se fait à deux niveaux : foyers à partir du recensement puis une personne par foyer. L'information est recueillie sous forme de questionnaire rétribué. Le taux de participation a été estimé à 81 %. Ce programme bénéficie d'une bonne représentativité. Comme le programme NSDUH, ce programme apporte des informations sur l'abus et la dépendance uniquement sur les classes de médicaments, et non sur le médicament lui-même.

Enquêtes de consommation auprès des adolescents

Les adolescents sont particulièrement exposés aux substances psychoactives, en expérimentation ou en usage régulier. Deux programmes aux États-Unis ciblent le comportement des adolescents : YRBSS (*Youth Risk Behavior Surveillance System*) et MTF (*Monitoring The Future*).

YRBSS (*Youth Risk Behavior Surveillance System*)[163]

YRBSS est un programme développé par le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (CDC, 2004). Il s'agit d'une étude de cohorte, menée depuis 1991, révisée tous les deux ans, impliquant 10 645 jeunes adolescents scolarisés dans des classes équivalentes à la troisième et aux années lycées en France, répartis dans 32 États.

L'objectif est de recueillir des informations sur différents aspects du comportement des jeunes (blessures et violences subies, usage de tabac, d'alcool, de drogues, comportements sexuels en rapport avec les grossesses non désirées et les maladies sexuellement transmissibles, comportements alimentaires et activité physique en rapport avec l'obésité). Pour les médicaments psychotropes,

162. http://aspe.hhs.gov/hsp/06/catalog-ai-an-na/nesarc.htm
163. Page d'accueil YRBSS : http://www.cdc.gov/healthyyouth/index.htm

les informations recueillies concernent l'usage de certains médicaments (oxycodone, codéine, amphétamine, méthylphénidate et alprazolam) hors prescription médicale.

MTF (*Monitoring The Future*)[164]

MTF est un programme mené par le *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) depuis 1975. Il repose sur des enquêtes transversales annuelles sur les comportements, attitudes et valeurs des jeunes scolarisés aux États-Unis en lycée et collège. Il implique 50 000 jeunes par an. Sa représentativité est assurée par sa méthode d'échantillonnage. Le recueil d'information se fait par un autoquestionnaire rétribué de 230 pages. Ce programme recueille des informations concernant l'usage non médical (défini comme obtenu sans prescription) de certains médicaments psychotropes (stimulants, sédatifs, tranquillisants, antitussifs, opiacés, nitrites d'amyle et de butyle, stéroïdes et « pilules amincissantes »), leurs modes d'obtention, les motifs de consommation et les consommations (dans la vie, les 12 mois précédents et les 30 derniers jours). La taille importante de cet échantillon ainsi que le nombre élevé de médicaments étudiés font que ce programme apporte chaque année des informations précieuses sur l'usage de médicaments psychotropes chez les jeunes. Les résultats sont disponibles en ligne. Il est cependant possible que la méthodologie employée sous-estime la prévalence de la consommation de substances en raison du lien entre la consommation de substances et l'absentéisme. En effet, les élèves absents ne sont pas interrogés. D'autre part, le nombre considérable d'items du questionnaire pose le problème de la qualité de l'information recueillie.

Enquête de consommation en population d'usagers de drogues

En ce qui concerne le mésusage et la dépendance aux médicaments psychotropes, les enquêtes auprès des usagers de drogues complètent de manière indispensable les enquêtes en population générale en raison de la relative rareté de certains comportements et du fait que certains usagers de drogues sont des « expérimentateurs » remarquables de nouveaux produits ou de nouveaux usages.

TEDS (*Treatment Episode Data Set*)[165]

Le programme TEDS est mené par la SAMHSA depuis 1987. Il enregistre les admissions des usagers de drogues en demande de traitement auprès des

164. Page d'accueil MTF : http://monitoringthefuture.org/
165. Page d'accueil TEDS : http://wwwdasis.samhsa.gov/webt/information.htm

structures habilitées à délivrer des traitements de substitution aux opiacés. Les informations qui sont recueillies à l'admission et à la sortie de la structure, concernent des données sociodémographiques, les comorbidités psychiatriques, l'usage détaillé des substances psychoactives (voie principale d'administration, fréquence d'utilisation, âge des premières consommations et usage comme traitement de substitution). Les médicaments concernés sont la méthadone non prescrite, les autres opiacés analgésiques, les psychostimulants, les benzodiazépines, les barbituriques... Ce mode de recueil de données qui repose sur les admissions, fournit un grand nombre de renseignements (par exemple 1,8 millions d'observations en 2007) mais présente une limite majeure de redondance car les transferts ou changements de structure sont considérés comme de nouvelles admissions. Il faut également noter une certaine hétérogénéité du mode de recueil entre les États, l'absence de données provenant de structures gérées par certaines agences fédérales, comme le bureau des prisons, le département de la défense, le département des affaires des vétérans. La description des données de l'enquête et ses résultats sont disponibles en ligne.

Enregistrement des conséquences médicales de l'abus

Les conséquences médicales de l'abus qui sont enregistrées par les programmes américains sont les décès en relation avec l'usage de substances psychoactives, les hospitalisations dans les services d'accueil des urgences, les intoxications et les événements indésirables. Les principaux programmes enregistrant ces données sont DAWN (*Drug Abuse Warning Network*), NPDS (*National Poison Data System Information*) et AERS (*Adverse Event Reporting System*).

DAWN (*Drug Abuse Warning Network*)[166]

DAWN est un programme mené par la SAMHSA depuis 1972. Il a pour objectif d'évaluer la morbidité et la mortalité liées à l'usage, au mésusage et à l'abus de substances psychoactives. C'est un système de surveillance dans lequel sont collectées les données relatives aux admissions dans les services d'urgence et aux décès liés aux substances psychoactives constatés par des médecins légistes. Les services sont recrutés selon leur couverture géographique et selon leur taille, ce qui permet une bonne représentativité. Ce programme a un rôle fort de signal de phénomène émergent. Sont inclus les cas de mésusage ou d'abus de médicaments, les usages de produits illicites, d'alcool utilisé avec médicament ou drogue, d'alcool utilisé par un sujet de moins de 21 ans, l'usage non médical de médicament, les tentatives de suicide et suicides avec médicament ou drogue, les empoisonnements et intoxications

166. Page d'accueil DAWN : http://dawninfo.samhsa.gov/

avec médicament ou drogue. Ce programme permet donc de disposer d'informations détaillées sur les médicaments avec une excellente représentativité sur le plan géographique permettant d'estimer le nombre de cas au niveau fédéral. Concernant l'abus des médicaments psychotropes, ce programme a pour inconvénients d'une part d'inclure des cas qui ont une définition plus large que les cas d'abus ou de dépendance et d'autre part de ne considérer que les cas nécessitant des soins aux urgences, excluant les abus sans effets indésirables graves.

NPDS (*National Poison Data System Information*)[167]

NPDS est un programme mené par l'*American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) et le *Centers for Disease Control et Prevention* (CDC) depuis 1983. Il collecte plus de 2 millions de cas par an d'intoxications auprès des professionnels de santé, des citoyens et des centres d'appels aux centres antipoison. Les informations recueillies sont le lieu, la date et le motif de l'appel, des informations sur la victime (âge, sexe), des informations sur l'exposition (intensité, durée, nombre de substances, voie d'administration, substance et quantité), sur le traitement (site de prise en charge et traitement) et sur les conséquences médicales et les effets toxiques. Concernant les médicaments, ce programme recueille des données très détaillées sur les médicaments concernés (fabricant, dose, voie d'administration, forme, numéro du lot...) mais il est basé sur des déclarations de qualité diverse selon le déclarant, et il ne concerne que les cas ayant fait l'objet d'une notification. Les résultats sont rassemblés dans un rapport annuel disponible sur le site Internet du NPDS.

AERS (*Adverse Event Reporting System*)[168]

AERS est un programme mené par la *Food and Drug Administration* (FDA) depuis 1969. Son objectif est de collecter les événements indésirables rencontrés au cours de traitements médicamenteux, notifiés par les professionnels de santé et les patients. La FDA analyse ces notifications pour détecter les nouveaux effets indésirables et les erreurs médicales. Les déclarations sont basées sur le volontariat.

Cette base de données dont les résultats sont disponibles depuis 2001, apporte beaucoup d'informations sur les médicaments, mais celles-ci ne concernent pas spécifiquement l'abus ou la dépendance aux médicaments. Ce type de base de données souffre du problème des sous-déclarations, et son analyse se heurte aux difficultés habituelles d'imputabilité (dans quelle mesure ce type d'événements indésirables est-il imputable à un médicament ?).

---

167. Page d'accueil NPDS : http://www.aapcc.org/dnn/NPDSPoisonData.aspx
168. Page d'accueil AERS : http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm

Enregistrement des délivrances de médicaments psychotropes et des analyses des laboratoires

L'observation de l'abus et de la dépendance aux médicaments nécessite de compléter les informations recueillies auprès des patients (consommations, état de santé) avec des informations qui concernent les quantités de médicaments délivrées et les médicaments identifiés lors des analyses toxicologiques de laboratoires, suite à des enquêtes judiciaires le plus souvent.

PDMP (*Prescription Drug Monitoring Program*)[169]

PDMP est un programme mené par l'*US Department of Justice* depuis 2002 qui a pour objectif d'évaluer la balance entre risque d'abus et de détournement des médicaments opioïdes et risque de sous-traitement de la douleur. Il concerne toutes les prescriptions d'opioïdes : en effet, toutes les pharmacies des États participants ont pour obligation de notifier toutes les prescriptions d'opioïdes de *schedule II*[170] (ainsi que d'autres médicaments dans certains États), ce qui suppose un enregistrement exhaustif, en continu de ces prescriptions. Chaque structure qui dispense, doit soumettre à l'agence d'État désignée, de façon électronique, les informations relatives à chaque prescription concernant le médicament d'intérêt. Les principales informations recueillies sont la date de la délivrance, le code NDC (*National Code Drug*) (l'homologue de notre code CIP, Code identifiant de présentation) du médicament délivré, sa durée de prescription, les noms, adresse et date de naissance du patient, le numéro d'identification du prescripteur, la date de prescription, la personne qui reçoit la prescription, si ce n'est pas le patient lui-même, la source de paiement. Ce programme apporte donc des informations détaillées sur la prescription et la délivrance de médicaments psychotropes mais il présente plusieurs inconvénients : il ne concerne le plus souvent que les opioïdes, les informations d'identification des patients restent souvent incomplètes, ce qui entraîne l'impossibilité de regrouper ces informations à d'autres données dans 25 % des cas, et le nombre de doublons est important (environ 17 % des patients ont plusieurs identifiants). Une tentative d'amélioration de la qualité des données et d'extension au niveau fédéral du programme PDMP a été faite en 2005 au travers du financement fédéral NASPER (*National All Schedules Prescription Electronic Reporting*), mais celle-ci n'a pas pu aboutir.

---

169. Alliance of States with Prescription Monitoring Programs and National Association of State Controlled Substances Authorities. Prescription Monitoring Program Model Act. October 2002
170. Classification des substances psychoactives par la *Drug Enforcement Administration*, selon leur légitimité médicale et leur potentiel d'abus et de dépendance. La catégorie *schedule II* correspond aux substances possédant un potentiel d'abus et de dépendance élevé mais dont l'intérêt médical est reconnu.

NFLIS (*National Forensic Laboratory Information System*)[171]

NFLIS est un programme mené par la *Drug Enforcement Administration* (DEA), *Office of Diversion Control* depuis 1998, qui collecte systématiquement les résultats des analyses toxicologiques conduites par les laboratoires d'expertises légales étatiques et locales sur les saisies de substances par l'exécutif. Il regroupe actuellement plus de 8 millions d'échantillons au rythme, ces dernières années, de 1,2 millions par an. Le taux de participation est de 91 %. Les résultats de ce programme sont disponibles en ligne mais ne peuvent pas être interprétés en termes de prévalence car ils dépendent beaucoup de la « pression » des autorités de police. Cette difficulté est commune à tous les recueils d'information provenant des services de police ou de justice (saisies, interpellations, incarcérations).

Programmes utilisant des sources d'information multiples

Des programmes utilisant des sources d'information multiples ont été créés aux États-Unis ces dernières années. Ils répondent aux besoins des plans de gestion des risques (PGR) comme Navippro (*National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Program*) ou présentent une orientation plus marquée vers la recherche comme Radars (*Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance*). On peut rattacher également à ce groupe CEWG (*Community Epidemiology Work Group*), un programme plus ancien qui ne fournit pas de données par lui-même mais qui présente l'analyse synthétique de l'ensemble des sources d'information disponibles et les conclusions d'experts sur les évolutions et les disparités de la situation dans les différents États.

Radars (*Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance*)[172]

Radars est un programme indépendant, sans but lucratif, financé depuis 2002 par le *Rocky Mountain Poison and Drug Center* (RMPDC), qui est un département du *Denver Health and Hospital Authority* (DHHA). Il a pour objectif de surveiller et caractériser l'abus de substances psychoactives. Ce programme recueille des informations (usage, abus et détournement) auprès de différentes institutions :

- tous les trimestres auprès de 300 experts de la police et de la justice dans 50 États ;

171. http://www.deadiversion.usdoj.gov/nflis
172. Page d'accueil RADARS : http://www.radars.org

- tous les trimestres auprès de 351 professionnels de la santé, experts sur la thématique de l'abus de médicaments psychotropes ;
- toutes les semaines auprès de 44 centres anti-poisons (84 % de couverture de la population) ;
- toutes les semaines auprès de 75 centres méthadone répartis dans 33 États ;
- toutes les semaines auprès d'une cohorte de plus de 1 500 patients en demande de traitement dans des centres spécialisés ;
- tous les semestres auprès d'une cohorte de 2 000 lycéens dans 50 États.

Ce programme procède à la collection des données, l'analyse de ces données et la relecture des données par des experts. Les médicaments psychotropes étudiés dans Radars sont des analgésiques et des psychostimulants (buprénorphine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, tramadol, méthylphénidate et amphétamines).

Ce programme est très spécifique de l'abus de certains médicaments psychotropes. Il utilise une grande variété de sources différentes pour détecter et caractériser le détournement et l'abus. Il permet en outre de mesurer l'exposition aux médicaments dans la population. Il dispose d'une bonne représentativité dans les trois territoires (urbain, péri-urbain et rural). À noter cependant la variabilité des taux de réponse aux questionnaires et l'incertitude concernant la fiabilité des « informateurs-clés » (*key informants*) du programme.

Navippro (*National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Program*)[173]

Navippro est un programme développé par le *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) depuis 2001. Ce système intègre la surveillance, la détection de signal, la vérification du signal, ainsi que des programmes de prévention et d'intervention. Il offre une solution « clé en main » pour les plans de gestion de risque. Navippro est constitué de trois sous-programmes (questionnaires, outils...) : ASI-MV, WIS et CHAT.

ASI-MV (*Addiction Severity Index - Multimedia Version*) est un questionnaire multimédia auto-administré s'appuyant sur l'instrument de mesure de la dépendance le plus utilisé par les chercheurs, l'*Addiction Severity Index*. Il recueille en temps réel les données d'un réseau national de plus de 500 centres de traitement de l'abus de substance. Les médicaments consommés, leurs voies d'administration et leur mode d'obtention sont enregistrés. Ces données sont transmises dans une base de données sécurisée et peuvent être analysées pour évaluer des tendances et la répartition géographique de l'abus de médicaments.

173. Page d'accueil NAVIPPRO : http://www.navippro.com/

WIS (*Web Informed Service*) consiste en une surveillance continue de l'information issue d'Internet que ce soient les forums de discussions qui se rapportent aux médicaments (*WIS Internet Monitoring*), les communiqués de presse qui mentionnent les événements relatifs aux drogues (*WIS Media-GRIID*[174]) ou des enquêtes Internet pour caractériser l'abus de médicaments chez les populations à hauts risques (*WIS Internet Surveys*).

CHAT (*Comprehensive Health Assessment for Teens*) est un outil d'évaluation de la santé des adolescents, spécifiquement conçu pour les adolescents entre 13 et 18 ans. C'est un outil interactif et disponible par le Web, basé sur le même principe que ASI-MV mais très adapté à son jeune public.

Les médicaments étudiés par Navippro sont les opioïdes sous prescription, la méthadone, les barbituriques, des sédatifs/hypnotiques/tranquillisants (groupés ensemble), les amphétamines. Il offre la possibilité de distinguer un générique d'un princeps et les différentes formulations. Les principales informations recueillies sont le mode de consommation du médicament, sa voie d'administration, son mode d'approvisionnement. Ce programme est reconnu comme étant pratique, bien accepté et ne demande pas de temps de travail supplémentaire pour les professionnels du service. Les données sont transmises à la base en temps réel via Internet. Le programme répond aux besoins des organismes financeurs de santé aux États-Unis ainsi qu'à ceux des laboratoires pharmaceutiques pour leurs plans de gestion des risques. En revanche, il n'y a aucune appréciation personnelle du clinicien sur l'état de santé du patient et très peu d'informations sont disponibles sur la représentativité du programme.

CEWG (*Community Epidemiology Work Group*)[175]

CEWG est un programme financé par le *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), *Division of Epidemiology, Services and Prevention Research* (DESPR). Son objectif est la surveillance continue de l'abus de substances à travers des analyses qualitatives et quantitatives de données recueillies par les différents programmes d'observations scientifiques. Ces analyses sont réalisées deux fois par an par un réseau d'experts américains et d'autres pays qui se réunissent pour analyser les données épidémiologiques concernant l'abus de drogues. Ce programme permet donc la prise en compte de multiples sources de données indépendantes mais il se confronte aux différences de terminologie dans les différents programmes, particulièrement en ce qui concerne l'abus de médicaments psychotropes. D'autre part, les rapports complets ou récents ne sont pas toujours disponibles et la couverture géographique varie en fonction des aires étudiées.

---

174. *Geospatial Real-time Internet-based Intelligence for Drugs*
175. Page d'accueil CEWG : http://www.drugabuse.gov/about/organization/CEWG/CEWGHome.html

En conclusion, les États-Unis ont mis en place des programmes de surveillance qui, par leur complémentarité, permettent de disposer d'un ensemble d'informations concernant le détournement, l'abus et la dépendance aux médicaments psychotropes. Certains programmes permettent d'évaluer l'usage de psychotropes en population générale (NSDUH) ou encore dans la population des adolescents (MTF). D'autres, conduits chez les usagers de drogues en demande de traitement auprès des centres spécialisés (TEDS), permettent de suivre le détournement de psychotropes. S'appuyant sur les recours des sujets aux services d'urgence et l'analyse des causes de décès, le programme DAWN apporte des informations sur les conséquences médicales de l'abus ou la dépendance aux psychotropes. Le suivi des délivrances de médicaments, à travers le programme PDMP, renseigne sur les pratiques de prescription et sur le nomadisme médical. Les analyses toxicologiques réalisées chez des usagers de drogues ou lors des saisies alimentent le programme NFLIS et donnent des informations sur la composition des produits utilisés (substances actives, produits de coupe…) et leur disponibilité.

Bibliographie

ARFKEN CL, CICERO TJ. Postmarketing surveillance for drug abuse. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** : (3 suppl) : S97-S105

BACHMAN JG, JOHNSTON LD,O'MALLEY PM. Monitoring The Future. Questionnaire responses from the nation's high school seniors. 2008

BALL J, ROBERTS DL. The DAWN Report: Oxycodone, hydrocodone, and polydrug use, 2002. Drug Abuse Warning Network, 2004

BUDMAN SH, GRIMES SERRANO JM, BUTLER SF. Can abuse deterrent formulations make a difference? Expectation and speculation. *Harm Reduct J* 2009, **6** : 8

BUTLER SF, BUDMAN SH, GOLDMAN RJ, NEWMAN FL, BECKLEY KE, et coll. Initial Validation of a Computer-Administered Addiction Severity Index: The ASI-MV. *Psychology of Addictive Behaviors* 2001, **15** : 4-12

BUTLER SF, VENUTI SW, BENOIT C, BEAULAURIER RL, HOULE B, KATZ N. Internet Surveillance: Content Analysis and Monitoring of Product-specific Internet Prescription Opioid Abuse-related Postings. *Journal of Pain* 2007, **23** : 619-628

BUTLER SF, BUDMAN SH, LICARI A, CASSIDY TA, LIOY K, et coll. National addictions vigilance intervention and revention program (NAVIPPRO): a real-time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008, **17** : 1142-1154

BUTLER SF, VILLAPIANO A, MALINOW A. The effect of computer-mediated administration on self-disclosure of problems on the addiction severity index.*J Addict Med* 2009, **4** : 194-203

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Methodology of the Youth Risk Behavior Surveillance System. *MMWR*2004, **53** : (No. RR-12)

CICERO TJ, ADAMS EH, GELLER A, INCIARDI JA, MUÑOZ A, et coll. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999, **57** : 7-22

CICERO TJ, DART RC, INCIARDI JA, WOODY GE, SCHNOLL S, MUÑOZ A. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Med* 2007, **8** : 157-170

DART RC. Monitoring risk: post marketing surveillance and signal detection. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** (Suppl 1) : S26-S32

DASGUPTA N, BAILEY EJ, CICERO T, INCIARDI J, PARRINO M, ROSENBLUM A, DART RC. Post-marketing surveillance of methadone and buprenorphine in the United States. *Pain Med* 2010, **11** : 1078-1091. Epub 2010 Jun 8.

GFROERER JC, WRIGHT D, KOPSTEIN A. Prevalence of youth substance use: the impact of methodological differences between two national surveys. *Drug Alcohol Depend* 1997a, **47** : 19-30

GFROERER JC, GREENBLATT JC, WRIGHT DA. Substance use in the US college-age population: differences according to educational status and living arrangement. *Am J Public Health* 1997b, **87** : 62-65

GRANT BF, KAPLAN K, SHEPARD J, MOORE, T. Source and Accuracy Statement for Wave 1 of the 2001-2002 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2003

GRUCZA RA, ABBACCHI AM, PRZYBECK TR, GFROERER JC. Discrepancies in estimates of prevalence and correlates of substance use and disorders between two national surveys. *Addiction* 2007, **102** : 623-629

HUGHES AA, BOGDAN GM, DART RC. Active surveillance of abused and misused prescription opioids using poison center data: a pilot study and descriptive comparison. *Clin Toxicol (Phila)* 2007, **45** : 144-151

INCIARDI JA, SURRATT HL, CICERO TJ, KURTZ SP, MARTIN SS, PARRINO MW. The "black box" of prescription drug diversion. *J Addict Dis* 2009, **28** : 332-347

INCIARDI JA, SURRATT HL, CICERO TJ, ROSENBLUM A, AHWAH C, et coll. Prescription drugs purchased through the internet: who are the end users? *Drug Alcohol Depend* 2010, **110** : 21-29

KATZ N, PANAS L, KIM M, AUDET AD, BILANSKY A, et coll. Usefulness of prescription monitoring programs for surveillance-analysis of Schedule II opioid prescription data in Massachusetts, 1996-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010, **19** : 115-123

KESSLER DA. Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA* 1993, **269** : 2765-2768

LEIDERMAN DB. Risk management of drug products and the U.S. Food and Drug Administration: evolution and context. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** (Suppl 1) : S9-S13

MANCHIKANTI L. National drug control policy and prescription drug abuse: facts and fallacies. *Pain Physician* 2007, **10** : 399-424

MOSS AH. Prescription opioids and physician responsibility. *W V Med J* 2009, **105** : 8

SCHNEIDER MF, BAILEY JE, CICERO TJ, DART RC, INCIARDI JA, et coll. Integrating nine prescription opioid analgesics and/or four signal detection systems to summarize statewide prescription drug abuse in the United States in 2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18** : 778-790

SPILLER H, BAILEY JE, DART RC, SPILLER SS. Investigation of temporal changes of abuse and misuse of prescription opioids. *J Addict Dis* 2010, **29** : 78-83

WANG YG, SWICK TJ, CARTER LP, THORPY MJ, BENOWITZ NL. Safety overview of post-marketing and clinical experience of sodium oxybate (Xyrem): abuse, misuse, dependence, and diversion. *J Clin Sleep Med* 2009, **5** : 365-371

WHITE AG, BIRNBAUM HG, SCHILLER M, TANG J, KATZ NP. Analytic models to identify patients at risk for prescription opioid abuse. *Am J Manag Care* 2009, **15** : 897-906

WOODS JH. Problems and opportunities in regulation of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* 1998, **38** : 773-782

16
Programmes de surveillance en France

La France, comme les États-Unis, dispose d'un ensemble de programmes permettant de surveiller l'usage de substances psychotropes, ainsi que l'abus et la dépendance liés en particulier aux médicaments psychotropes. Les programmes peuvent renseigner sur la consommation en population générale ou en populations spécifiques (adolescents, usagers de drogues), les conséquences médicales de l'abus, le suivi des délivrances de psychotropes et des analyses toxicologiques des laboratoires. Ces différents programmes/enquêtes font partie depuis plusieurs années du dispositif d'évaluation des politiques publiques, en particulier depuis la loi organique de 2001 relative aux lois de finances (LOLF) qui attribue à chaque action publique des objectifs et des indicateurs quantitatifs de résultats. Par ailleurs, la loi de santé publique de 2004 mentionne un principe d'évaluation pour les actions et les plans mis en œuvre qui s'applique à l'aide d'indicateurs issus d'enquêtes en population générale ou sous-populations ou encore issus d'enquêtes ciblées (usagers de drogues par exemple) pour identifier des besoins spécifiques et orienter les actions en termes de prévention ou de soins.

Enquêtes de consommation en population générale

Les enquêtes concernant la consommation de substances psychoactives ont débuté en France à la fin des années 1970. Pour les enquêtes en population générale, plusieurs conditions sont requises : un échantillon représentatif de la population ciblée (définie par son âge, son statut sociodémographique, son lieu d'habitation), un taux de participation suffisant (au moins 70 à 80 %), un outil d'observation (questionnaire ou entretien) standardisé et validé, un mode de passation qui préserve l'anonymat. Par ailleurs, le suivi de la consommation impose la mise en œuvre d'enquêtes répétées, selon une méthode identique. Cette procédure n'a réellement débuté en France que dans les années 1990, avec les enquêtes du Baromètre santé (Inpes), les enquêtes auprès des jeunes scolarisés (Choquet et Ledoux, 1994) et les enquêtes auprès des jeunes ayant participé à la journée d'appel et de préparation à la défense (Beck et coll., 2000). Le tableau 16.I présente les différentes enquêtes en population générale.

Tableau 16.I : Enquêtes en population générale

Enquête	Coordination	Population	Fréquence de l'enquête
Baromètre santé	Inpes	15-75 ans[a]	5 ans
Espad	OFDT (France)	15-16 ans	4 ans
Escapad	OFDT	17 ans	Annuelle initialement puis 3 ans

[a] Jusqu'à 85 ans en 2010

Baromètre santé

Il s'agit d'une enquête transversale, répétée, téléphonique, reposant sur un échantillon aléatoire (tirage dans une base de sondage à deux degrés : ménage puis individu).

Les enquêtes déclaratives du Baromètre santé, coordonnées par l'Inpes depuis le début des années 1990, viennent compléter le dispositif d'observation et favoriser le suivi de tendances sur les principaux comportements et attitudes liés aux prises de risques et à l'état de santé de la population résidant en France. Le suivi des comportements en termes de consommations de substances psychotropes, intégré par l'OFDT au sein du Baromètre santé, en constitue un objectif. L'enquête de 2010 fournit des données sur le nombre de consommateurs de substances psychoactives, dont les médicaments psychotropes, selon l'âge et le sexe ainsi que les principaux types de médicaments consommés (Beck et coll., 2012).

Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense)[176]

Mise en œuvre par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) depuis 2000 en partenariat avec la Direction du service national (DSN), l'enquête déclarative Escapad consiste en un auto-questionnaire proposé à l'ensemble des jeunes présents lors d'une Journée Défense et Citoyenneté (JDC). L'analyse porte, en règle générale, sur les jeunes de 17 ans (N17=43 799 en 2008). Elle renseigne sur les niveaux d'usage et les évolutions en termes de produits et de modalités de consommation. En 2008, l'enquête a été modifiée en posant des questions plus spécifiques concernant l'expérimentation et l'usage de médicaments psychotropes, en interrogeant notamment sur la classe de médicaments et leur mode d'obtention.

Espad (*European School Survey Project on Alcohol and other Drugs*)

L'enquête Espad, réalisée tous les 4 ans, porte sur les jeunes scolarisés de 15 et 16 ans. Elle est aujourd'hui menée dans plus d'une trentaine de pays en

176. http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxstp6.pdf

Europe. Initiée en 1993 en France par l'Inserm (Choquet et Ledoux, 1994), elle est conduite depuis 1999 sur un échantillon représentatif au plan national (Choquet et coll., 2000) et intégrée dans le dispositif observationnel européen. Depuis 2007, l'enquête en France est réalisée par l'OFDT qui en assure le financement et la coordination.

Les questionnaires portent sur la consommation de substances psychoactives incluant les médicaments psychotropes (tranquillisants/sédatifs). Réalisée suivant une procédure analogue dans tous les pays, l'enquête Espad permet de suivre les évolutions de la consommation de produits psychoactifs au sein des principaux pays membres de l'Union Européenne. Tous les élèves d'une classe (N>15 000), sélectionnés après stratification et tirage au sort des classes, répondent individuellement à un auto-questionnaire dans leur établissement scolaire, en présence d'un professionnel de santé.

En France, en plus du dispositif européen, l'enquête Espad a été élargie parfois à des élèves scolarisés dans le second cycle de l'enseignement secondaire (lycée) et plus âgés afin d'appréhender les évolutions dans la consommation selon la classe.

Enquêtes de consommation en population d'usagers de drogues

Les enquêtes menées en population générale ont tendance à sous-représenter les personnes les plus marginalisées, alors même que la consommation de substances psychoactives y est plus importante que dans d'autres groupes de population. Plusieurs enquêtes sont donc menées auprès des populations fréquentant les centres de soins spécialisés, avec des objectifs et des modalités différents. Le tableau 16.II présente les différentes enquêtes menées en France.

Tableau 16.II : Enquêtes dans les populations d'usagers de drogues

Enquête	Coordination	Population	Fréquence de l'enquête
Oppidum	CEIP	Sujets présentant un abus ou une pharmacodépendance	Annuelle
Opema	CEIP	Patients usagers de drogues illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire (enquête auprès des médecins généralistes)	Annuelle
Recap	OFDT	Usagers des Csapa[a]	Recueil en continu (analyse annuelle)
ENa-Caarud	OFDT	Usagers des Caarud[b]	Tous les 2 ans
Trend	OFDT	Population à forte prévalence d'usage de drogues	Annuelle

[a] Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
[b] Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues

Oppidum (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse)[177]

Oppidum est une enquête pharmaco-épidémiologique transversale annuelle, multicentrique nationale depuis 1995, organisée par le réseau des 13 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) et financée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Ce programme inclut annuellement plus de 5 000 sujets présentant un abus ou une pharmacodépendance à une substance psychoactive (sauf tabac et alcool) et/ou consommant un médicament de substitution aux opiacés. Ces sujets sont recrutés par près de 150 centres de soins spécialisés dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants (Csapa[178] principalement, quelques Caarud[179] et des services hospitaliers spécialisés en addictologie) dans plus de 51 départements. Les informations recueillies concernent le sujet lui-même : données sociodémographiques (âge, sexe, niveau socioprofessionnel, nature des revenus...), conduites addictives (dépendance alcoolique, premiers produits psychoactifs consommés et ayant entraîné une dépendance) et éventuelle appartenance à un programme de substitution de la dépendance aux opiacés. Le programme recueille également des informations détaillées sur chaque substance psychoactive (médicaments, drogues illicites ou autres) consommée dans les 7 jours précédant l'inclusion (spécialité, forme galénique, mode d'obtention, voie d'administration, prise concomitante d'alcool, effets recherchés, augmentation de la dose depuis 6 mois, souffrance à l'arrêt du produit). Ce programme permet donc de disposer d'informations très précises et spécifiques concernant l'abus et le détournement des médicaments psychotropes. Ses principales limites méthodologiques sont d'être déclaratif et basé sur le volontariat des centres d'enquête. Ce dispositif de surveillance et de veille sanitaire sur les produits psychoactifs, médicamenteux ou non, permet notamment de dégager des tendances évolutives sur les modalités de consommation et d'obtention (Modelon et coll., 2007 ; Frauger et coll., 2011a), de décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés (Thirion et coll., 2001 ; Nordmann et coll., 2010), de contribuer à l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance à ces produits (Victorri-Vigneau et coll., 2007 ; Frauger et coll., 2011b), et de décrire les consommations dans des populations spécifiques comme celles recrutées au sein des établissements pénitentiaires (Pauly et coll., 2010).

177. http://www.observation-pharmacodependance.org/spip.php?rubrique8
178. Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
179. Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues

Opema (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire)[180]

Opema est une étude pharmaco-épidémiologique transversale nationale. Elle est menée chaque année depuis 2008 auprès de médecins généralistes recrutés par le réseau des 13 CEIP-A et financée par l'Afssaps. L'objectif du programme est d'améliorer la connaissance des sujets pris en charge en médecine ambulatoire et usagers de drogues illicites ou sous traitement de substitution aux opiacés, ou encore consommant des médicaments dans un cadre d'abus ou de pharmacodépendance. Les informations recueillies concernent leurs caractéristiques sociodémographiques, leurs statuts virologiques, leurs pathologies somatiques associées à l'usage de ces substances et leurs comorbidités psychiatriques. Le programme recueille également des informations détaillées sur chaque substance psychoactive (médicaments, drogues illicites ou autres) consommée actuellement (spécialité, forme galénique, mode d'obtention, voie d'administration, prise concomitante d'alcool, effets recherchés, augmentation de la dose depuis 6 mois, souffrance à l'arrêt du produit). Ce programme permet donc de disposer d'informations très précises et spécifiques concernant l'abus et le détournement des médicaments psychotropes des patients suivis en médecine ambulatoire et de croiser ces informations avec l'état de santé des sujets. Ses principales limites méthodologiques sont la base déclarative des consommations de substance et la représentativité des médecins participants, leur participation étant basée sur le volontariat.

Recap (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge)

Recap est un recueil de données en continu permettant le suivi du nombre et des caractéristiques des personnes prises en charge pour des problèmes d'addiction par les professionnels des centres spécialisés de soins aux toxicomanes (aujourd'hui Csapa). Une enquête annuelle est menée depuis 2005 selon le protocole européen de recueil d'enregistrement des demandes de traitement. En 2008, environ 77 000 patients ont été vus dans plus de 150 centres spécialisés. La mention d'un mésusage de médicaments psychotropes (benzodiazépines, autres hypnotiques, tranquillisants, barbituriques, antidépresseurs, neuroleptiques, BHD, méthadone) est enregistrée sans définition précise du mésusage, celui-ci étant établi par diagnostic médical. On dispose également de la part des patients pour qui un médicament apparaît comme le produit posant le plus de problème à l'usager (selon le médecin) et de la part des patients auxquels est prescrit un traitement de susbtitution (BHD ou méthadone) ou un autre médicament psychotrope (Palle et Vaissade, 2007).

180. http://www.observation-pharmacodependance.org/spip.php?rubrique38

ENa-Caarud (Enquête Nationale-Caarud)

ENa-Caarud est une enquête nationale transversale menée tous les deux ans par l'OFDT pour la Direction générale de la santé, auprès des usagers de drogues présents dans les Caarud lors de la semaine d'enquête. Elle a pour objectif de recueillir des informations concernant la situation démographique et socio-économique, les pratiques, les consommations des usagers ainsi que certains aspects de leur état de santé (maladies infectieuses, « surdoses » non mortelles) et de leur prise en charge. Le recueil est supposé exhaustif. Le taux de réponse est estimé à 73 % pour l'année 2008 (Cadet-Taïrou et coll., 2010a). Elle est réalisée par un entretien en face à face, mené par un intervenant de structure de réduction des risques. Cette enquête auprès d'usagers actifs présentant en moyenne un niveau de précarité plus important que ceux rencontrés dans les structures de soins, mesure les prévalences de consommation au cours du mois précédant l'enquête, outre des drogues illicites, de la BHD, de la méthadone, de la codéine, des benzodiazépines (considérées comme un groupe[181]), ainsi que leur fréquence d'usage au cours du mois et les voies d'absorption utilisées. Elle interroge également les usagers sur leur suivi ou non d'un traitement de substitution sous contrôle médical. Enfin, elle mesure le poids des conséquences négatives des drogues perçues par l'usager à travers la part des consommateurs d'un produit qui considèrent celui-ci comme le plus problématique pour eux.

Ces données permettent d'identifier plusieurs types de mésusages de médicaments (injection, snif, irrégularité des prises, consommation sans suivi médical pour les traitements de substitution, médicament considéré comme le produit le plus problématique...) et de repérer des différences de pratiques en fonction des profils de patients.

Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues)

L'objectif du dispositif Trend de l'OFDT, mis en œuvre en 1999, est de compléter le système d'information orienté vers la population générale, en centrant l'observation sur un nombre beaucoup plus réduit d'individus susceptibles d'appartenir à des groupes de population à forte prévalence d'usage de drogue. Il vise à fournir des éléments de connaissance fins sur les profils des différentes populations d'usagers de drogues ou de médicaments détournés, leurs conditions de vie, leurs pratiques et modes d'usages, leur état de santé, sur la nature des produits circulants (volet Sintes[182]) et sur le trafic local et le petit trafic en France (Cadet-Taïrou et coll., 2010b ; Gandilhon et coll.,

181. La version précédente d'ENa-Caarud, de même que les études qui l'avaient précédées (première ligne, Prelud) mesuraient spécifiquement la consommation de Rohypnol® et d'Artane®, mais cette mesure a été arrêtée du fait d'une tendance continue à la baisse depuis plusieurs années.

182. Système National d'Identification des Toxiques et Substances

2010). Centré sur l'identification des phénomènes émergents, il tend à repérer, expliquer et contextualiser les nouvelles tendances souvent avant qu'elles ne soient repérables par les dispositifs de mesures quantitatives. Essentiellement, mais pas uniquement, fondé sur le recueil de données qualitatives (observations ethnographiques, entretiens, questionnaires qualitatifs, groupes focaux, investigations spécifiques), il en assure la fiabilité en recoupant à un niveau local les données de diverses sources indépendantes et en les confrontant avec les données quantitatives disponibles. Pour se faire, le dispositif s'appuie sur un réseau de sept coordinations locales dotées d'une stratégie commune de recueil et d'analyse de l'information. Au plan national, l'information des sites est analysée et mise en perspective avec les données des dispositifs partenaires, en particulier ceux de l'Afssaps et du réseau des CEIP (Oppidum, Osiap, Drames...), de l'Ocrtis (Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants) peu présent sur la question des médicaments, et avec les autres données produites à l'OFDT (notamment ENa-Caarud). Ce dispositif est complété par des études spécifiques qualitatives ou quantitatives.

Deux espaces d'observation ethnographiques sont privilégiés : l'espace « urbain » (structures de réduction des risques, rue, squats, centres des grandes agglomérations urbaines, gares...) et l'espace « festif » (initialement centré sur la culture techno, mais de plus en plus élargi à l'espace festif conventionnel).

Enregistrement des conséquences médicales de l'abus

Drames[183] (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) est un recueil annuel prospectif des cas de décès survenant chez les usagers de drogues, mené par les CEIP-A depuis 2002 et financé par l'Afssaps. Cette enquête a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès. Ces cas sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires et experts auprès des tribunaux ainsi que par les CEIP, tous répartis sur l'ensemble du territoire français. Ces experts réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires. En 2009, 25 experts (soit 16 laboratoires) réalisant des analyses toxicologiques dans un cadre médico-légal ont participé à l'enquête. Sont inclus dans Drames les décès répondant à la définition des décès liés aux drogues, établie par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) (psychose due à la drogue, dépendance, toxicomanie sans dépendance, empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de psychostimulants, de cannabis, d'hallucinogènes ou de traitements de substitution aux opiacés) et pour lesquels des analyses toxicologiques ont été

183. Boulos et coll., 2008

réalisées par les toxicologues participant à l'étude (environ 80 % des analyses toxicologiques médico-légales effectuées en France). Cependant, certains cas de décès ne sont pas pris en compte dans l'étude Drames : ceux qui ne sont pas déclarés aux autorités judiciaires (par exemple les décès hospitaliers), ceux qui ne font pas l'objet d'analyses toxicologiques, ou pour lesquels les analyses toxicologiques sont réalisées par des laboratoires qui ne participent pas à l'étude.

Enregistrement des délivrances de psychotropes

Analyses des bases de données de la Sécurité Sociale[184]

Les délivrances de médicaments psychotropes sont analysées à partir des bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie provenant de la transmission électronique des pharmacies, soit par interrogation directe des bases régionales du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) pour le régime général de l'Assurance Maladie, soit lors de requêtes dans l'Échantillon Général des Bénéficiaires (EGB). Les études réalisées sur ces bases sont le plus souvent descriptives mais, pour mieux évaluer l'abus de médicaments psychotropes, des méthodes spécifiques ont été développées, en particulier l'indicateur de polyprescription permettant de mesurer les quantités obtenues en se faisant prescrire des médicaments par plusieurs prescripteurs sur une période donnée ou des méthodes de classification permettant de déterminer les différents profils de sujets abuseurs.

Osiap (Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible) et Asos (Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées)

Parmi les différents outils utilisés par le réseau des CEIP, le recueil des ordonnances suspectes auprès d'un réseau de pharmaciens a montré son intérêt pour l'identification des médicaments faisant l'objet d'un détournement à l'échelle de la population générale, et pour suivre les éventuelles mesures de santé publique mises en place pour limiter les conséquences de ce détournement.

Les premières expériences pour établir un lien entre l'abus des médicaments et la modification de prescriptions médicales remontent aux années 1980, en Suède. Bergman a initialement cherché à mettre en évidence un lien entre la falsification (ou le vol) d'ordonnances et l'abus des médicaments (Bergman et Griffiths, 1986). Cette approche a ensuite été élargie à l'ensemble des médicaments commercialisés en utilisant un indicateur d'abus de médicaments

184. Spoerry et coll., 2000 ; Cholley et coll., 2001 ; Damon et coll., 2001 ; Excler-Cavailher et coll., 2001 ; Thirion et coll., 2002 ; Micallef et coll., 2004 ; Mancini et coll., 2006 ; Martin-Latry et coll., 2010 ; Rouby et coll., 2011 ; Frauger et coll., 2011c ; Pradel et coll., 2009 et 2010

comme outil de surveillance pharmaco-épidémiologique. En effet, dans cette période, peu de données étaient disponibles sur l'abus de médicaments en « vie réelle ». Les auteurs ont donc utilisé les informations transmises au *National Board of Health and Welfare* (NBHW), correspondant aux notifications de prescriptions détournées présentées à l'ensemble des pharmacies en Suède. Ces données de prescription, associées aux données de délivrance des médicaments, ont permis la création d'un réseau de surveillance entre les pharmacies d'officine suédoises regroupées dans une institution publique nationale nommée Apoteket. Les principaux médicaments retrouvés étaient les médicaments psychoactifs (62 %) et les analgésiques (25 %). De plus, les benzodiazépines représentaient à elles seules 52 % des médicaments impliqués sur les 4 années de recueil (Bergman et Dahl-Puustinen, 1989).

Cette expérience suédoise a servi de modèle pour différentes études réalisées en France au début des années 1990 dont l'objectif général a été de développer un système de surveillance d'abus et de détournement de médicaments. On a étudié un premier aspect fondé sur l'identification des prescriptions anormales. Le rôle d'alerte des pharmaciens dans la détection des ordonnances a été particulièrement souligné. Les pharmaciens d'officine ont repéré et recueilli les formes suspectes de prescriptions telles que les ordonnances volées, les prescriptions falsifiées, anormales ou encore les fausses ordonnances. Le recueil était fondé sur la vigilance des pharmaciens, pouvant varier au cours du temps, ce qui représente une des limites de l'outil. Néanmoins, ces études ont familiarisé les pharmaciens avec la notion d'addiction aux médicaments et surtout aux habitudes de prescription des médecins. En effet, l'identification des prescriptions anormales était également basée sur la connaissance des règles de prescription des médicaments par les pharmaciens participant à l'étude. Ce type d'enquête a également permis l'identification de prescriptions suspectes ne se limitant pas aux prescriptions de médicaments connus pour leur potentiel d'abus, ni à une population de toxicomanes (Baumevieille et coll., 1997 ; Lapeyre-Mestre et coll., 1997). Un réseau de pharmaciens semblait donc un outil efficace pour mettre en évidence et décrire les abus de médicaments.

Le calcul du taux de détournement permet de comparer les abus de médicaments entre eux en prenant en compte les données de vente des médicaments. Une étude, réalisée dans la région Midi-Pyrénées, a comparé deux sources de données des médicaments : celles fournies par les grossistes de la région et les données de vente nationales. Pour chaque médicament impliqué, deux taux de détournement ont été calculés à partir des deux sources de données de vente indépendantes : aucune différence significative n'a été mise en évidence. Les auteurs ont donc souligné l'intérêt d'utiliser les données de vente nationales afin d'obtenir des taux de détournement transposables à toutes les régions de France (Llau et coll., 2002).

Ces études ont permis la généralisation de l'outil Osiap en France à partir de 2001 (Bœuf et Lapeyre-Mestre, 2007). Celui-ci a pour but de surveiller les

abus et les mésusages de médicaments à travers la vigilance des pharmaciens et les données de ventes nationales. Il complète les données acquises au travers des autres outils utilisés par les CEIP lors de l'analyse d'un signal d'abus d'un médicament donné ; il apporte également des informations complémentaires aux autres outils pour mesurer l'impact des mesures prises sur certains médicaments.

L'impact de la mise en place des ordonnances sécurisées pour la prescription des médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants est analysé par un outil spécifique, l'enquête Asos (Afssaps et CEIP, 2010). Cette enquête annuelle repose sur la participation active de pharmaciens d'officine répartis sur le territoire français (échantillonnage aléatoire au 1/10e). L'objectif de l'étude Asos consiste à vérifier le bon usage du support de prescription pour les médicaments opiacés, avec un focus sur les indications et les éventuels mésusages repérés par le pharmacien. Par exemple, on peut indirectement appréhender dans l'étude Asos le phénomène de falsification d'ordonnances. La proportion d'ordonnances suspectes identifiées dans l'étude Asos entre 2001 et 2009 s'avère très faible (jusqu'à 1,2 % de l'ensemble des ordonnances recueillies en 2003) voire nul, puisque l'étude porte spécifiquement sur l'utilisation des ordonnances sécurisées, et que celles-ci sont par nature plus difficiles à falsifier.

En conclusion, la France dispose d'un nombre de programmes d'observation et de veille supérieur à la plupart des autres pays européens, permettant une approche à la fois quantitative et qualitative de l'usage et de l'abus des différentes substances, et notamment des médicaments psychotropes. En particulier, le dispositif Trend (OFDT) qui fournit des observations qualitatives, n'a pas d'équivalent au niveau national aux États-Unis et il complète très utilement les observations quantitatives. En revanche, il n'existe pas en France d'équivalent du programme DAWN (*Drug Abuse Warning Network*) (États-Unis) auprès des services d'urgences permettant de mesurer la morbidité et la mortalité liées à l'usage, le mésusage et l'abus de substances psychoactives. Pourtant, les très nombreuses publications réalisées à partir de DAWN montrent à l'évidence l'intérêt de ce type de programme pour suivre les conséquences médicales de l'usage de stupéfiants et psychotropes. L'importance des informations fournies par les programmes en France justifie leur maintien et leur intégration dans un dispositif cohérent d'observation.

BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS, CEIP. ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées). Résultats de l'enquête 2008 et résumé des résultats des enquêtes ASOS 2002-2007. Afssaps, 2010

BAUMEVIEILLE M, HARAMBURU F, BEGAUD B. Abuse of prescription medicines in southwestern France. *Ann Pharmacother* 1997, **31** : 847-850

BECK F, LEGLEYE S, PERETTI-WATEL P. Regards sur la fin de l'adolescence. Consommations de produits psychoactifs dans l'enquête ESCAPAD 2000. OFDT, Décembre 2000, 114 p

BECK F, LEGLEYE S, SPILKA S, BRIFFAULT X, GAUTIER A, et coll. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du Baromètre santé 2005. *Tendances* 2006, **48** : 1-6

BECK F, GAUTIER A, GUIGNARD R, RICHARD J.-B. (DIR.). Baromètre santé 2010, Attitudes et comportements de santé. Inpes, St Denis, 2012, à paraître

BERGMAN U, GRIFFITHS RR. Relative abuse of diazepam and oxazepam: prescription forgeries and theft/loss reports in Sweden. *Drug Alcohol Depend* 1986, **16** : 293-301

BERGMAN U, DAHL-PUUSTINEN ML. Use of prescription forgeries in a drug abuse surveillance network. *Eur J Clin Pharmacol* 1989, **36** : 621-623

BOEUF O, LAPEYRE-MESTRE M. Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf* 2007, **30** : 265-276

BOULOS M, ARDITTI J, PEPIN G, DEVEAUX M, GAULIER JM, et coll. DRAMES : outil d'identification des causes de décès chez les toxicomanes : Résultats des études 2002-2006. *Le Courrier des addictions* 2008, **10** : 16-18

CADET-TAÏROU A, COQUELIN A, TOUFIK A. CAARUD, profils et pratiques des usagers en 2008. *Tendances* 2010a, **74** : 1-4

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, CHALUMEAU M, COQUELIN A, TOUFIK A. Drogues et usages de drogues en France ; état des lieux et tendances récentes 2007-2009. Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND. 2010b, OFDT, Saint-Denis : 280p

CHOLLEY D, GACHOT P, GAINET J-M, OSTERMAN M, REMPP R, et coll. Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : quel rôle pour l'assurance maladie ? *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2001, **32** : 295-303

CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents : enquête nationale. Éditions Inserm, Paris, 1994 : 346 p

CHOQUET M, LEDOUX S, HASSLER C, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommation de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. OFDT, *Tendances*, Février 2000 : 6 p

DAMON MN, CLAROUX-BELLOCQ D, DEGRÉ A. Traitement de substitution par la buprénorphine-haut-dosage en médecine de ville en Aquitaine. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2001, **32** : 311-318

EXCLER-CAVAILHER G, LIABEUF G, NOIRY V, FASQUEL D. Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : une expérience de suivi. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2001, **32** : 305-310

FRAUGER E, NORDMANN S, ORLEANS V, PRADEL V, PAULY V, et coll. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2011a, May 12. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00950.x. [Epub ahead of print]

FRAUGER E, PAULY V, PRADEL V, ROUBY F, ARDITTI J, et coll. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol* 2011b, **25** : 633-641

FRAUGER E, PAULY V, NATALI F, PRADEL V, REGGIO P, et coll. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 2011c, **25** : 415-424

GANDILHON M, CADET-TAÏROU A, LAHAIE E, CHALUMEAU M. Drogues illicites : les observations du dispositif TREND en 2009. *Tendances* 2010, **73** : 1-6

LAPEYRE-MESTRE M, DAMASE-MICHEL C, ADAMS P, MICHAUD P, MONTASTRUC JL. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. Community pharmacists of the Midi-Pyrénées. *Eur J Clin Pharmacol* 1997, **52** : 37-39

LLAU ME, LAPEYRE-MESTRE M, PLAS L, DAMASE-MICHEL C, MONTASTRUC JL. Forged medical prescriptions in a community pharmacy network in Midi-Pyrénées area: assessment of a falsification ratio. *Eur J Clin Pharmacol* 2002, **57** : 911-912

MANCINI J, THIRION X, MASUT A, SAILLARD C, PRADEL V, et coll. Anxiolytics, hypnotics, and antidepressants dispensed to adolescents in a French region in 2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15** : 494-503

MARTIN-LATRY K, BÉGAUD B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010, **19** : 256-265

MICALLEF J, PRADEL V, THIRION X, JOLLIET P, LAPEYRE-MESTRE M. Use of the Health Insurance Database by the Centres for Evaluation and Information on Pharmacodependance: Examples, Interests and Future Prospects. *Therapie* 2004, **59** : 581-588

MODELON H, FRAUGER E, LAURENCEAU D, THIRION X, MALLARET M, MICALLEF J. Psychotropic drug addiction: consumption study of specific population by the survey OPPIDUM 2004 from the CEIP network. *Therapie* 2007, **62** : 337-346

NORDMANN S, FRAUGER E, MORACCHINI C, PAULY V, PRADEL V, et coll. Consommation de buprénorphine haut dosage par les sujets inclus dans l'enquête oppidum en 2009. 6èmes ateliers de la pharmacodépendance, 2010

PALLE C, VAISSADE L. Premiers résultats nationaux de l'enquête RECAP. *Tendances* 2007, **54** : 1-4

PAULY P, FRAUGER E, ROUBY F, SIRERE S, MONIER S, et coll. Évaluation des conduites addictives chez les personnes entrant en milieu pénitentiaire à partir du Programme OPPIDUM du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). *Encephale* 2010, **36** : 122 -131

PRADEL V, FRAUGER E, THIRION X, RONFLE E, LAPIERRE V, et coll. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18** : 36-43

PRADEL V, DELGA C, ROUBY F, MICALLEF J, LAPEYRE-MESTRE M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using 'doctor shopping' as an indicator. *CNS Drugs* 2010, **24** : 611-620

ROUBY F, PRADEL V, FRAUGER E, PAULY V, NATALI F, et coll. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using 'doctor-shopping' as an indicator. *Fundam Clin Pharmacol* 2011, Jan 7. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00906.x. [Epub ahead of print]

SPOERRY A, MEZZAROBBA F, BONNET P, DEGRÉ A. Suivi sur trois ans d'une population de malades dépendants aux opiacés. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2000, **3** : 21-27

THIRION X, MICALLEF J, BARRAU K, DJEZZAR S, LAMBERT H, et coll. Recent evolution in opiate dependence in France during generalization of maintenance treatments. *Drug and Alcohol Dependence* 2001, **61** : 281-285

THIRION X, LAPIERRE V, MICALLEF J, RONFLÉ E, MASUT A, et coll. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug And Alcohol Dependence* 2002, **65** : 197-204

VICTORRI-VIGNEAU C, DAILLY E, VEYRAC G, JOLLIET P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007, **64** : 198-209

17
État des lieux sur le détournement

Les sources d'approvisionnement des médicaments psychotropes détournés, dans un objectif de mésusage ou dans un contexte de pharmacodépendance, sont multiples et peuvent intervenir à toutes les étapes de la distribution du médicament dans la population (Fountain et coll., 1997 et 2000 ; Forgione et coll., 2001 ; McCabe et Boyd, 2005). Le détournement du médicament peut survenir très en amont, aux étapes précoces de sa fabrication (incluant le problème de la contrefaçon) ou de sa distribution, soit au niveau des consommateurs (patients, population) par le détournement de la prescription et/ou de la délivrance. Par ailleurs, depuis plusieurs années, certains de ces médicaments sont accessibles par Internet, leur provenance pouvant être la contrefaçon ou le détournement de distribution de véritables médicaments (Ghodse, 2010).

Les sources de détournement potentielles peuvent être analysées selon leur origine : détournement de prescription et/ou de délivrance (nomadisme médical ou « *doctor shopping* », nomadisme pharmaceutique ou « *pharmacy hopping* », ordonnances falsifiées), cyberpharmacies et approvisionnement par Internet, production et contrefaçon. La première catégorie de sources d'approvisionnement est fortement soumise aux caractéristiques d'accessibilité des médicaments, qui peuvent varier d'un pays à l'autre (Fischer et coll., 2008 et 2010), rendant parfois les comparaisons difficiles pour juger de l'importance du détournement d'un médicament donné. Ces sources d'approvisionnement seront en effet dépendantes du statut national du médicament (classement ou non sur un tableau ou une liste restrictive), de sa mise à disposition dans le circuit ambulatoire (avec ou sans restriction à des catégories de prescripteurs), et de sa prise en charge par le système d'assurance maladie (niveau de remboursement, ou catégories restrictives d'indication).

Détournement de prescription et/ou de délivrance

En dehors de l'expérience suédoise mise en place à la fin des années 1980 avec une collecte systématique et des échanges d'information entre pharmacies sur

les falsifications d'ordonnance[185] (Bergman et Griffiths, 1986 ; Bergman et Dahl-Puustinen, 1989), il n'existe pas ou peu de données systématisées au niveau international sur la part exacte que représente le détournement des prescriptions médicales comme source d'approvisionnement des médicaments détournés.

Cette question reste également posée en Amérique du Nord (principalement aux États-Unis, mais également au Canada), comme l'atteste la revue récente de Fisher sur les sources de détournement en Amérique du Nord (Fischer et coll., 2010). Sans conteste, le mésusage, sous-entendu usage non médical, et l'abus de médicaments psychotropes (en particulier d'analgésiques opiacés, mais également de psychostimulants, et semble-t-il dans une moindre mesure qu'en France, d'anxiolytiques et d'hypnotiques) constituent une part importante et significative de l'abus de substances en termes de prévalence[186] et de conséquences délétères pour la santé publique sur le continent Nord-Américain (Compton et Volkow, 2006 ; *Drug Enforcement Administration*, 2009 ; Popova et coll., 2009 ; Hernandez et Nelson, 2010 ; Organe International de Contrôle des Stupéfiants, 2010).

Selon la *Drug Enforcement Administration* (DEA)[187], le détournement des médicaments représentait aux États-Unis un marché annuel de plus de 25 milliards de dollars, et ce détournement interviendrait à toutes les étapes du processus de mise à disposition du médicament, du site de fabrication au grossiste répartiteur, au niveau du cabinet médical, des pharmacies de détail, ou du patient lui-même (*Global Safety Network*, 2010a et b). Le phénomène s'avère particulièrement complexe et d'origine multiple, dans un environnement « écologique » caractérisé par un fort niveau de consommation médicamenteuse, avec une évolution croissante de cette consommation particulièrement marquée au décours des années 1990-2000 (Manchikanti, 2007 ; Manchikanti et coll., 2010). Selon Fischer et coll. (2010), les mécanismes entrant en jeu sont multiples et complexes, incluant des sources très hétérogènes. De nombreuses études rapportent que la famille ou les pairs sont la

---

185. Initialement, la vente au détail de médicaments en Suède était sous monopole d'État, assurée par le regroupement de l'ensemble des 900 pharmacies du territoire dans une institution publique nommée Apoteket AB (d'« *Apoteksbolaget* », société pharmaceutique en français). Ces pharmacies publiques travaillaient en réseau à la fois pour l'approvisionnement en médicaments, et pour les échanges sur leur activité (y compris les échanges d'information sur les problèmes de délivrance à la population, incluant les falsifications de prescription). Depuis le 1er juillet 2009, ce monopole gouvernemental a été levé, en réponse aux directives européennes sur le libre échange et les règles de concurrence. De fait, ce monopole d'État pour la délivrance des médicaments à la population existe encore à Cuba et en Corée du Nord, et également en Suède.

186. Parmi la population américaine âgée de 12 ans ou plus, 12,6 % aurait utilisé un analgésique opiacé de façon détournée au moins une fois dans sa vie, 1,9 % dans le mois précédent et 0,6 % serait abuseur et/ou dépendant dans l'année précédente. Voir l'article : FORD JA, LACERENZA C. The Relationship Between Source of Diversion and Prescription Drug Misuse, Abuse, and Dependence. *Subst Use Misuse* 2011, **46** : 819-827. Epub 2010 Dec 21

187. *Drug Enforcement Administration* (DEA) : organe fédéral chargé du contrôle des stupéfiants et psychotropes aux États-Unis.

principale source d'approvisionnement, notamment dans la population scolaire ou étudiante pour les psychostimulants (McCabe et Boyd, 2005 ; Sussman et coll., 2006). Ce phénomène s'inscrit en parallèle avec un quasi doublement entre 1994 et 2007 de la prescription de produits classés comme stupéfiants ou psychotropes par la DEA (analgésiques opiacés, stimulants, hypnotiques et sédatifs) chez les adolescents de 15 à 19 ans et les jeunes adultes de 20 à 29 ans (Fortuna et coll., 2010). L'analyse de la *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH) réalisée en 2008 (Ford et Lacerenza, 2011) montre que la famille ou les amis constituent la source la plus constante et la plus importante pour le mésusage médicamenteux (54 % pour le mésusage des anxiolytiques, 51 % pour les analgésiques opiacés, 49 % pour les stimulants) (tableau 17.I). Cependant, il convient d'être prudent dans l'interprétation de ces données (notamment en termes de prévalence), le « mésusage » étant défini par une réponse positive aux questions suivantes : « ce médicament ne vous a pas été prescrit », ou bien « vous avez pris ce médicament uniquement pour l'expérience ou l'effet qu'il procure ». Ainsi, un sujet ayant consommé un antalgique qui ne lui avait pas été prescrit pour une douleur aiguë due à une migraine ou suite à un traumatisme est défini comme un mésuseur dans le NSDUH.

Tableau 17.I : Sources de détournement des médicaments rapportées dans l'étude NSDUH 2008 auprès d'un échantillon de 68 736 personnes de 12 ans et plus (d'après Ford et Lacerenza, 2011)

	Analgésiques	Stimulants	Anxiolytiques
Nombre de sujets « mésuseurs »[a]	3 871	774	1 534
Nombre moyen de jours de mésusage[b]	44,17	47,99	34,09
Abuseurs (%)	4,19	3,33	3,21
Dépendants (%)	10,40	9,59	4,28
Source de détournement (%)			
Obtenu d'un médecin	16,33	7,75	7,43
Obtenu illicitement d'un professionnel de santé	2,79	1,81	1,63
Obtenu gratuitement d'un parent ou ami	51,36	49,35	54,50
Acheté auprès d'un parent ou ami	11,13	19,51	16,17
Donné par un parent ou ami	7,52	6,59	6,39
Acheté à un dealer ou un étranger	6,48	9,56	10,10
Autre	4,39	5,43	3,78

[a] Répondants ayant rapporté un mésusage de médicaments de prescription au cours des 12 derniers mois. La question de la source de détournement a été uniquement posée à ces répondants ; [b] Nombre moyen de jours de mésusage chez les répondants ayant rapporté un mésusage de médicaments de prescription au cours des 12 derniers mois.

En France, les données recueillies dans le cadre du système national d'évaluation de la pharmacodépendance, mis en place en 1990 (Baumevieille et coll., 2001), permettent d'avoir une estimation indirecte du détournement des médicaments par l'intermédiaire des enquêtes annuelles Oppidum (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), Osiap (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) ou Asos (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées). Ces études réalisées auprès de personnes visitant les centres de soins pour Oppidum (Barrau et coll., 2001 ; Thirion et coll., 2002 ; Frauger et coll., 2008 ; Pauly et coll., 2010 et 2011) ou concernant des sujets présentant des ordonnances à l'officine (Boeuf et Lapeyre-Mestre, 2007 ; Afssaps, 2010 ; Afssaps et CEIP, 2010 ; Canarelli et Coquelin, 2010) constituent une approche non exhaustive mais complémentaire pour identifier les médicaments soumis à ces détournements et retrouvent les professionnels de santé comme principale source d'approvisionnement.

Nomadisme médical ou « *doctor shopping* »

Le nomadisme médical ou « *doctor shopping* » constitue une source d'approvisionnement universelle, qui a pour objectif d'obtenir une plus grande quantité de médicament par l'intermédiaire de la multiplication des prescriptions concomitantes sur une période de temps déterminée. Dans ce chapitre, les termes « polyprescription » ou « *doctor shopping* » sont utilisés pour faire référence à ce phénomène, plutôt que nomadisme médical. En effet, ce dernier comportement peut correspondre à des patients particuliers ayant recours à plusieurs prescripteurs en raison de leur profil psychopathologique, mais sans pour autant être dans un comportement de mésusage ou d'abus (Wilsey et coll., 2011). L'étude de Wilsey et coll. sur une base de données californienne mise en place pour le suivi de prescription des médicaments contrôlés montre que les sujets ayant recours à plusieurs prescripteurs (2 à 5 sur 1 année) présentent, en comparaison aux patients n'ayant recours qu'à un seul prescripteur, des caractéristiques socio-démographiques différentes (plus âgés, plus souvent de sexe féminin et moins souvent dans des zones urbaines), mais ne présentent pas de caractéristiques d'abus de médicaments (ces patients ont plutôt recours à des opiacés de longue durée d'action qu'à libération immédiate, par exemple). La polyprescription concerne aussi bien les sujets nécessitant de grandes quantités de médicaments pour leur propre consommation, que ceux dont l'objectif est de les revendre au marché noir, ou de les échanger contre d'autres substances. La part de la polyprescription s'avère variable en fonction des médicaments, du contexte réglementaire national, et de la population ou du sous-groupe de population dans lesquels cette source d'approvisionnement est étudiée (Forgione et coll., 2001 ; Haydon et coll., 2005 ; Inciardi et coll., 2007 et 2009a ; Davis et Johnson, 2008). Ainsi, les données du NSDUH en 2008 montrent une proportion comprise entre 1,6 et 2,8 % d'obtention par polyprescription pour les sujets mésuseurs de médicaments

(tableau 17.I), sachant que l'obtention par un prescripteur unique concernait 7 à 16 % des sujets selon les médicaments (Ford et Lacerenza, 2011).

En France, les enquêtes en population générale n'abordent pas ou peu le mésusage et l'abus. En revanche, les sources de détournement, et en particulier la polyprescription, ont été particulièrement étudiées pour la buprénorphine à partir des années 2000, en s'appuyant sur les bases de données de l'Assurance maladie (Vignau et coll., 2001 ; Thirion et coll., 2002 ; Lapeyre-Mestre et coll., 2003 ; Cadet-Taïrou et Cholley, 2004 ; Micallef et coll., 2004 ; Feroni et coll., 2005 ; Canarelli et Coquelin, 2010). Ces études montrent des proportions variables de polyprescription selon le seuil de « nomadisme » retenu (3 à 4 prescripteurs différents) et les périodes d'observation, mais elles analysent rarement le chevauchement des prescriptions. Dans une étude menée en 1999 dans le département des Bouches du Rhône, sur une période de 3 mois, 12 % des sujets consommateurs de buprénorphine avaient eu recours à plus de 2 prescripteurs (Thirion et coll., 2002). Dans la même région en 2001-2002, une autre étude a reposé sur une approche transversale avec analyse des remboursements sur une période de 12 mois. Les sujets suivis en médecine générale pour un traitement de substitution par buprénorphine ont eu en moyenne 3 prescripteurs différents de buprénorphine sur l'année (3,1±1,9), et pour certains jusqu'à 13 prescripteurs différents ; ce nombre moyen par patient était supérieur à 5 pour 10 % des généralistes participants (Feroni et coll., 2005). Les auteurs suggèrent que le « *doctor shopping* » concernerait plus souvent les médecins produisant un nombre moins élevé de prescriptions dans l'année, conduisant les patients à recourir à des prescripteurs multiples, non pas de façon concomitante, mais successive. À peu près à la même période, en Haute-Garonne, le nombre médian de prescripteurs sollicités en 6 mois était de 2 (extrêmes de 1 à 23) pour des sujets initiant un traitement par buprénorphine (Lapeyre-Mestre et coll., 2003). Dans l'étude de Canarelli et Coquelin réalisée en 2006 et 2007 à partir des bases de données de l'Assurance maladie (Canarelli et Coquelin, 2010), les patients bénéficiant de BHD s'adressent en moyenne à deux médecins en 2007 (et jusqu'à 33 médecins pour un patient). Ce même phénomène de nomadisme médical a été observé dans une étude américaine sur les analgésiques opiacés (Wilsey et coll., 2011).

À partir des bases de l'Assurance maladie, Pradel et coll. (2004) ont développé une méthode quantitative et reproductible permettant d'évaluer la part de la polyprescription : elle consiste à rapporter à la quantité totale de médicament obtenue par un sujet sur une période de temps donnée (un an généralement) la quantité obtenue de façon excessive, c'est-à-dire à travers le chevauchement de périodes de prescription par des médecins différents. La polyprescription ne correspond pas directement au nomadisme médical (qui est en général défini par un nombre de médecins différents vus dans une période de temps déterminée supérieur à une valeur seuil, qui peut varier selon les études). Dans l'approche de polyprescription, les prescriptions successives

de médecins différents ne sont pas prises en compte, seules interviennent les prescriptions correspondant à des périodes de chevauchement. Cette méthode, appliquée initialement à la buprénorphine, a montré pour l'année 2000 que 18,6 % de la quantité du médicament délivrée dans le département des Bouches du Rhône l'avait été par polyprescription, et que ce comportement était concentré sur 3,6 % des patients ayant eu au moins 2 délivrances de buprénorphine (Pradel et coll., 2004). Cette méthode (qui peut sous-estimer le phénomène de détournement puisqu'elle ne tient pas compte de la possibilité de prescriptions abusives) permet d'obtenir une estimation fiable et reproductible de l'amplitude du phénomène, notamment en comparant des médicaments entre eux (ou même des dosages et des formes galéniques d'un même produit), ou bien un même médicament au cours du temps (Pradel et coll., 2009), sous réserve qu'il ait été soumis au remboursement. Elle a été appliquée par la suite aux benzodiazépines (Frauger et coll., 2010 ; Pradel et coll., 2010), au méthylphénidate (Frauger et coll., 2011a), à la tianeptine (Stablon®, un antidépresseur) (Rouby et coll., 2011). De façon assez constante quel que soit le produit ou le groupe de produits, la proportion de sujets à l'origine du détournement de médicaments par la polyprescription reste faible, entre 2 et 5 % des sujets (Pradel et coll., 2004 et 2009 ; Frauger et coll., 2010 et 2011 ; Rouby et coll., 2011). La quantité obtenue par cette minorité d'individus peut atteindre des niveaux très élevés comme par exemple pour le flunitrazépam, dont la quantité polyprescrite a pu atteindre près de 43 % des délivrances de ce médicament dans une étude réalisée en Haute-Garonne en 2003 (Pradel et coll., 2010).

Parallèlement, des estimations nationales ont été réalisées concernant le détournement de buprénorphine. De 1999 à 2002, les estimations réalisées à travers les données de 13 CPAM ont permis de montrer d'importantes disparités régionales en termes de situation et d'évolution. Notamment, un indicateur de détournement construit à partir des doses moyennes reçues par chaque consommateur avait permis d'estimer sur chaque unité géographique, la part de BHD détournée vers le marché parallèle en 2002. Celle-ci s'étendait de 40 % à Paris[188] (concernant 12 % des assurés) qui constituait une situation extrême à 7 % pour le groupe « Lille, Rennes, Metz et Dijon[189] » (1 % des assurés) (Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). En 2006 puis en 2007, l'estimation réalisée à partir de deux échantillons au 1/20e tirés au sort en 2006 et 2007 dans la population des sujets ayant reçu au moins un remboursement de MSO et identifiés dans la base nationale du SNIIR-AM[190] (Canarelli et Coquelin, 2010) a retrouvé que 42 % des doses reçues en Île-de-France pouvaient ainsi être considérées comme détournées[191] tout comme respectivement 13 % et

188. Dont le marché alimente des filières vers l'étranger (OFDT).
189. Issus d'une typologie réalisée par la méthode des « nuées dynamiques »
190. Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance maladie
191. L'OFDT estime le niveau de détournement de buprénorphine dans les bases de données de l'Assurance maladie en créant un indicateur de détournement potentiel. La différence, à

11 % de celles délivrées en Alsace et en région PACA. L'année suivante, en 2007, les parts potentiellement détournées en Île-de-France diminuent de près de la moitié du fait du plan de contrôle de l'Assurance maladie relatif aux consommations de MSO suspectés de mésusage.

Les observations et investigations qualitatives réalisées à l'occasion des actions menées par différentes CPAM à partir de 2004 pour endiguer le détournement de buprénorphine ont montré à la fois leur efficacité, mais également leurs limites. En effet, alors que les usagers de drogues les moins « détourneurs » qui revendaient à la marge une partie de leur traitement se sont généralement « rangés » dans un premier temps, certains ont repris un détournement de faible ampleur. Surtout, le trafic a eu tendance à se concentrer autour de véritables trafiquants. Ceux-ci ont cherché à adapter leurs méthodes de manière à ne pas être repérés sur les bases des CPAM : trafics de cartes vitales ou d'attestation de CMU, recrutement de « mules », fréquemment non consommatrices, allant se faire prescrire de la BHD, approvisionnement dans des départements où les médecins sont moins réticents à délivrer des ordonnances de psychotropes du fait d'un moindre contrôle de la CPAM... Sur les sites, après de fortes perturbations du marché, il semble que le produit soit redevenu systématiquement « très disponible » sur les marchés parallèles (Cadet-Taïrou et coll., 2010 ; Toufik et coll., 2010).

Nomadisme pharmaceutique ou *« pharmacy hopping »*

Le « *pharmacy hopping* » (ou *pharmacy shopping*), correspondant trivialement à la « tournée » des pharmacies, est plus difficile à identifier en l'absence de base de données de délivrance établies à partir de pharmacies d'officine. Ce phénomène a été étudié aux Pays-Bas (Buurma et coll., 2008) en définissant comme « *pharmacy shoppers* » les personnes ayant eu recours à au moins 2 pharmacies différentes dans l'année[192]. Environ 10 % des sujets de la zone géographique analysée entraient dans cette définition, mais seulement 2,4 % d'entre eux avaient visité plus de 3 pharmacies différentes. Les « *heavy shoppers* » (définis comme ayant visité plus de 5 pharmacies différentes et obtenu plus de 10 % de leurs prescriptions en dehors de leur pharmacie d'affiliation) ne représentaient que 0,2 % des *pharmacy shoppers*. Ce comportement était associé au sexe

---

l'échelle régionale, entre la dose médiane des patients traités en continu et la dose reçue par les patients bénéficiant d'une dose quotidienne moyenne supérieure ou égale à 32 mg, permet d'approcher de façon indirecte les doses reçues en excès, considérées comme potentiellement détournées.

192. La densité d'officines pharmaceutiques aux Pays-Bas est une des plus faibles en Europe, et chaque sujet est généralement « affilié » à une pharmacie. Dans ce travail, les auteurs ont considéré comme problématique pour la bonne qualité et la continuité des soins, le recours à au moins deux pharmacies différentes dans l'année, les sujets étant alors qualifiés de « *pharmacy shoppers* ».

féminin, à un âge inférieur à 40 ans, et concernait principalement la prescription de médicaments psychoactifs[193] (avec un rapport de cotes égal à : 16,7 IC 95 % [9,1-30,5]) pour les *heavy shoppers* en comparaison avec les « *non-shoppers* » (sujets ayant visité une seule pharmacie).

En France, à l'occasion d'une étude auprès d'un échantillon non représentatif de pharmacies d'officine (Allaert, 2009) ayant inclus plus de 3 700 sujets traités par buprénorphine, la majorité des patients (soit 64,7 %) avait présenté une ordonnance pour la délivrance du médicament qui comportait le nom du pharmacien sur la prescription (conformément aux recommandations nationales[194] de prescription et rendant ainsi plus difficile le *pharmacy shopping*). Pour les 35,3 % de sujets restants, il n'est pas possible d'exclure le recours à plusieurs pharmacies. Les analyses des bases de données de l'Assurance maladie permettent également d'identifier ce phénomène, même si des données spécifiques aux pharmacies ne sont pas publiées en France, l'attention étant principalement portée sur les prescripteurs et la polyprescription. Dans une étude réalisée en 2000 en Haute Garonne ciblant les patients initiant la buprénorphine, le nombre de pharmacies différentes ayant délivré ce médicament à un patient donné variait de 1 à 18 dans une période de 6 mois avec une moyenne de 4 (Lapeyre-Mestre et coll., 2003). Le même schéma d'étude reproduit 5 ans plus tard retrouvait toujours une moyenne de 4 pharmacies par patient pour l'obtention de buprénorphine (avec les mêmes extrêmes qu'en 2000) (Biboulet, 2010). Dans le rapport de Canarelli et Coquelin (2010), le nombre moyen de pharmacies auxquelles les bénéficiaires s'étaient adressés en 2007 était de 2,1 (nombre maximal de 42 pharmacies retrouvé pour un patient).

Le « *pharmacy hopping* » concerne également la délivrance de médicaments à prescription médicale facultative, mais contenant des substances psychoactives comme la codéine ou des hypnotiques-sédatifs de type anti-histaminiques H1. Une étude réalisée dans la région Midi-Pyrénées en 2007, auprès de patients invités à répondre à un auto-questionnaire anonyme, a montré que certains patients ayant acheté en pharmacie des médicaments à prescription facultative dans le cadre d'une automédication rapportaient des comportements d'abus et/ou de mésusage ; pour les sujets ayant consommé au cours du mois précédent la spécialité à base de codéine, 15 % rapportaient un mésusage du médicament et/ou le consommaient pour une raison non médicale (Orriols

193. Hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antipsychotiques et opiacés, sans distinction des produits entre eux en raison de très faibles effectifs de « *shoppers* ».

194. Arrêté du 1er avril 2008 relatif à l'article L162-4-2 du Code de la sécurité sociale (Loi 2006-1640 de financement de la sécurité sociale). Cet arrêté précise la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou abusif (soit la buprénorphine, la méthadone, le méthylphénidate et le flunitrazépam). L'article L162-4-2 stipule que la prise en charge par l'Assurance maladie est conditionnée par l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance, et l'obligation faite au prescripteur de mentionner ce nom sur la prescription qui devra alors être exécutée par ce pharmacien.

et coll., 2009). Le développement du dossier pharmaceutique devrait être un outil efficace pour les pharmaciens afin de repérer ce type de mésusage et d'abus, sous réserve qu'ils soient sensibilisés à ce problème et qu'ils puissent proposer une prise en charge adaptée (MacFadyen et coll., 2001 ; Wazaify et coll., 2006 ; Matheson et coll., 2007).

Falsification d'ordonnance

L'autre moyen de détournement de la prescription médicale consiste au recours à la falsification d'ordonnance, soit en modifiant une prescription déjà établie (le sujet modifie la posologie et/ou la durée de la prescription, ou rajoute une ou plusieurs lignes correspondant à des médicaments non prescrits par le médecin), soit en réalisant lui-même la prescription sur une ordonnance volée ou sur un support fabriqué par ses soins. Les études Osiap (Afssaps et CEIP, 2010) et Asos (Afssaps, 2010) ont évalué ce phénomène tout au moins pour les médicaments à prescription obligatoire et ceux soumis à la réglementation des stupéfiants nécessitant une prescription médicale sur une ordonnance sécurisée. La proportion d'ordonnances suspectes identifiées dans l'étude Asos entre 2001 et 2009 s'avère très faible (jusqu'à 1,2 % au maximum de l'ensemble des ordonnances recueillies en 2003) voire nulle, puisque l'étude porte spécifiquement sur l'utilisation des ordonnances sécurisées, et que celles-ci sont par nature plus difficiles à falsifier. Cette faible proportion est également retrouvée dans une étude réalisée sur 2 030 sujets affiliés au régime général des Pays de Loire, pour lesquels les ordonnances que ces sujets avaient transmises au remboursement ont été examinées par le contrôle médical de l'Assurance maladie (Victorri-Vigneau et coll., 2009). Cependant, les données quantitatives dans cette dernière étude restent difficiles à interpréter : en effet, de nombreux pharmaciens n'ont peut-être pas honoré une prescription considérée comme suspecte qui, par voie de conséquence, n'a pu être transmise à la caisse primaire d'Assurance maladie pour remboursement.

Cyberpharmacies et autres sources d'approvisionnement par Internet

La question de la diffusion et du détournement d'usage des médicaments à potentiel d'abus par le biais d'Internet est évoquée dans la littérature depuis le début des années 2000, notamment aux États-Unis (Larson, 2002 ; Lineberry et Bostwick, 2004). Ces premières publications rapportent principalement des séries de cas, dans lesquelles des patients ont pu obtenir, le plus souvent sans prescription médicale, des médicaments psychotropes dans le cadre d'un mésusage, et d'origine parfois douteuse, avec des médicaments de contrefaçon.

En 2002, la Commission européenne (DG Sanco) a financé un projet intitulé PsychoNaut 2002, dont l'objectif était de recenser et de mettre à jour les

différentes substances psychoactives disponibles via Internet[195]. La première étape du projet a consisté à identifier les différentes sources de substances d'abus, y compris les médicaments psychotropes détournés de leur usage (Schifano et coll., 2006). À partir d'une recherche par des moteurs de recherche Google™ et AltaVista™, avec comme mots clés des descripteurs de différentes substances ou catégories de substances (tableau 17.II), les chercheurs de PsychoNaut 2002 ont analysé le contenu et la disponibilité des substances identifiées. Le nombre de résultats pour les médicaments soumis à prescription apparaît à l'époque de l'étude (2003-2004) supérieur à celui des autres substances (à l'exception du tabac).

Tableau 17.II : Nombre de sites identifiés via Google™ et AltaVista™ pour la recherche de différentes substances ou groupes de substances psychoactives (d'après Schifano et coll., 2006)

Substances/Groupes de substances	Mots-clés	Résultats de Google™	Résultats de AltaVista™	Nombre de sites web évalués
Ecstasy	*MDMA*	71 400 (810*)	48 747	280
Herbes, plantes	*Psychoactive plants*	20 200 (497*)	21 397	265
Précurseurs de drogues illicites	*Manufacturing drugs*	661 000	269 660	290
Héroïne et autres opiacés	*Opiates*	83 400	61 208	290
Autres stimulants, inhalants, solvants	*Inhalants*	88 700 (612*)	32 273 (990*)	270
Médicaments sur prescription	*Prescription drugs*	985 000	468 354	290
Tabac	*Tobacco*	2 710 000	1 997 028	290
Cannabis	*Cannabis*	359 000	229 873	290
Amphétamines	*Amphetamines*	68 700 (577*)	87 575	269
Drogues à usage récréatif	*Ketamine, LSD, GHB*	9 580	3 983	290
Cocaïne, cocaïne crack	*Cocaine*	626 000 (808*)	517 503	280
				3 104

Les résultats présentés ont été obtenus via une recherche menée à partir du 23 juin 2003, avec des mots-clés en anglais. Dans la plupart des cas, seulement 1 000 résultats étaient réellement accessibles. Pour les cas identifiés par un astérisque (*), le nombre réel de sites web disponibles était plus faible, comme rapporté ici.

Pour les médicaments soumis à prescription, certains sites proposaient une acquisition libre, sans prescription, avec seulement une validation d'une inscription et d'un abonnement payant au site préalable.

En 2005, ce programme publiait une liste des 4 grands types de « Cyberpharmacies » identifiées par cette exploration de la toile (Littlejohn et coll.,

195. *Psychonaut Webmapping Project* : http://www.psychonautproject.eu/project2002.php

2005) : des pharmacies « légitimes » délivrant uniquement sur prescription médicale valide authentifiée (reconnues par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis), des pharmacies délivrant sans prescription et moyennant un « abonnement » payant, des pharmacies spécialisées dans les « *smart drugs* », avec une liste limitée de produits, et des pharmacies proposant sans prescription des substances dont l'accès est contrôlé (stupéfiants et psychotropes). L'étude de Littlejohn soulignait en 2003-2004 que l'accès à ce type d'approvisionnement de médicaments dans l'ensemble des pays suivis par PsychoNaut était relativement limité, et restreint à une population socio-économiquement très favorisée. Selon les auteurs, et d'après les résultats d'une autre étude britannique de 2001, seulement 30 % des foyers britanniques avaient accès à Internet, avec des variations entre 12 et 53 % selon le niveau de revenus.

Aux États-Unis, où étaient hébergés plus de 40 % des sites d'accès aux psychotropes identifiés sur Internet au début des années 2000 (Littlejohn et coll., 2005 ; Wilford et coll., 2005 ; Schifano et coll., 2006 ; Weiss, 2006), la mise en vente de médicaments sur Internet a conduit les autorités américaines, soit au niveau fédéral (*Drug Enforcement Administration*, DEA) soit au niveau de chaque État, à des contrôles, des poursuites ou des interdictions de cyberpharmacies, parfois en raison de la vente au public de médicaments de contrefaçon (*National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University*, 2005 et 2008 ; Forman et coll., 2006). Par ailleurs, le développement du mésusage et de l'abus des médicaments soumis à prescription aux États-Unis s'est également accompagné d'un développement des sites Internet donnant des informations sur les méthodes de détournement des médicaments (modalités de dissolution de comprimés non injectables, extraction de principes actifs de formulation à libération prolongée...) (Cone, 2006) ou encore permettant de véhiculer plus aisément dans des populations ciblées (en particulier les adolescents de 16-17 ans) des informations sur le potentiel psychoactif de certains médicaments (Boyer et coll., 2007 ; Schepis et coll., 2008). Le développement des réseaux sociaux Facebook, Twitter ou autres devrait encore davantage favoriser cette circulation d'information et cette sensibilisation d'une frange particulière de la population.

D'après les recommandations de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) de 2009 invitant les États à prendre des mesures efficaces pour prévenir la vente illégale via Internet de substances classées, le volume des ventes illicites de stupéfiants et de psychotropes aurait considérablement augmenté au cours des dernières années, « faisant de ce moyen une source importante d'approvisionnement pour les toxicomanes » (Organe International de Contrôle des Stupéfiants, 2009). Cependant, lorsque les médicaments soumis à prescription sont relativement accessibles et faciles à obtenir auprès de professionnels de santé, Internet n'apparaît pas comme un moyen d'obtention prioritaire (Nielsen et Barratt, 2009 ; Zee, 2009).

Aux États-Unis, selon les agences de régulation ou les services répressifs (Inciardi et coll., 2007), la part respective des différentes sources d'approvisionnement des médicaments détournés correspond principalement au « *doctor shopping* » et aux falsifications de prescription, environ 3 % correspondant à Internet (figure 17.1).

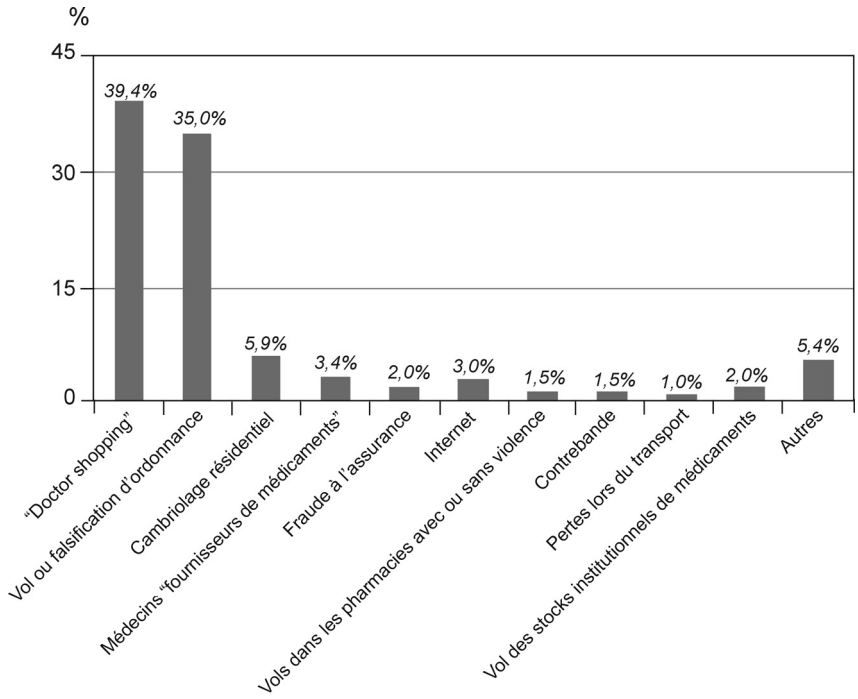


Figure 17.1 : Perception par les services de police ou les agences de régulation aux États-Unis des différentes sources d'obtention de médicaments détournés (d'après Inciardi et coll., 2007)

La plupart des études nord-américaines utilisant les données du système Radars ou les études en population générale soulignent l'écart entre cette estimation et les données obtenues auprès de la population générale ou dans des sous-groupes ciblés (Inciardi et coll., 2007, 2009a et b, et 2010). En effet, quelle que soit la population interrogée (population générale, *clubbers*, sujets vivant dans la rue, abuseurs d'opiacés...), l'obtention illicite de médicaments par Internet ne concerne qu'une partie très marginale de consommateurs : 1 % pour les patients traités par méthadone (Inciardi et coll., 2009a) ; 1 % pour l'obtention d'analgésiques opiacés en population générale. Selon les résultats de certaines études qualitatives, les raisons pour lesquelles les consommateurs auraient peu recours à Internet seraient le coût élevé (et la nécessité d'avoir une carte de paiement électronique), la disponibilité du

médicament par une autre voie, et enfin la crainte d'être identifié par un achat en ligne.

Les données de l'étude Oppidum, menée parmi les patients suivis en centres de soins spécialisés en France, retrouvent des proportions plus faibles d'obtention par Internet, représentant seulement 0,7 % des modalités d'obtention illicites en 2008 (Frauger et coll., 2011b).

Production et contrefaçon

Ces sources de détournement situées très en amont des consommateurs constituent une source d'approvisionnement dont l'importance est difficile à quantifier (Fischer et coll., 2010). Elles ne dépendent pas ou peu de l'organisation du système de santé, ni de l'accessibilité pour le patient, ni des pratiques des professionnels de santé. Le médicament de contrefaçon est, selon l'OMS (1992), « un produit étiqueté frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou la source ». Les médicaments psychotropes présentant un potentiel d'abus et de dépendance peuvent être concernés à double titre, d'une part en alimentant le trafic de substances psychoactives contrôlées (comme les drogues illicites), d'autre part en proposant des médicaments de qualité douteuse dans des pays, des zones géographiques ou des populations défavorisées pour lesquels l'accès à ces produits est limité. L'Europe est concernée par les médicaments de contrefaçon depuis le début des années 2000. Des coopérations internationales se sont mises en place, avec des opérations coordonnées entre Interpol et l'OMS. L'opération Pangea II en 2009 (impliquant 24 pays dont la France) a permis des saisies importantes de médicaments contrefaits (notamment des psychotropes, mais aussi des anabolisants stéroïdiens), plusieurs interpellations en France et l'identification de plus de 150 sites illégaux dont 20 rattachés à la France. En 2009, aucune contrefaçon n'a été identifiée dans le circuit d'approvisionnement officiel de la distribution pharmaceutique. En octobre 2010, dans le cadre de Pangea III, l'Afssaps a publié la liste des substances médicamenteuses analysées après achat sur Internet[196]. Parmi les 5 compléments alimentaires et les 12 médicaments achetés, 6 contenaient des substances psychoactives (sibutramine, caféine, synéphrine, sulbutiamine, olanzapine) ou à potentiel d'abus. Le détournement des médicaments peut s'opérer également tout au long de la chaîne de distribution (sites de fabrication, grossistes, centres de distribution, entrepôts, pharmacies (à usage intérieur pour les établissements de soins ou communautaires). Cette source est évoquée dans la littérature nord-américaine, sans connaître exactement son importance (Fischer et coll., 2010). En Europe et plus particulièrement en France, il n'existe pas de

196. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Vente-de-medicaments-sur-Internet-Point-d-information/%28language%29/fre-FR

données publiées sur cette question. Les médicaments à usage vétérinaire peuvent également être impliqués en raison d'un détournement au niveau de la chaîne de distribution (exemple des vols de kétamine et de tilétamine dans les cliniques vétérinaires, malgré le classement de la kétamine sur la liste des stupéfiants en 1997)[197]. En 2002, suite à la persistance de l'utilisation détournée de ces deux médicaments normalement utilisés comme anesthésiques généraux, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes avait proposé des mesures visant à sensibiliser les professionnels à la nécessité de surveiller ces médicaments et d'essayer d'en limiter l'usage détourné. Ces mesures impliquaient l'obligation du stockage sécurisé de ces médicaments dans des armoires ou des locaux fermés à clé, le classement de la tilétamine matière première comme stupéfiant et la déclaration obligatoire des vols et détournements des médicaments à base de tilétamine (la déclaration des vols de médicaments à base de kétamine étant déjà obligatoire depuis 2001).

Différentes sources d'approvisionnement d'après l'enquête Oppidum

En ciblant la population des sujets inclus dans l'enquête annuelle française Oppidum (sujets recrutés par les centres de soins spécialisés dans la prise en charge des sujets pharmaco-dépendants dans les départements français), Frauger et coll. (2011) ont étudié les différentes sources d'approvisionnement de médicaments obtenus en dehors de la prescription et/ou de la délivrance pharmaceutique en 2008.

En 2008, les 5 542 sujets ont déclaré la consommation de 11 027 substances psychoactives dont 63 % de médicaments psychotropes. Parmi les médicaments, 11 % étaient obtenus de manière illégale. Comme dans les études nord-américaines (Inciardi et coll., 2007), la principale source de médicaments obtenus illégalement repose sur le marché de rue (77,6 %), puis le don (16,6 %), le vol (2,3 %), les falsifications d'ordonnances (2,3 %) et enfin Internet (0,7 %) (Frauger et coll., 2011b). Les cinq principaux médicaments concernés par les deux voies principales d'acquisition (marché de rue et don) sont présentés dans le tableau 17.III.

197. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Usage-detourne-de-ketamine-et-de-tiletamine-modifications-reglementaires/%28language%29/fre-FR

Tableau 17.III : Principaux médicaments psychotropes obtenus illégalement d'après l'enquête Oppidum en 2008 (d'après Frauger et coll., 2011b)

Sources d'approvisionnement	Médicaments psychotropes concernés (%)
Marché de rue	BHD (35,1) Méthadone (19,8) Clonazépam (7,1) Flunitrazépam (5,9) Morphine (5,4)
Don	Méthadone (21,3) Bromazépam (15) BHD (15) Oxazépam (8,7) Diazépam (7,1)

Parmi les médicaments peu consommés, certains sont très largement obtenus illégalement : kétamine (100 %)[198], flunitrazépam (61 %), morphine (56 %), trihexyphénidyle (50 %) ou méthyphénidate (47 %).

De même, parmi les usagers de drogues actifs fréquemment précaires rencontrés dans les structures de réduction des risques, la part d'approvisionnement sur le marché parallèle par rapport à l'acquisition par prescription peut être très élevée. Par exemple, en 2006, 67 % des usagers de morphine rencontrés dans ce cadre s'approvisionnaient uniquement sur le marché illégal alors que 22 % seulement la recevaient uniquement par prescription (Cadet-Taïrou et coll., 2008).

Si pour cette catégorie de population, la source principale de médicaments détournés est constituée par les pairs et le marché de rue comme les substances illicites elles-mêmes, cette source est elle-même alimentée par la polyprescription, le *pharmacy shopping*, les falsifications d'ordonnances et les prescriptions et/ou délivrances mal encadrées, sans qu'il soit possible de connaître exactement la part de chacun. La sécurisation de la prescription (ordonnances sécurisées ou même prescription électronique directe protégée) et la généralisation et l'acceptation du dossier pharmaceutique pourraient largement contribuer à contrôler cette source d'approvisionnement. D'ailleurs, le prix de vente des médicaments sur le marché de rue dans différentes villes françaises, suivi par le dispositif Trend, est un indicateur indirect du contrôle local par les professionnels de santé (sensibilisés, formés en réseaux communiquant...) de la prescription et de la délivrance raisonnée de certains médicaments à fort potentiel d'abus (Cadet-Taïrou et coll., 2010).

198. Dont la majorité de celle présente sur le territoire français est importée et ne provient pas de détournements locaux (Cadet-Taïrou et coll., 2010).

En conclusion, si on peut affirmer que les sources d'approvisionnement des médicaments détournés sont nombreuses et diversifiées, la part la plus importante est constituée par l'obtention de médicaments directement auprès des professionnels de santé, prescripteurs et pharmaciens. À l'échelle de l'individu et dans le cadre d'une initiation ou d'une utilisation récente, c'est le plus souvent par l'intermédiaire de la famille ou des pairs que les médicaments utilisés en dehors d'une prescription médicale sont obtenus. Pour le patient abuseur ou dépendant, la plupart des médicaments consommés de façon détournée ou abusive sera obtenue directement d'un professionnel de santé (prescription ou délivrance sans restriction), ou par le recours à un comportement déviant tel que la polyprescription, le nomadisme pharmaceutique, ou la falsification d'ordonnance. Une partie non négligeable des médicaments obtenus par ce moyen alimente également le marché de rue, qui représente la première source d'approvisionnement pour certains sujets. Des moyens susceptibles de limiter ces derniers modes de détournement sont l'extension des supports de prescription sécurisés (soit ordonnances sécurisées étendues à des produits non stupéfiants, soit e-prescription ou par téléphone directement à l'officine, à l'exemple nord-américain), le « dossier pharmaceutique » ou encore un « contrat de prescription » (comme par exemple pour la prescription de buprénorphine avec accord de l'Assurance maladie depuis 2004, le non-respect du protocole de soins avec le patient conduisant à l'arrêt de la prise en charge des délivrances non conformes).

Bibliographie

AFSSAPS. ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) - Résultats de l'enquête 2008 et résumés des résultats des enquêtes ASOS 2002-2007. 2010 : 4p

AFSSAPS, CEIP. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible). Résultats de l'enquête 2008. 2010 : 6p

ALLAERT FA. French pharmacoepidemiological observatory of buprenorphine delivery and good use in community pharmacy. *Journal de Pharmacie Clinique* 2009, **28** : 5-12

BARRAU K, THIRION X, MICALLEF J, CHUNIAUD-LOUCHE C, BELLEMIN B, et coll. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. *Addiction* 2001, **96** : 1433-1441

BAUMEVIEILLE M, MIREMONT G, HARAMBURU F, MAURAIN C, BEGAUD B. The French system of evaluation of dependence: establishment in a legal system. *Therapie* 2001, **56** : 15-22

BERGMAN U, GRIFFITHS RR. Relative abuse of diazepam and oxazepam: prescription forgeries and theft/loss reports in Sweden. *Drug and Alcohol Dependence* 1986, **16** : 293-301

BERGMAN U, DAHL-PUUSTINEN ML. Use of prescription forgeries in a drug abuse surveillance network. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989, **36** : 621-623

BIBOULET M. Comparaison de la consommation de benzodiazépines selon le type d'usage de la buprénorphine dans une cohorte de nouveaux usagers. *Pratiques et Organisation des Soins* 2010, **41** : 205-213

BOEUF O, LAPEYRE-MESTRE M. Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf* 2007, **30** : 265-276

BOYER EW, LAPEN PT, MACALINO G, HIBBERD PL. Dissemination of psychoactive substance information by innovative drug users. *Cyberpsychol Behav* 2007, **10** : 1-6

BUURMA H, BOUVY ML, DE SMET PA, FLOOR-SCHREUDERING A, LEUFKENS HG, et coll. Prevalence and determinants of pharmacy shopping behaviour. *J Clin Pharm Ther* 2008, **33** : 17-23

CADET-TAÏROU A, CHOLLEY D. Approche régionale de la substitution aux opiacés 1999-2002 : pratiques et disparités à travers 13 sites français. OFDT, 2004

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, TOUFIK A, EVRARD I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport national du dispositif trend. OFDT, 2008

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, COQUELIN A, TOUFIK A. Drogues et usages de drogues. État des lieux et tendances récentes 2007-2009 en France. Neuvième édition du rapport national du dispositif trend. OFDT, 2010

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés - Analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007. OFDT, Saint-Denis, 2010, 127 p

COMPTON WM, VOLKOW ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: Concerns and strategies. *Drug and Alcohol Dependence* 2006, **81** : 103-107

CONE EJ. Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: Evolving pseudoscience on the Internet. *Drug and Alcohol Dependence* 2006, **83** : S31-S39

DAVIS WR, JOHNSON BD. Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend* 2008, **92** : 267-276

DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION NDIC. National prescription drug threat assessment 2009. U. S. Department of Justice, 2009 : 75p

FERONI I, PERETTI-WATEL P, PARAPONARIS A, MASUT A, RONFLE E, et coll. French general practitioners' attitudes and prescription patterns toward buprenorphine maintenance treatment: does doctor shopping reflect buprenorphine misuse? *J Addict Dis* 2005, **24** : 7-22

FISCHER B, REHM J, GOLDMAN B, POPOVA S. Non-medical use of prescription opioids and public health in Canada: An urgent call for research and interventions development. *Canadian Journal of Public Health* 2008, **99** : 182-184

FISCHER B, BIBBY M, BOUCHARD M. Non-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: a review of sourcing routes and control measures. *Addiction* 2010, **105** : 2062-2070

FORD JA, LACERENZA C. The relationship between source of diversion and prescription drug misuse, abuse, and dependence. *Subst Use Misuse* 2011, **46** : 819-827. Epub 2010 Dec 21

FORGIONE DA, NEUENSCHWANDER P, VERMEER TE. Diversion of prescription drugs to the black market: What the states are doing to curb the tide. *Journal of Health Care Finance* 2001, **27** : 65-78

FORMAN RF, WOODY GE, MCLELLAN T, LYNCH KG. The availability of web sites offering to sell opioid medications without prescriptions. *American Journal of Psychiatry* 2006, **163** : 1233-1238

FORTUNA RJ, ROBBINS BW, CAIOLA E, JOYNT M, HALTERMAN JS. Prescribing of controlled medications to adolescents and young adults in the United States. *Pediatrics* 2010, **126** : 1108-1116

FOUNTAIN J, GRIFFITHS P, FARRELL M, GOSSOP M, STRANG J. Diversion tactics: How a sample of drug misusers in treatment obtained surplus drugs to sell on the illicit market. *International Journal of Drug Policy* 1997, **9** : 159-167

FOUNTAIN J, STRANG J, GOSSOP M, FARRELL M, GRIFFITHS P. Diversion of prescribed drugs by drug users in treatment: Analysis of the UK market and new data from London. *Addiction* 2000, **95** : 393-406

FRAUGER E, VIGNEAU C, ORLEANS V, THIRION X, JOLLIET P, et coll. Consumption of cannabis among subjects with history of abuse/dependence or under an opiate maintenance therapy: OPPIDUM data in 2006 and main trends since 2004. *Therapie* 2008, **63** : 119-127

FRAUGER E, PAULY V, PRADEL V, ROUBY F, ARDITTI J, et coll. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol* 2010, **25** : 633-641

FRAUGER E, PAULY V, NATALI F, PRADEL V, REGGIO P, et coll. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 2011a, **25** : 415-424

FRAUGER E, NORDMANN S, ORLEANS V, PRADEL V, PAULY V, et coll. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundam Clin Pharmacol* 2011b, May 12. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00950.x. [Epub ahead of print]

GHODSE H. Watching internet pharmacies. *Br J Psychiatry* 2010, **196** : 169-170

GLOBAL SN. Illegal Use of Prescription Drugs Continues to Rise. *Safety news* 2010a

GLOBAL SN. Abuse of Prescription Drugs Soaring. *Safety news* 2010b

HAYDON E, REHM J, FISCHER B, MONGA N, ADLAF E. Prescription drug abuse in Canada and the diversion of prescription drugs into the illicit drug market. *Can J Public Health* 2005, **96** : 459-461

HERNANDEZ SH, NELSON LS. Prescription drug abuse: insight into the epidemic. *Clin Pharmacol Ther* 2010, **88** : 307-317

INCIARDI JA, SURRATT HL, KURTZ SP, CICERO TJ. Mechanisms of prescription drug diversion among drug-involved club- and street-based populations. *Pain Med* 2007, **8** : 171-183

INCIARDI JA, SURRATT HL, CICERO TJ, KURTZ SP, MARTIN SS, et coll. The "black box" of prescription drug diversion. *J Addict Dis* 2009a, **28** : 332-347

INCIARDI JA, SURRATT HL, CICERO TJ, BEARD RA. Prescription opioid abuse and diversion in an urban community: the results of an ultrarapid assessment. *Pain Med* 2009b, **10** : 537-548

INCIARDI JA, SURRATT HL, CICERO TJ, ROSENBLUM A, AHWAH C, et coll. Prescription drugs purchased through the Internet: Who are the end users? *Drug Alcohol Depend* 2010, **110** : 21-29

LAPEYRE-MESTRE M, LLAU ME, GONY M, NAVEL AM, BEZ J, et coll. Opiate maintenance with buprenorphine in ambulatory care: a 24-week follow-up study of new users. *Drug Alcohol Depend* 2003, **72** : 297-303

LARSON BS. Medications through the Internet: What clinicians and patients need to know. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2002, **16** : 49-57

LINEBERRY TW, BOSTWICK JM. Taking the physician out of "physician shopping": A case series of clinical problems associated with Internet purchases of medication. *Mayo Clinic Proceedings* 2004, **79** : 1031-1034

LITTLEJOHN C, BALDACCHINO A, SCHIFANO F, DELUCA P. Internet pharmacies and online prescription drug sales: a cross-sectional study. *Drugs-Education Prevention and Policy* 2005, **12** : 75-80

MACFADYEN L, EADIE D, MCGOWAN T. Community pharmacists' experience of over-the-counter medicine misuse in Scotland. *Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 2001, **121** : 185-192

MANCHIKANTI L. National drug control policy and prescription drug abuse: facts and fallacies. *Pain Physician* 2007, **10** : 399-424

MANCHIKANTI L, FELLOWS B, AILINANI H, PAMPATI V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician* 2010, **13** : 401-435

MATHESON C, BOND CM, TINELLI M. Community pharmacy harm reduction services for drug misusers: national service delivery and professional attitude development over a decade in Scotland. *J Public Health (Oxf)* 2007, **29** : 350-357

MCCABE SE, BOYD CJ. Sources of prescription drugs for illicit use. *Addict Behav* 2005, **30** : 1342-1350

MICALLEF J, PRADEL V, THIRION X, JOLLIET P, LAPEYRE-MESTRE M. Use of the health insurance database by the centres for evaluation and information on pharmacodependance: examples, interests and future prospects. *Therapie* 2004, **59** : 581-588

NATIONAL CENTER ON ADDICTION AND SUBSTANCE ABUSE AT COLUMBIA UNIVERSITY C. Under the counter: the diversion and abuse of controlled prescription drugs in the US. 2005 : 214p

NATIONAL CENTER ON ADDICTION AND SUBSTANCE ABUSE AT COLUMBIA UNIVERSITY C. "You've got drugs!" V: Prescription drug pushers on the internet. a casa white paper. National Center on Addiction and Substance Abuse, 2008 : 22p

NIELSEN S, BARRATT MJ. Prescription drug misuse: is technology friend or foe? *Drug Alcohol Rev* 2009, **28** : 81-86

ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS (OICS). Principes directeurs à l'intention des gouvernements pour la prévention de la vente illégale via l'Internet de substances placées sous contrôle international. 2009 : 17p

ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS (OICS). Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2009. Nations Unies, 2010 : 182p

ORRIOLS L, GAILLARD J, LAPEYRE-MESTRE M, ROUSSIN A. Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication: a pharmacoepidemiological pilot study based on community pharmacies in France. *Drug Saf* 2009, **32** : 859-873

PAULY V, FRAUGER E, ROUBY F, SIRERE S, MONIER S, et coll. Analysis of addictive behaviours among new prisoners in France using the OPPIDUM program. *Encephale* 2010, **36** : 122-131

PAULY V, FRAUGER E, PRADEL V, ROUBY F, BERBIS J, et coll. Which indicators can public health authorities use to monitor prescription drug abuse and evaluate the impact of regulatory measures? Controlling High Dosage Buprenorphine abuse. *Drug Alcohol Depend* 2011, **113** : 29-36

POPOVA S, PATRA J, MOHAPATRA S, FISCHER B, REHM J. How many people in Canada use prescription opioids non-medically in general and street drug using populations? *Can J Public Health* 2009, **100** : 104-108

PRADEL V, THIRION X, RONFLE E, MASUT A, MICALLEF J, et coll. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004, **13** : 473-481

PRADEL V, FRAUGER E, THIRION X, RONFLE E, LAPIERRE V, et coll. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18** : 36-43

PRADEL V, DELGA C, ROUBY F, MICALLEF J, LAPEYRE-MESTRE M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using "doctor shopping" as an indicator. *CNS Drugs* 2010, **24** : 611-620

ROUBY F, PRADEL V, FRAUGER E, PAULY V, NATALI F, et coll. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using "doctor-shopping" as an indicator. *Fundam Clin Pharmacol* 2011, Jan 7. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00906.x. [Epub ahead of print]

SCHEPIS TS, MARLOWE DB, FORMAN RF. The availability and portrayal of stimulants over the internet. *Journal of Adolescent Health* 2008, **42** : 458-465

SCHIFANO F, DELUCA P, BALDACCHINO A, PELTONIEMI T, SCHERBAUM N, et coll. Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006, **30** : 640-646

SUSSMAN S, PENTZ MA, SPRUIJT-METZ D, MILLER T. Misuse of "study drugs:" prevalence, consequences, and implications for policy. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy* 2006, **1** : 15

THIRION X, LAPIERRE V, MICALLEF J, RONFLE E, MASUT A, et coll. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend* 2002, **65** : 197-204

TOUFIK A, ESCOTS S, CADET-TAÏROU A. La transformation des usages de drogues liée à la diffusion des traitements de substitution aux opiacés. *In* : Les usages de drogues en France depuis 1999. Vus au travers du dispositif Trend. COSTES JM (dir.). OFDT, 2010

VICTORRI-VIGNEAU C, LAROUR K, SIMON D, PIVETTE J, JOLLIET P. Creating and validating a tool able to detect fraud by prescription falsification from health insurance administration databases. *Therapie* 2009, **64** : 27-31

VIGNAU J, DUHAMEL A, CATTEAU J, LEGAL G, PHO AH, et coll. Practice-based buprenorphine maintenance treatment (BMT): how do French healthcare providers manage the opiate-addicted patients? *J Subst Abuse Treat* 2001, **21** : 135-144

WAZAIFY M, HUGHES CA, MCELNAY JC. The implementation of a harm minimisation model for the identification and treatment of over-the-counter drug misuse and abuse in community pharmacies in Northern Ireland. *Patient Education and Counseling* 2006, **64** : 136-141

WEISS AM. Buying prescription drugs on the Internet: Promises and pitfalls. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006, **73** : 282-288

WILFORD BB, SMITH DE, BUCHER R. Prescription Stimulant Sales on the Internet. *Psychiatric Annals* 2005, **35** : 241-252

WILSEY BL, FISHMAN SM, GILSON AM, CASAMALHUAPA C, BAXI H, et coll. An analysis of the number of multiple prescribers for opioids utilizing data from the California Prescription Monitoring Program. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011, **20 (12)** : 1262-1268

ZEE AV. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *American Journal of Public Health* 2009, **99** : 221-227

18
Politiques publiques et perspectives de prévention

Les politiques publiques mises en œuvre pour limiter le mésusage ou l'abus des substances psychoactives médicamenteuses interviennent à différentes étapes dans le développement du médicament et tout au long de son parcours.

Recommandations pré-AMM : évaluation du potentiel d'abus et stratégies galéniques

La première étape consiste à identifier le plus précocement possible un médicament dont le potentiel d'abus et de dépendance serait suffisamment important pour remettre en question son rapport bénéfice-risque lors de sa diffusion dans la population générale. Les grandes autorités de régulation du médicament, aux États-Unis comme en Europe, ont mis progressivement en place des recommandations afin que l'évaluation pré-AMM d'un médicament psychoactif inclue des études spécifiques permettant de mesurer ce potentiel.

La *Food and Drug Administration* (FDA) a publié différentes recommandations entre 1990 et 2003 pour la réalisation d'études précliniques et cliniques spécifiques, évaluant le potentiel de dépendance au cours des étapes de développement pré-AMM (Comer et coll., 2008 ; Carter et Griffiths, 2009). Les études précliniques permettent d'évaluer ce potentiel très tôt (dès l'exposition *in utero*), d'utiliser une large gamme de doses, et de suivre les mêmes animaux sur de longues périodes de vie. Plusieurs modèles comportementaux sont actuellement utilisés. Les études cliniques chez l'Homme explorent les comportements d'auto-administration, de discrimination, de *drug-liking*, ou intègrent un enregistrement spécifique des cas d'abus et de dépendance dans les essais cliniques de type phase II-III.

En Europe, l'*European Medicines Agency* (EMA) a proposé en 2006 des recommandations pour la phase préclinique afin d'anticiper les risques d'abus et de mésusage lors de l'utilisation du médicament en population générale. Les informations recueillies à cette étape pré-AMM permettent la mise en place d'une réglementation appropriée, au niveau international ou national, d'éventuelles mises en garde, ou la proposition d'indications restreintes ou de contre-indications.

Dans les phases de développement pré-AMM, sont également prises en compte les caractéristiques pharmacologiques et pharmaceutiques permettant de limiter l'attractivité des substances concernées. Il s'agit par exemple de développer des substances dont les propriétés pharmacocinétiques en limitent les effets intenses et rapides, de proposer des formulations galéniques conférant une cinétique plus lente (formes à libération prolongée ou retardée) et/ou limitant les possibilités d'utilisation par voie d'administration détournée (forme non injectable) (Wright et coll., 2006). Cependant, notamment à l'intention de patients algiques chroniques présentant des douleurs paroxystiques pour lesquels l'obtention d'un soulagement rapide est indispensable, les laboratoires pharmaceutiques tentent de développer des formulations galéniques de produits anciens, moins contraignantes et permettant l'obtention d'un effet intense et très rapide (dispositifs transcutanés, dispositifs transmuqueux, sprays nasaux...). Ceci conduit à une dualité entre d'une part la nécessité d'une prise en charge optimale pour des patients atteints de pathologies chroniques lourdes et invalidantes et, d'autre part, la prévention du détournement d'usage de ces produits par une faible proportion de sujets, mais avec des conséquences en termes de santé publique potentiellement désastreuses. Une autre approche consiste à développer des formules associant deux substances, l'une étant un antagoniste des effets de l'autre en cas de détournement de la voie d'administration. Il s'agit par exemple de l'association d'un antagoniste opiacé des récepteurs μ comme la naloxone, avec un agoniste tel que l'oxycodone indiqué dans la prise en charge de la douleur, ou avec un agoniste partiel comme la buprénorphine (Comer et coll., 2010). Lors de l'utilisation normale par voie orale (ou sublinguale pour l'association avec la buprénorphine), la naloxone n'exerce pas d'effet au niveau central (et limiterait les effets indésirables digestifs par une fixation au niveau des récepteurs périphériques) et donc ne neutralise pas l'effet analgésique de l'oxycodone ou l'effet substitutif de la buprénorphine (Raffa et Pergolizzi, 2010). En cas d'injection par voie intraveineuse du médicament écrasé, le sujet ne ressent pas (au mieux) les effets opiacés recherchés, et (au pire) présente les signes d'un syndrome de sevrage, selon le rapport de dose entre l'agoniste et l'antagoniste. Cette approche s'est développée au début des années 2000 aux États-Unis, principalement en réponse à l'augmentation des cas de détournement d'usage des analgésiques opiacés (Cone, 2006 ; Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Smith, 2011). Plusieurs formulations de ce type ont obtenu une AMM de la FDA ou de l'EMA au cours des dernières années, sans pour autant que l'efficacité en termes de réduction des pratiques d'injection n'ait été formellement démontrée dans le contexte de la vraie vie (Anonyme, 2007 ; Alho et coll., 2007 ; Simojoki et coll., 2008 ; Johanson et coll., 2011 ; Larance et coll., 2011). La plupart des études montrent que les pratiques de détournement de la voie d'administration persistent quel que soit le produit.

Bien que la littérature nord-américaine sur ce sujet soit abondante, le plus souvent sous forme de revue ou de recommandations théoriques (Manchikanti, 2006 ; Sellers et coll., 2006 ; Henningfield et Schuster, 2009 ; Raffa et Pergolizzi,

2010 ; Schneider et coll., 2010), il manque actuellement un recul suffisant pour estimer l'impact de ces démarches galéniques sur les conséquences, en termes de santé publique, ainsi que leur articulation avec d'autres méthodes de surveillance et de prévention de l'abus orientées sur la prescription.

Cette préoccupation centrée sur la galénique est également présente en France depuis plusieurs années, concrétisée par des incitations à développer des formes galéniques non détournables[199] comme la formulation de la méthadone gélule non injectable. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) a évoqué régulièrement le problème du détournement des médicaments, dans le cadre de leur évaluation à la fois pré- et post-AMM. Elle a déjà demandé des modifications galéniques afin de limiter le détournement, et également émis des avis défavorables à la commercialisation de produits en raison d'une galénique pouvant inciter au détournement (par exemple des formes liquides ou très rapidement solubles d'hypnotiques ou de sédatifs). Plusieurs types de détournement pour lesquels les caractéristiques galéniques peuvent jouer un rôle primordial ont ainsi été soulignés :

- le détournement de la voie d'administration pour obtenir des effets plus rapides et/ou plus intenses (« positifs » et/ou de « défonce ») ;
- l'usage détourné à des fins de soumission chimique : administration d'un ou plusieurs produits psychoactifs à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol), à l'insu de la victime ou sous la menace ;
- l'usage accidentel observé chez l'enfant et lié à des formes galéniques attractives.

En 2001, la CNSP avait proposé l'application systématique de mesures galéniques à tous les médicaments impliqués dans la soumission chimique, mais cette proposition n'a pas été mise en œuvre ; les mesures prises sont restées sporadiques, au cas par cas, selon le problème identifié (Victorri-Vigneau, 2011). Il n'existe ni réglementation ni recommandation quant aux spécifications des formes pharmaceutiques potentiellement sujettes au détournement, alors que les autorités sanitaires peuvent retarder ou refuser la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques lors de la demande d'AMM, en raison d'un risque suspecté de détournement d'usage. Afin de pallier les inconvénients liés à cette absence de cadre réglementaire, l'Afssaps a créé fin 2007 un groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » rattaché à la commission d'AMM. Celui-ci est chargé de deux missions principales : d'une part, l'élaboration de recommandations galéniques, en concertation avec

199. ANAES et Afssaps. Recommandation pour la pratique clinique. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Juin 2004. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272329/reduire-les-mauvaises-utilisations-des-medicaments-de-substitution-des-opiaces

les laboratoires pharmaceutiques, afin de développer des médicaments susceptibles d'être moins détournés, selon trois axes de travail[200] ; d'autre part, l'évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque sur le plan galénique des médicaments identifiés comme « sensibles », en développement ou déjà commercialisés.

Il n'est donc pas possible de mesurer aujourd'hui l'impact de ces stratégies galéniques sur la limitation du détournement d'usage des médicaments en France. En revanche, l'exemple de la mise sur le marché[201] de la méthadone gélule en France (forme galénique rendant le détournement de la voie d'administration difficile) est plutôt un signal positif de cette démarche. En effet, les données recueillies dans le cadre du programme de gestion des risques décidé lors de l'avis d'autorisation de mise sur le marché pour la forme sèche de méthadone, n'ont pas permis d'identifier de signal de détournement de la voie d'administration, au moins pour les deux premières années de commercialisation. Par ailleurs, ce suivi de vigilance intensif à partir des réseaux de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance, a permis d'identifier des situations de prescriptions simultanées, inappropriées, vraisemblablement par méconnaissance des propriétés pharmacologiques de base[202], exposant les patients à un risque d'interaction médicamenteuse avec des conséquences néfastes sur le maintien du traitement de substitution. Cet exemple souligne l'intérêt et la nécessité d'avoir des méthodes de surveillance indépendantes, notamment pour identifier précocement tout signal d'abus ou de détournement.

Programme de surveillance et de contrôle de la prescription

La mise en place de programmes de surveillance et de contrôle de la prescription (« *Prescription Monitoring Programs* », PMP), très développés aux États-Unis depuis la fin des années 1990, en réponse aux abus d'analgésiques opiacés, est une approche plus en aval, dont l'objectif est simultanément de surveiller les signes éventuels d'abus et de mésusage des médicaments psychoactifs (ces programmes peuvent également être mis en place pour des

200. Les recommandations sont actuellement en cours d'élaboration (selon 3 axes : soumission chimique, intoxications accidentelles, détournement de la voie d'administration), avec comme objectif d'être simples et générales, pour faciliter leur mise en œuvre. Elles ne doivent modifier ni la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la substance chez le patient, ni l'observance du patient, et elles ne doivent pas induire un changement majeur dans le procédé de fabrication des médicaments existants.

201. Commission d'AMM. Évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle forme pharmaceutique, gélule, de méthadone. 18 septembre 2007 http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/77e3c80da7627e5abdc9a3c386604b7b.pdf

202. Plusieurs cas de syndrome de sevrage ont été rapportés chez des patients traités par méthadone (quelle que soit la forme) et recevant également de la naltrexone dans le cadre de la prise en charge d'une dépendance à l'alcool. La naltrexone est un antagoniste des récepteurs μ, qui va donc antagoniser l'effet substitutif de la méthadone. Un délai d'au moins 10 jours doit être respecté entre les deux traitements pour éviter tout syndrome de sevrage. (Afssaps : Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM. Séance du jeudi 21 juillet 2011. Communiqué : http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse)

médicaments non psychoactifs) et d'apporter une réponse rapide. Par ailleurs, l'impact de mesures de minimisation du risque, éventuellement mises en place, peut être évalué rapidement en raison de la pérennité du système de surveillance. Les programmes de gestion des risques (PGR) accompagnant la mise sur le marché des nouveaux médicaments depuis 2005 correspondent à cet objectif (Johanson et coll., 2009).

Programmes de gestion des risques

La coordination entre l'évaluation du potentiel d'abus et de détournement en amont de l'AMM, la prise de mesures réglementaires pour limiter au maximum le risque d'abus identifié et les systèmes de surveillance et de génération de signal post-AMM constituent un ensemble nommé *Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (REMS), ou Plans de minimisation du risque (*Risk Minimization Action Plans*) (Wright et coll., 2008). Ainsi, la mise sur le marché du gamma-hydroxybutyrate de sodium (GHB) dans la narcolepsie (Fuller et coll., 2004 ; Zvosec et coll., 2009 et 2011) ou du fentanyl pour les douleurs paroxystiques s'est accompagnée d'un programme de minimisation du risque de détournement et de surveillance intensive des cas d'abus ou de dépendance à l'échelle internationale, ou avec une déclinaison nationale[203]. Ces programmes de gestion des risques sont également demandés par les autorités de régulation à l'échelle nationale pour répondre à une préoccupation de santé publique spécifique : PGR de la buprénorphine et de ses génériques et de la méthadone en France (Anonyme, 2009), oxycodone aux États-Unis (Cicero et coll., 2007 ; Hughes et coll., 2007 ; McCormick et coll., 2009 ; Brownstein et coll., 2010 ; Katz et coll., 2010). Pour la méthadone gélule, le plan de minimisation des risques mis en place dès la commercialisation de cette forme en avril 2008, donne pour l'instant une évaluation favorable de l'utilisation encadrée du médicament, sans signal d'abus ou de mésusage (Anonyme, 2009).

Programmes de protection de la prescription

Parallèlement à ces programmes de gestion des risques, incluant pour certains une restriction ou un contrôle strict de la prescription et de la délivrance du médicament, on trouve dans la littérature plusieurs expériences plus ou moins anciennes de programmes de limitation des prescriptions frauduleuses ciblés sur un médicament donné (ou une classe) ou bien généralisés à l'ensemble des médicaments prescrits. Les stratégies de protection de la prescription se déclinent à travers le monde selon des supports technologiques plus ou moins sophistiqués : support papier sécurisé (carnets à souche pour la prescription des stupéfiants en France, remplacés par le support d'ordonnances sécurisées filigranées en

203. Afssaps. Mise sur le marché de XYREM® (oxybate de sodium) : informations importantes garantissant son bon usage. 12 Octobre 2006. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-sur-le-marche-de-XYREM-R-oxybate-de-sodium-informations-importantes-garantissant-son-bon-usage/(language)/fre-FR

1999) (Baumevieille et coll., 2009) ; ordonnances à plusieurs feuillets comme les ordonnances tripliquées dans les années 1990 dans l'État de New York pour les benzodiazépines (Weintraub et coll., 1991) ; enfin, plus récemment, support électronique de prescription, reliant directement le prescripteur à l'exécutant pour la délivrance du médicament, généralisé en Suède (Rahimi et Timpka, 2011) ou dans quelques États nord-américains (Butler et coll., 2008 ; Passik et coll., 2010). Les résultats de ces mesures sont mitigés ou non encore disponibles, notamment pour la généralisation de la prescription électronique sécurisée. En revanche, la mise en place des ordonnances tripliquées dans l'État de New York pour maîtriser la consommation et l'abus des benzodiazépines a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature internationale et constitue un cas d'école, avec des évaluations à court et long terme. Dans une revue récente, Fisher et coll. (2011) ont fait le point des données existantes sur l'impact des PMP visant à améliorer l'usage des benzodiazépines en diminuant le risque d'abus et de dépendance. Malgré une recherche bibliographique relativement exhaustive, les auteurs ont constaté que les 32 publications finalement retenues ne concernaient que le programme des ordonnances tripliquées de l'État de New York. Ce programme, mis en œuvre en 1989 en réponse à une forte utilisation de benzodiazépines avec un détournement vers le marché de rue, comportait la nécessité de réaliser toute prescription de benzodiazépines sur un support papier en 3 volets. Le prescripteur et le pharmacien conservaient chacun 1 volet, le 3e devant être envoyé au Département Santé de l'État par le pharmacien. La prescription était limitée pour une durée de 30 jours, non renouvelable, le prescripteur devant évaluer le patient lors de la prescription initiale. Dans quelques situations très ciblées (patients épileptiques, atteints de troubles paniques ou de troubles de l'attention, ainsi que les sujets âgés en fin de vie ou souffrant de douleurs chroniques), le pharmacien pouvait délivrer pour un maximum de 90 jours de traitement par benzodiazépines. Dix-huit des 32 publications, se rapportant à 15 études spécifiques, concernaient des études d'utilisation de médicaments ou des séries de cas, 12 publications correspondaient à des commentaires sur les études précédentes ou des lettres à l'éditeur (principalement des lettres ouvertes de prescripteurs rapportant leur ressenti négatif de la mise en place de ce PMP) et enfin 2 rapports gouvernementaux comportaient des données d'évolution de consommation des benzodiazépines au travers des bases de données médico-administratives (bases de données de remboursement des soins médicaux pour les sujets affiliés à des systèmes d'assurance maladie spécifiques).

Le tableau 18.I présente les études identifiées par Fisher et collaborateurs ayant analysé l'impact du programme sur la prévalence d'usage des benzodiazépines à travers différentes études d'utilisation en population générale ou sur des sous-groupes.

Dans le tableau 18.II, qui recense les études dont les résultats abordent d'autres indicateurs que la prévalence d'utilisation des benzodiazépines, seules ont été retenues les études dont la méthodologie permettait une analyse suffisamment

robuste de l'impact du programme. Ainsi, les séries de patients psychiatriques évalués quant à leur consommation de benzodiazépines, mais sans élément objectif de comparaison à une situation sans PMP, n'ont pas été retenues.

Dans la plupart des études en population générale ou en population ciblée, la mise en place des ordonnances tripliquées a conduit à une diminution globale, à court terme, de la consommation des benzodiazépines, mais avec un transfert de prescription vers d'autres substances psychoactives comme les carbamates, des antihistaminiques H1 comme la diphenhydramine, ou bien l'hydrate de chloral (sédatif). En parallèle, des études observationnelles avant-après PMP montrent un impact sur les conséquences de surdosage (diminution du nombre de surdosages aux benzodiazépines et de recours aux urgences), mais on ne peut pas exclure un transfert vers d'autres produits, potentiellement plus dangereux (Hoffman et coll., 1991). Les auteurs rapportent une augmentation de la létalité dans les surdosages impliquant les médicaments de substitution aux benzodiazépines, mais les travaux réalisés manquent de recul pour affirmer une telle évolution. Le transfert vers d'autres médicaments présentant des effets aussi délétères que les benzodiazépines a été particulièrement observé dans la population des sujets âgés (avec une augmentation de 25 % de l'usage de neuroleptiques comme sédatifs dans les maisons de retraite). Cependant, l'analyse de l'utilisation des benzodiazépines à distance de la mise en place des ordonnances tripliquées reste limitée à une période d'observation de 24 mois pour la plus longue. Malgré cette limite temporelle, la plupart des études montrent une diminution significative des utilisations non problématiques des benzodiazépines, avec notamment l'absence de stratégie de substitution et une diminution de la prise en charge médicale des patients psychiatriques (tableau 18.I). À plus long terme encore, des auteurs ont rapporté l'absence totale d'effets de cette diminution de la consommation de benzodiazépines sur l'incidence des fractures du col du fémur chez le sujet âgé (Wagner et coll., 2003 et 2007). De façon globale, les conclusions sur l'impact des ordonnances tripliquées mises en place dans l'État de New York en 1989, restent mitigées. D'une part, ce programme de restriction de la prescription s'est accompagné d'une diminution globale de la prévalence d'usage des benzodiazépines, mais cette diminution ne s'est pas avérée homogène en fonction de sous-groupes de la population. En particulier, les populations les plus marginalisées ou les plus vulnérables ont été affectées de façon plus marquée. D'autre part, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence que ce type de programme a le moindre impact sur l'utilisation non rationnelle des benzodiazépines. En effet, même si ce PMP s'est accompagné d'une diminution du nomadisme pharmaceutique ou médical, ou d'une diminution du détournement des benzodiazépines vers le marché de rue, les résultats des études convergent pour montrer que le programme a eu un impact plus marqué sur l'usage médical justifié que sur l'usage non médical justifié. Enfin, aucune étude n'a envisagé les effets potentiellement délétères de l'arrêt des benzodiazépines après la mise en place du programme, en dehors de la description de quelques séries de cas dont on ne peut tirer aucune conclusion.

Tableau 18.I : Caractéristiques des études évaluant l'impact du programme de surveillance des prescriptions (ordonnances tripliquées) dans l'État de New York, sur la prévalence d'utilisation de benzodiazépines (BZD) en population générale ou dans des sous-groupes définis

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
Résidants de l'État de New York (population générale) IMS : *American National Prescription Audit* (Données de vente)	Weintraub et coll., 1991	1er janvier 1988 au 1er trimestre 1990 12 mois avant, 15 mois après	Non	Californie, New Jersey, Caroline du Nord	Diminution du nombre de prescriptions de BZD de 5,3 millions (1988) à 2,96 millions (1989) et 603 000 au 1er trimestre 1990 Augmentation du % de prescriptions des hypnotiques non BZD dans l'État de New York, en comparaison avec diminution nationale (méprobamate +125 % *versus* -9 % ; hydrate de chloral +136 % *versus* -0,4 %)
Bénéficiaires Blue Cross-Blue Shield (Données de remboursement Rochester, New York)			Non	Non	Tendance à la diminution avant le PMP, -30 % après le PMP Augmentation des prescriptions des hypnotiques non BZD
Bénéficaires Medicaid en ambulatoire *Medicaid Management Information System* (données de remboursement)	Ross-Degnan et coll., 2004	12 mois avant, 24 mois après Quasi-expérimental	Oui	New Jersey	Diminution de BZD de 54,8 % dans l'État de New York (IC 95 % [51,4-58,3]), pas d'évolution dans le New Jersey % de réduction différent selon le type de bénéficiaires, le niveau de revenu, le sexe, la zone géographique, et les caractéristiques raciales (diminution plus importante pour les faibles revenus, les sujets de race noire, les femmes, le milieu urbain) Risque relatif ajusté avant-après PMP pour « usage problématique » : usage à long terme (>120 jours) 0,8 (IC 95 % [0,8-0,9]) ; usage continu (>330 jours) 0,7 (IC 95 % [0,6-0,7]) ; nomadisme pharmaceutique 0,5 (IC 95 % [0,4-0,7]) ; BZD ½ vie longue chez les sujets âgés 1,4 (IC 95 % [1,2-1,5]) ; usage problématique (au moins un) 0,8 (IC 95 % [0,8-0,9]) Substitution vers d'autres médicaments modérée

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
Medicaid Management Information System	Pearson et coll., 2006	12 mois avant, 24 mois après Suivi en 1995 (7 ans après PMP)	Oui	Pas d'état comme comparateur Comparaison entre patients et zones ethniques	Diminution des BZD dans tous les groupes Quartiers Noirs comparés aux Blancs, aux Hispaniques, aux 2 : niveau de consommation de base des BZD plus faible ; diminution plus marquée post PMP (persistance à 7 ans) ; plus de diminution de l'usage non problématique (OR ajusté : 1,78 (IC 95 % [1,47-2,17]) et de l'usage non problématique (OR ajusté 1,77 (IC 95 % [1,45-2,17]) Nomadisme pharmaceutique presque complètement éradiqué dans tous les quartiers Plus grande diminution observée chez les patients schizophrènes des quartiers Noirs
Medicaid	Weintraub et coll., 1991	1er janvier 1988 au 1er trimestre 1990	Non	Non	Diminution de prescription des BZD : de 1,5 million (1988) à 0,6 million (1989) et 0,218 million (1990), diminution en parallèle des dépenses en BZD (21,7 millions $ en 1988 *versus* 10,4 millions $ en 1989) Augmentation de prescription des hypnotiques non BZD (+115 % de dépenses) (3,9 millions $ *versus* 8,4 millions $) Dépenses totales psychotropes constantes (46,7 millions $ *versus* 45,6 millions $)
Sujets avec des troubles psychiatriques ou neurologiques chroniques identifiés dans le *Medicaid Management Information System*	Simoni-Wastila et coll., 2004	12 mois avant, 24 mois après	Oui	New Jersey	Diminution de l'utilisation des BZD de -48,1 % (IC 95 % [-50,0 -46,2]) 6 mois après le PMP dans l'État de New York, pas de changement dans le New Jersey Diminution plus marquée chez les patients épileptiques (-59,9 % (IC 95 % [-63,9 -55,9]) Augmentation discrète de médicaments de substitution dans l'État de New York, mais ne compensant pas la diminution des BZD

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
Patients hospitalisés identifiés dans le *Medicaid Management Information System*	Wagner et coll., 2003	1er janvier 1988 au 30 novembre 1990	Oui	New Jersey	Diminution de l'utilisation des BZD post PMP dans l'État de New York uniquement, en moyenne de 45/1 000 sorties à 17/1 000 sorties. Diminution globale de 63,5 % (IC 95 % [-58,6 -68,3]) variable selon le diagnostic de sortie : accident ischémique cardiaque -72,5 % (IC 95 % [-55,5 -89,4]) ; cancers -69,4 (IC 95 % [-36,7 -100]) Différences selon les zones géographiques et le statut socio-économique : bas revenus -69 % *versus* hauts revenus -58 % ; zones urbaines -67 % *versus* zones rurales -51 % Augmentation de l'utilisation de médicaments de substitution (buspirone, hypnotiques non BZD) ne compensant pas la diminution des BZD
Sujets de plus de 65 ans affiliés Medicaid (bases de remboursement)	Wagner et coll., 2007	12 mois avant et 21 mois après PMP	Oui	New Jersey	Diminution des BZD dans l'État de New York, de 40 % par mois avant le PMP, à 15 % par mois après, sans modification dans le New Jersey. Chez les femmes -60,3 % (IC 95 % [-66,3 -54,3]) ; chez les hommes -58,5 % (IC 95 % [-64,3 -52,8]) Pas de diminution significative du risque de fracture de la hanche avant et après le PMP, dans l'État de New York et du New Jersey
EPIC (base de données des délivrances en pharmacies)	McNutt et coll., 1994	12 mois avant et 12 mois après	Non	Non	Diminution des prescriptions de BZD de 11 123 (avril-juin 1988) à 6 113 (octobre-décembre 1989) ; du nombre moyen de prescriptions par utilisateur de 2,4 à 2,0 ; de la proportion d'utilisateurs à long terme de 48 %, à court terme de 56 % ; diminution quel que soit le groupe d'âge, sexe, statut marital ; diminution plus importante chez les sujets Noirs Augmentation des autres psychotropes de 59 % Augmentation globale de 26 % des dépenses pour les psychotropes (diminution de 22 % pour les BZD)
Résidents de maisons de retraite (programme SAGE) Tous les résidents dans les institutions couvertes par Medicaid et Medicare	VanHaaren et coll., 2001	Analyse rétrospective transversale répétée (1994-1995)	Non	Kansas, Maine, Mississipi, Dakota du Sud	Résidents dans l'État de New York moins fréquemment sous BZD (13 % *versus* 49 %) Pas d'augmentation des médicaments de substitution dans l'État de New York par rapport aux autres États sans PMP

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
Dossiers médicaux de 809 résidents (8 institutions privées et 2 publiques)	Zullich et coll., 1992	6 mois avant et 6 mois après le PMP	Non	Non	Diminution de la proportion relative des BZD parmi les psychotropes (25 % à 10 %) 70 % des utilisateurs ont arrêté au moins une BZD après le PMP (syndrome de sevrage dans 14 %) Augmentation de médicaments de substitution : halopéridol 21 %, buspirone 8 %, hydrate de chloral 26 % ; diphenhydramine 14 %, phenobarbital 12 % Pas de modification significative du risque de chutes (RR=1,63 (IC 95 % : 0,37-1,06)) ; d'hospitalisations (RR=1,38 (IC 95 % : 0,65-2,91))

BZD : Benzodiazépines ; PMP : *Prescription Monitoring Program* ; SAGE : *Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology*

Tableau 18.II : Caractéristiques des études évaluant l'impact du programme de surveillance des prescriptions (ordonnances tripliquées) dans l'État de New York, sur d'autres indicateurs que la prévalence d'utilisation de benzodiazépines (BZD), en fonction de populations cibles

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude et objectif principal	Principaux résultats
Résidents de l'État de New York (population générale)			
Centre Anti Poison de New York City	Hoffman et coll., 1991	Étude rétrospective observationnelle Comparaison pré- et post- PMP du nombre de surdosages liés aux BZD et aux hypnotiques non BZD	Diminution du nombre de surdosages aux BZD (1 294 en 1988 *versus* 1 265 en 1989), mais augmentation des surdosages dus aux hypnotiques non BZD (111 *versus* 144) Plus grande létalité des surdosages aux hypnotiques non BZD (22 % *versus* 6 %)
NHDSA et DAWN	Fisher et coll., 2011	Comparaison des recours aux urgences avant (janvier 1987-décembre 1988) et après (janvier 1989-décembre 1990), incluant les tentatives de suicide	Diminution du nombre de recours : dépendance (1 145 avant ; 418 après) ; suicide (1 363 avant ; 632 après) Augmentation de la proportion des recours liés à un médicament sur prescription : dépendance (28 % avant ; 34 % après) ; suicide (43 % *versus* 35 %), mais peu de modification sur l'achat dans la rue (11 % pour dépendance)
Population adulte			
Bénéficiaires Medicaid et Medicare âgés de plus de 65 ans (données de remboursement)	Wagner et coll., 2007	Étude longitudinale (1988-1989) comparative (État de New York et du New Jersey), quasi-expérimentale Évaluation de l'impact du PMP sur les fractures du col du fémur Calcul d'un risque relatif ajusté sur âge, la catégorie d'éligibilité au système d'assurance maladie	Pas de modification du RR pour l'avant-après PMP, et pour les 2 États
Bénéficiaires âgés de plus de 55 ans Rapports de sortie et données médico-administratives des Hôpitaux de l'État de New York		Étude observationnelle rétrospective Comparaison des taux de fractures dans le 1er trimestre avant et les 10 trimestres après le PMP Régression logistique ajustée sur age et sexe	Pas de diminution significative du risque de fracture du col du fémur quel que soit le sexe Analyse de tendance (trimestre-intervention) non significative
Bénéficiaires EPIC (base de données des délivrances en pharmacies)		1er janvier 1988 au 1er trimestre 1990	Diminution des dépenses EPIC pour les BZD de 2 millions de $ (entre 1988 et 1989)

NHDSA : *National Household Survey on Drug Abuse* ; DAWN : *Drug Abuse Warning Network* ; PMP : *Prescription Monitoring Programs ;* BZD : Benzodiazépines

Contrôle de l'accessibilité aux médicaments

La limitation de l'accessibilité à certains médicaments psychoactifs constitue une méthode largement utilisée dans de nombreux pays (Breen et coll., 2004 ; Hoiseth et coll., 2009 ; Anderson et coll., 2010). Il peut s'agir soit d'une prohibition stricte d'une classe de médicaments ou de quelques produits spécifiques, assortie dans toutes les expériences réalisées dans différents pays, d'un transfert vers d'autres substances (autres médicaments moins contraints, ou bien substances illicites), soit d'une limitation avec un accompagnement sanitaire approprié.

Accessibilité contrôlée pour les médicaments de substitution aux opiacés

Des auteurs suédois ont récemment analysé l'impact des modifications de la politique de substitution survenues en Suède entre 2000 et 2006 sur la morbidité et la mortalité liées aux opiacés (Romelsjo et coll., 2010). En Suède, la substitution par méthadone a été mise en place dès le milieu des années 1960, avec un encadrement et des critères stricts exigés des patients pour entrer dans ce cadre thérapeutique (au moins 4 ans de consommation par voie intraveineuse, patient de plus de 20 ans, pas de polytoxicomanie...). Avant la mise sur le marché de la buprénorphine en Suède en 1999, on estimait que moins de 10 % de la population dépendante aux opiacés avaient accès au traitement par méthadone. Contrairement à la méthadone, la substitution par buprénorphine n'a pas été accompagnée en Suède de mesures de restriction aussi sévères, en dehors de la recommandation de prescription par un médecin spécialisé en addictologie. En 2005, de nouvelles recommandations nationales ont harmonisé le niveau d'exigences pour les deux médicaments : 2 ans de dépendance pour la méthadone, 1 an pour la buprénorphine ; prise en charge dans des unités de soins spécialisées labellisées par le Ministère de la Santé, dirigées par un psychiatre ; contrat de soins individuel obligatoire.

L'évaluation de ces recommandations a été réalisée à partir de plusieurs sources : enquêtes dans les structures de soins en 2003 et 2005, analyse de tendances par modèle de régression linéaire pour les données de vente des médicaments, statistiques de décès nationales (par identification de codes de la Classification internationale des maladies – CIM-10 – en relation avec l'abus de drogues, codes F11.1, F11.2, T40.1 à T40.3), données des laboratoires de médecine légale, et enfin données de morbidité hospitalière, en comparant les périodes 2000-2002 et 2004-2006. Les résultats des enquêtes auprès des centres ont montré une augmentation du nombre de « *take-away doses* »[204] et une diminution des sorties de traitement pour défaut d'abstinence. Le taux de maintien sous traitement dans les centres, initialement

204. Doses emportées pour être consommées à l'extérieur du centre, en opposition à une administration supervisée, qui était la règle

élevé (80 %) est resté à ce niveau. Dans la période 2000-2006, l'utilisation de buprénorphine et de méthadone a été multipliée par 3 (estimation de 16,4 DDJ[205]/1 000 habitants/an en 2000 à 71,5 DDJ/1 000 habitants/an en 2006). Il a été observé une diminution significative de 20 à 30 % du nombre de décès et d'hospitalisations liés aux drogues opiacées entre 2000-2002 et 2004-2006. En parallèle, pour les mêmes périodes, le nombre de décès liés à la méthadone ou à la buprénorphine a augmenté de 118 %, soit 49 décès en 2006 pour 33 en 2002 (à mettre en perspective avec 140 décès liés aux opiacés, à l'exception de la buprénorphine et de la méthadone en 2006, contre 147 en 2002). L'analyse de corrélation par régression linéaire montre des corrélations statistiquement significatives entre l'évolution des données de vente et des indicateurs disponibles dans l'étude, à l'exception des décès pour lesquels un dosage positif à l'héroïne a été obtenu lors de l'autopsie. Les auteurs concluent à une évaluation globalement positive de l'assouplissement de la politique de substitution en Suède, même s'il ne s'agit que de corrélations d'ordre écologique et que d'autres facteurs non pris en compte peuvent avoir eu un impact dans cette évolution (Romelsjo et coll., 2010).

Le maintien d'une accessibilité contrôlée associée à une prise en charge plus médicalisée et un suivi renforcé des patients a été évalué en Grande-Bretagne. Comme dans de nombreux pays ayant adopté largement la méthadone comme traitement de substitution de la dépendance aux opiacés, le Royaume-Uni a été confronté dans les années 1990 à une augmentation du nombre de décès impliquant ce médicament (Strang et coll., 2010). En réponse à cette épidémie de décès, les autorités sanitaires ont choisi de mieux encadrer les traitements par méthadone en recommandant fortement une administration de méthadone journalière et supervisée. Cette supervision s'est progressivement mise en place en Écosse à partir de 1992-93 puis en Angleterre à partir de 1995.

Pour évaluer l'impact de ces mesures, Strang et collaborateurs ont estimé un indicateur composite nommé OD4 (Strang et coll., 2010). Cet indicateur était défini comme le nombre de décès impliquant la méthadone rapporté à la quantité de méthadone prescrite annuellement, exprimé en nombre de décès par million de DDJ[206] de méthadone par an. À partir des données disponibles dans les rapports toxicologiques de décès, les auteurs ont analysé cet indicateur OD4 pour les décès impliquant seulement la méthadone, ou bien plus largement tous les décès mentionnant au moins la méthadone. L'analyse de cet indicateur entre 1993 et 2008, en Écosse et en Angleterre séparément (en raison du délai de mise en place en Angleterre), montre une diminution importante, décalée dans le temps pour l'Angleterre (figure 18.1), et correspondant à une diminution du nombre de décès sans aucune restriction du nombre de patients traités (le nombre de patients traités estimés passant de

205. DDJ : Dose définie journalière

206. Dans l'article de Strang et coll. (2010), la dose journalière a été fixée à 60 mg.

11 215 en 1993-1996 à 25 530 en 1997-2000 puis 90 781 en 2005-2008 en Écosse). Cette étude, malgré les limites inhérentes à l'analyse écologique des données, suggère un impact très positif de la généralisation de la supervision de méthadone sur la mortalité liée au produit, sans limitation de l'accès aux soins pour les patients relevant d'un traitement de substitution aux opiacés.

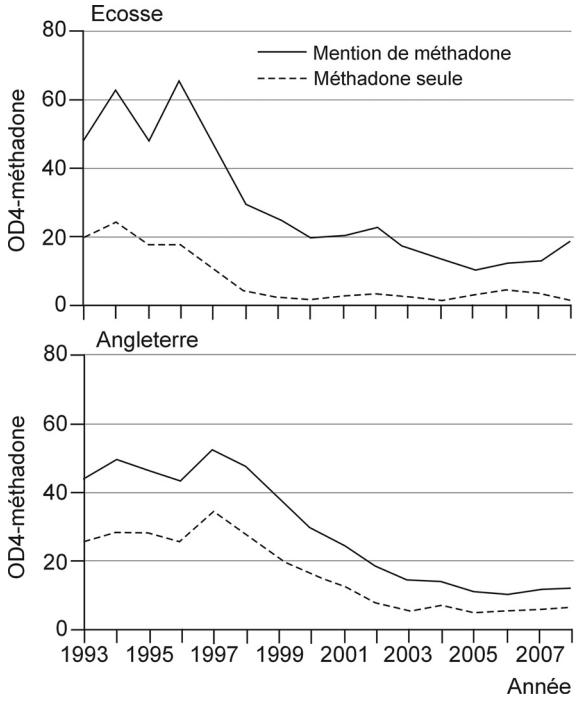


Figure 18.1 : Indicateur de décès OD4 pour la méthadone en Écosse (en haut) et en Angleterre (en bas) entre 1993 et 2008 (d'après Strang et coll., 2010)

Restriction du remboursement

La restriction du remboursement par les systèmes d'assurance maladie de certains médicaments est un moyen utilisé pour limiter l'accessibilité, et par voie de conséquence la prévalence de l'abus. En Europe, certaines catégories de médicaments psychotropes ne sont pas remboursées depuis plusieurs années (benzodiazépines non remboursées en Allemagne, Belgique, Italie, Danemark...), ou bien sont exclues du remboursement après constat d'une consommation suffisamment importante pour avoir des conséquences délétères en termes de santé publique. Lorsqu'intervient le déremboursement, on observe en général une diminution importante (mais pas toujours) de la consommation, ce qui peut suggérer une diminution en valeur absolue de l'abus et du mésusage, même s'il n'y a pas de diminution relative significative.

Cependant, il existe peu ou pas d'études ciblées sur les populations de sujets abuseurs, ni sur le transfert vers d'autres substances (en particulier illicites), car l'évaluation de l'impact de ces mesures repose le plus souvent sur les données de remboursement uniquement (les mesures de déremboursement étant le plus souvent décidées par les organismes d'assurance maladie avec une justification économique autant que de santé publique). Une évaluation globale de l'impact du déremboursement a été effectuée dans quelques rares exemples : en 2002, le Conseil Pharmaceutique Australien (*Australian Pharmaceutical Advisory Council*) a recommandé de ne plus rembourser le témazépam sous forme gélule, en raison d'un usage problématique de cette forme, plus facilement injectable que la forme comprimé, et donc également pourvoyeuse d'un risque infectieux et thrombotique accru chez les usagers de drogues « injecteurs ». Avant cette recommandation, les comprimés ainsi que les gélules de témazépam de 10 mg étaient pris en charge par le système d'assurance maladie (Breen et coll., 2004). Les gélules de 20 mg étaient seulement disponibles dans le secteur privé (prescrites par n'importe quel prescripteur, sans prise en charge par le système d'assurance maladie). À partir de mai 2002, pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge, la prescription de gélule de témazépam a été soumise à une autorisation préalable de la Commission de l'Assurance maladie, l'ensemble des formes disponibles (comprimés et gélules de 10 mg, gélules de 20 mg) restant accessibles à la prescription dans le secteur privé, sans prise en charge par l'assurance maladie. En analysant l'évolution des prescriptions par une modélisation en séries temporelles autocorrélées (modèle ARIMA), Breen et collaborateurs ont montré une modification des pratiques de prescription des médecins généralistes juste après la mise en place de la restriction, avec un transfert de la prescription des gélules vers les comprimés, se traduisant finalement par une discrète augmentation du taux de prescription de témazépam de 62 prescriptions/1 000 patients en mai 2002 à 70/1 000 en janvier 2003 (figure 18.2).

Dans le même temps, une enquête ciblée auprès des usagers a montré que la diminution attendue de la prescription de témazépam gélule, a été compensée par un transfert équivalent vers la forme comprimé, sans effet apparent sur les pratiques d'injection. Ce résultat souligne la faible efficacité des mesures de restriction isolées, sans accompagnement d'autres stratégies, par exemple de formation des professionnels de santé, d'information et de sensibilisation des patients (Breen et coll., 2004).

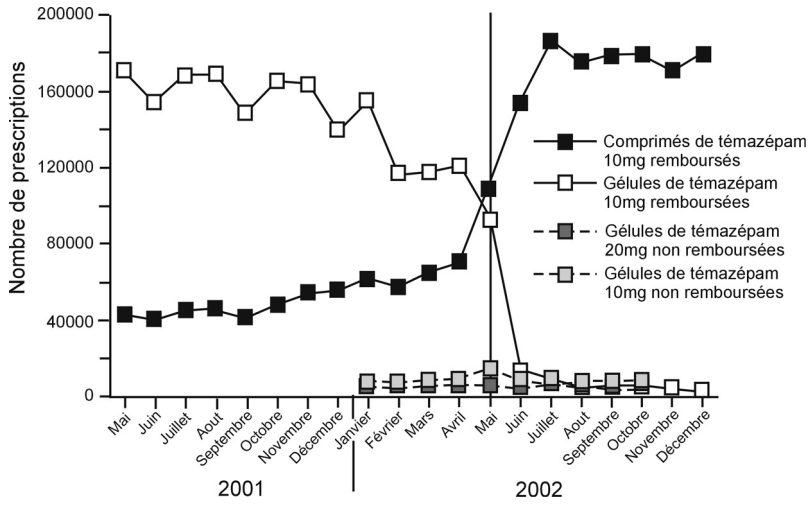


Figure 18.2 : Nombre de prescriptions (non remboursées et remboursées) de témazépam en Australie de mai 2001 à décembre 2002 (d'après Breen et coll., 2004)

Impact des mesures réglementaires et des recommandations

Le bilan de l'impact des politiques fondées sur des mesures réglementaires strictes peut apparaître mitigé. La plupart des études identifiées convergent vers une conclusion commune, soulignant que ces mesures pourraient être optimisées par une implication et une sensibilisation plus importantes des différents acteurs, professionnels de santé et patients. Aux États-Unis, de très nombreuses expériences ont été proposées pour tenter d'apporter une réponse efficace à l'augmentation constante de l'abus d'analgésiques opiacés. Dans le domaine de l'algologie, les recommandations américaines préconisent, avant la mise sous traitement de patients douloureux chroniques non cancéreux et relevant d'un traitement par un opiacé, le recueil d'un consentement écrit du patient et la réalisation de tests urinaires pour dépister les mésusages (Manchikanti et coll., 2008 ; Chou et coll., 2009a et b). Ces recommandations ne sont pas limitées aux États-Unis et sont appliquées dans toute l'Amérique du Nord (Gourlay et coll., 2005). Une revue systématique récente de la littérature a identifié 102 études potentiellement éligibles, et retenu finalement 11 études (6 dans des centres de prise en charge de la douleur ; 5 dans le cadre de soins primaires) (Starrels et coll., 2010). Cette revue systématique conclut à un lien modeste entre contrat d'observance et/ou utilisation des tests urinaires pour le suivi des traitements aux opiacés et réduction des mésusages de ces mêmes produits dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses. Cependant, cette conclusion est surtout limitée par le faible niveau méthodologique des études, et par le peu de données en médecine ambulatoire (alors que c'est dans ce contexte que se fait principalement la prise en charge de ces

patients). Malgré les données limitées concernant l'intérêt clinique objectif de ces pratiques sur la prévention ou la diminution de l'abus et sur le respect de l'observance, d'autres motivations expliquent la diffusion du dépistage urinaire au cabinet du médecin : satisfaction des médecins utilisateurs qui ont l'impression de mieux maîtriser la gestion des patients algiques sous opiacés (Touchet et coll., 2005 ; Fagan et coll., 2008), diminution des recours aux urgences, amélioration de l'observance à long terme, maintien prolongé dans la prise en charge médicale dans certaines études observationnelles (Wiedemer et coll., 2007 ; Becker et coll., 2009 ; Barth et coll., 2010).

Actions de formation et de prévention

Les actions de formation et de prévention auprès des professionnels ou de la population constituent une approche qui devrait être complémentaire des précédentes pour limiter l'abus ou le mésusage de médicaments psychotropes. Il existe de nombreuses publications rapportant principalement l'évaluation d'expériences de formation et de sensibilisation des pharmaciens d'officine en Amérique du Nord, Australie, Europe (Royaume-Uni) (Lafferty et coll., 2006 ; Hale et coll., 2009). Ces études soulignent le rôle clé de ces professionnels pour les médicaments d'automédication et les médicaments de substitution aux opiacés (MacFadyen et coll., 2001 ; Wazaify et coll., 2006 ; Boothby et Doering, 2007 ; Winstock et coll., 2007). Toutefois, quel que soit le contexte géographique ou les médicaments concernés, la plupart des études disponibles montrent la nécessité d'élargir la population de professionnels impliqués dans l'identification et la prise en charge de l'abus ou du mésusage des médicaments psychoactifs. Enfin, les programmes de prévention en population générale abordant le problème spécifique de l'abus et du mésusage des médicaments sont rares et toujours intégrés dans une approche générale de l'usage problématique de substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non. Ainsi, dans la synthèse et recommandations du NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) pour la mise en place d'interventions visant à réduire l'abus dans les populations vulnérables, notamment enfants et adolescents, on ne retrouve aucune expérience ayant abordé spécifiquement le mésusage de médicaments, mais principalement le tabac, l'alcool et le cannabis (NICE, 2007).

Deux publications américaines récentes rapportent des résultats encourageants de programmes éducationnels en milieu scolaire à court terme (Gruenewald et coll., 2009), et à long terme (Spoth et coll., 2008). L'étude de Gruenewald et coll. (2009) a porté sur un programme mis en place dans trois communautés rurales d'Alaska auprès d'adolescents de 5e (10-11 ans) et 6e « grades » (11-12 ans)[207]. Ce programme combinait des actions « environnementales » (restrictions de vente aux mineurs et affiches d'information sur

207. Soit l'équivalent du CM2 et de la 6e en France

les produits légaux à risque dont la prévalence d'usage est de l'ordre de 20 % chez les jeunes en Alaska : solvants tels que colles, hydrocarbures... ; et médicaments tels que antitussifs, médicaments en vente libre), et un programme de prévention (curriculum *ThinkSmart)* en milieu scolaire, sous la forme de 15 sessions hebdomadaires de 1 heure, abordant les connaissances et les croyances des adolescents sur les différents produits (alcool, tabac, drogues illicites et produits légaux à risque). À court terme (c'est-à-dire l'année suivante), Gruenewald et coll. (2009) ont constaté une amélioration significative des connaissances uniquement sur les produits légaux à risque, ainsi que les attitudes de refus et de maîtrise de soi. Par ailleurs, les auteurs ont également noté une modification de la perception de l'accessibilité de ces produits par les adolescents. Cependant, comme souligné dans la conclusion par les auteurs, le faible recul et l'absence de groupe témoin rendent difficile l'évaluation de l'intérêt de ce type d'action.

Spoth et coll. (2008) rapportent les résultats à long terme (10 ans) de deux études : une ayant débuté en 1993 et ayant suivi 667 enfants de 6e grade (10-11 ans), l'autre ayant débuté en 1998 et inclus 2 127 enfants de 7e grade (11-12 ans)[208]. Les deux études étaient des essais d'intervention randomisés par clusters, les interventions consistant en des programmes de prévention « universels » faisant participer enfants, parents et système scolaire. Dans la première étude, deux groupes étaient constitués : un groupe recevait le programme *Preparing the Drug Free Years* (PDFY), un groupe recevait le *Iowa Strengthening Families Program* (ISFP), le troisième groupe servant de témoin avec un simple suivi. Les écoles et les familles des enfants participant effectuaient un pré-test initial sans connaître leur groupe de randomisation. Le PDFY se déroulait en 5 sessions (1 avec l'adolescent, les 4 autres avec les parents) de 2 heures et abordait les risques et les facteurs protecteurs de l'abus de substances. L'ISFP se déroulait en 7 sessions associant parents et enfants, impliquant la gestion de conflit, l'amélioration de la communication et d'autres aspects des relations avec la famille et les pairs. La deuxième étude comparait également trois groupes : le 1er groupe recevait une version actualisée du PDFY combinée avec le programme *Life Skills Training* (LST) (15 sessions incluant des approches cognitives et sociales), le 2e groupe recevait le programme *Life Skills Training* seulement, et le 3e groupe servait de témoin. La figure 18.3 présente l'impact des interventions en fin d'étude et montre un impact positif sur l'utilisation détournée d'opiacés et de barbituriques (1re étude de 1993) ou sur l'utilisation détournée de médicaments de prescription (2e étude de 1998), même si l'effet significatif n'était plus maintenu pour les adolescents évalués en terminale, probablement en raison d'un manque de puissance. Cette deuxième étude apparaît très intéressante et encourageante, dans la mesure où la méthodologie utilisée est plus rigoureuse (essais comparatifs randomisés avec suivi à long terme), et où les résultats nettement

208. Soit l'équivalent de la 6e et de la 5e en France

favorables se maintiennent sur le long terme. Cependant, le niveau d'attrition observé (environ 50 %) et le faible taux de mésusage initial rendent difficiles l'extrapolation de ces résultats à d'autres contextes géographiques ou socio-économiques.

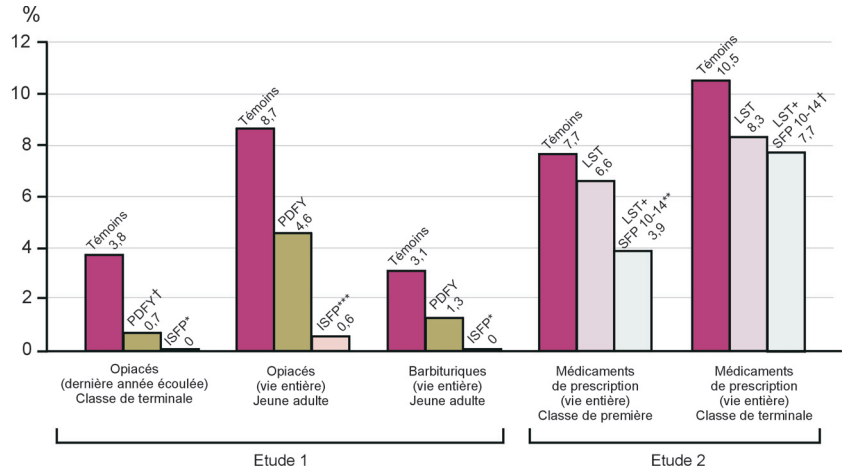


Figure 18.3 : Impact des programmes de prévention mis en œuvre (PDFY, ISFP ; LST) sur la prévalence de mésusage de médicaments évaluée en classe de première, de terminale, ou à l'âge adulte (20-21 ans) (d'après Spoth et coll., 2008)

PDFY : *Preparing the Drug Free Years* ; ISFP : *Iowa Strengthening Families Program* ; LST : *Life Skills Training*
11th grade et 12th grade : équivalent de la première et de la terminale en France
†p<0,10 ; *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001

En conclusion, les politiques publiques mises en œuvre pour limiter le mésusage ou l'abus des substances psychoactives médicamenteuses interviennent à différentes étapes dans le développement et tout au long du parcours du médicament. Depuis 2005, tout nouveau médicament mis sur le marché est accompagné d'un plan de gestion des risques (international le plus souvent, avec la possibilité de déclinaison nationale). Pour un médicament psychoactif, l'évaluation de son potentiel d'abus et de dépendance entre de fait dans ce plan de gestion des risques, et des propositions d'action de minimisation des risques (y compris du risque d'abus ou de dépendance) sont exigées pour l'obtention de l'AMM.

En dehors de ces programmes déclinés généralement pour un médicament unique, on retrouve des programmes de limitation des prescriptions frauduleuses ciblés sur un médicament donné (ou une classe) ou encore généralisés à l'ensemble des médicaments prescrits. De nombreuses déclinaisons de stratégies de protection de la prescription ont vu le jour à travers le monde. Elles reposent sur une protection du support de prescription, allant d'un support

papier sécurisé (ordonnances sécurisées, ordonnances à plusieurs feuillets...) à un support électronique de prescription, reliant directement le prescripteur à l'exécutant pour la délivrance du médicament, système généralisé en Suède ou dans quelques États nord-américains. Cependant, les résultats de ces mesures d'ordre réglementaire sont mitigés. Des analyses récentes évaluant l'impact à long terme de cette mesure concernant les benzodiazépines montrent surtout une diminution importante de l'utilisation non problématique des benzodiazépines (diminution qui reste moindre pour les populations les plus marginalisées ou vulnérables) avec notamment l'absence de stratégie de substitution et une diminution de la prise en charge médicale des patients psychiatriques. Ce type de mesure fondée sur le cadre réglementaire semble avoir un impact plus significatif sur l'usage médical justifié que sur l'usage non médical des benzodiazépines.

La limitation de l'accessibilité de certains médicaments psychoactifs, mesure réglementaire assez largement répandue, s'inscrit souvent dans les programmes de surveillance et de contrôle. Les résultats restent variables et parfois totalement négatifs (transferts de consommation vers des substances, licites ou non, beaucoup plus dangereuses), selon que ces mesures aient été accompagnées d'interventions éducatives ou intégrées dans une approche globale.

L'accessibilité au médicament à risque peut également être modifiée par des restrictions du remboursement par les systèmes d'assurance maladie. À la suite d'un déremboursement, on observe en général une diminution de la consommation, mais la diminution parallèle de l'abus et du mésusage de ces médicaments n'est pas toujours mesurée. Très peu d'études sont ciblées sur les populations de sujets abuseurs, ou sur le transfert vers d'autres substances (en particulier illicites). Dans quelques rares exemples, une évaluation globale de l'impact du déremboursement a été effectuée. Elle souligne la faible efficacité des mesures de restriction isolées, sans accompagnement d'autres stratégies, par exemple de formation des professionnels de santé, et d'information et de sensibilisation des patients.

Les actions de formation et de prévention auprès des professionnels ou de la population sont développées pour limiter l'abus ou le mésusage de médicaments psychotropes. Des études soulignent le rôle clé des pharmaciens d'officine pour les médicaments d'automédication et les médicaments de substitution aux opiacés. Quel que soit le contexte géographique ou les médicaments concernés, la plupart des études disponibles montrent la nécessité d'élargir la population de professionnels impliqués dans l'identification et la prise en charge de l'abus ou du mésusage des médicaments psychoactifs. Les programmes de prévention en population générale abordant le problème spécifique de l'abus et du mésusage des médicaments sont le plus souvent intégrés dans une approche générale de l'usage problématique de substances psychoactives. Il n'y a actuellement aucun programme de prévention en direction en propre des médicaments psychotropes.

Bibliographie

ANONYME. ANONYME. Buprenorphine + naloxone: new combination. Opiate dependence: no proof of reduced risk of self-administered injection. *Prescrire Int* 2007, **16** : 232-235

ANONYME. ANONYME. Methadone capsules: new formulation. A long-awaited formulation. *Prescrire Int* 2009, **18** : 17

ALHO H, SINCLAIR D, VUORI E, HOLOPAINEN A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2007, **88** : 75-78

ANDERSON I, KIM-KATZ S, DYER J, BLANC P. The Impact of Gamma Hydroxybutyrate (GHB) Legal Restrictions on Patterns of Use: Results from an International Survey. *Drugs (Abingdon Engl)* 2010, **17** : 455-469

BARTH KS, BECKER WC, WIEDEMER NL, MAVANDADI S, OSLIN DW, et coll. Association between urine drug test results and treatment outcome in high-risk chronic pain patients on opioids. *J Addict Med* 2010, **4** : 167-173

BAUMEVIEILLE M, DAVELUY A, MAURAIN C, BEGAUD B, HARAMBURU F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam Clin Pharmacol* 2009, **23** : 345-349

BECKER WC, MEGHANI SH, BARTH KS, WIEDEMER N, GALLAGHER RM. Characteristics and outcomes of patients discharged from the Opioid Renewal Clinic at the Philadelphia VA Medical Center. *Am J Addict* 2009, **18** : 135-139

BOOTHBY LA, DOERING PL. Buprenorphine for the treatment of opioid dependence. *Am J Health Syst Pharm* 2007, **64** : 266-272

BREEN CL, DEGENHARDT LJ, BRUNO RB, ROXBURGH AD, JENKINSON R. The effects of restricting publicly subsidised temazepam capsules on benzodiazepine use among injecting drug users in Australia. *Med J Aust* 2004, **181** : 300-304

BROWNSTEIN JS, GREEN TC, CASSIDY TA, BUTLER SF. Geographic information systems and pharmacoepidemiology: using spatial cluster detection to monitor local patterns of prescription opioid abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010, **19** : 627-637

BUTLER SF, BUDMAN SH, LICARI A, CASSIDY TA, LIOY K, et coll. National addictions vigilance intervention and prevention program (NAVIPPRO (TM)): a real-time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008, **17** : 1142-1154

CARTER LP, GRIFFITHS RR. Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development 6. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : S14-S25

CHOU R, BALLANTYNE JC, FANCIULLO GJ, FINE PG, MIASKOWSKI C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 2009a, **10** : 147-159

CHOU R, FANCIULLO GJ, FINE PG, ADLER JA, BALLANTYNE JC, et coll. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2009b, **10** : 113-130

CICERO TJ, DART RC, INCIARDI JA, WOODY GE, SCHNOLL S, et coll. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Med* 2007, **8** : 157-170

COMER SD, ASHWORTH JB, FOLTIN RW, JOHANSON CE, ZACNY JP, et coll. The role of human drug self-administration procedures in the development of medications 7. *Drug Alcohol Depend* 2008, **96** : 1-15

COMER SD, SULLIVAN MA, VOSBURG SK, MANUBAY J, AMASS L, et coll. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 2010, **105** : 709-718

CONE EJ. Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: Evolving pseudoscience on the Internet. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** : S31-S39

FAGAN MJ, CHEN JT, DIAZ JA, REINERT SE, STEIN MD. Do internal medicine residents find pain medication agreements useful? *The Clinical journal of pain* 2008, **24** : 35-38

FISHER J, SANYAL C, FRAIL D, SKETRIS I. The intended and unintended consequences of benzodiazepine monitoring programmes: a review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2011, Feb 17. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01245.x. [Epub ahead of print]

FULLER DE, HORNFELDT CS, KELLOWAY JS, STAHL PJ, ANDERSON TF. The Xyrem risk management program. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2004, **27** : 293-306

GOURLAY DL, HEIT HA, ALMAHREZI A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Medicine* 2005, **6** : 107-112

GRUENEWALD PJ, JOHNSON K, SHAMBLEN SR, OGILVIE KA, COLLINS D. Reducing adolescent use of harmful legal products: intermediate effects of a community prevention intervention. *Subst Use Misuse* 2009, **44** : 2080-2098

HALE KM, MURAWSKI MM, HUERTA J. Pharmacist roles in combating prescription drug abuse. *J Am Pharm Assoc* 2009, **49** : 589-592

HENNINGFIELD JE, SCHUSTER CR. Risk management and post-marketing surveillance of CNS drugs 15. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : S56-S64

HOFFMAN RS, WIPFLER MG, MADDALONI MA, WEISMAN RS. Has the New York State triplicate benzodiazepine prescription regulation influenced sedative-hypnotic overdoses? *N Y State J Med* 1991, **91** : 436-439

HOISETH G, KARINEN R, SORLID HK, BRAMNESS JG. The effect of scheduling and withdrawal of carisoprodol on prevalence of intoxications with the drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009, **105** : 345-349

HUGHES AA, BOGDAN GM, DART RC. Active surveillance of abused and misused prescription opioids using poison center data: a pilot study and descriptive comparison. *Clin Toxicol (Phila)* 2007, **45** : 144-151

JOHANSON CE, BALSTER RL, HENNINGFIELD JE, SCHUSTER CR, ANTHONY JC, et coll. Risk management and post-marketing surveillance for the abuse of medications acting on the central nervous system: expert panel report. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : (suppl 1) : S65-S71

JOHANSON CE, ARFKEN CL, DI MENZA S, SCHUSTER CR. Diversion and abuse of buprenorphine: Findings from national surveys of treatment patients and physicians. *Drug Alcohol Depend* 2011, Aug 20. [Epub ahead of print]

KATZ N, PANAS L, KIM M, AUDET AD, BILANSKY A, et coll. Usefulness of prescription monitoring programs for surveillance - Analysis of Schedule II opioid prescription data in Massachusetts, 1996-2006. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010, **19** : 115-123

LAFFERTY L, HUNTER TS, MARSH WA. Knowledge, attitudes and practices of pharmacists concerning prescription drug abuse. *Journal of Psychoactive Drugs* 2006, **38** : 229-232

LARANCE B, DEGENHARDT L, LINTZERIS N, BELL J, WINSTOCK A, et coll. Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: Diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend* 2011, **118** : (2-3) : 265-273

MACFADYEN L, EADIE D, MCGOWAN T. Community pharmacists' experience of over-the-counter medicine misuse in Scotland. *Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 2001, **121** : 185-192

MANCHIKANTI L. Prescription drug abuse: what is being done to address this new drug epidemic? Testimony before the Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy and Human Resources. *Pain Physician* 2006, **9** : 287-321

MANCHIKANTI L, ATLURI S, TRESCOT AM, GIORDANO J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: tools, techniques, and utility. *Pain Physician* 2008, **11** : S155-S180

MCCORMICK CG, HENNINGFIELD JE, HADDOX JD, VARUGHESE S, LINDHOLM A, et coll. Case histories in pharmaceutical risk management. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : (suppl 1) : S42-S55

MCNUTT LA, COLES FB, MCAULIFFE T, BAIRD S, MORSE DL, et coll. Impact of regulation on benzodiazepine prescribing to a low income elderly population, New York State. *Journal of clinical epidemiology* 1994, **47** : 613-625

NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE). Community-based interventions to reduce substance misuse among vulnerable and disadvantaged children and young people. NICE public health intervention guidance 4. 2007, 46p

PASSIK SD, MESSINA J, GOLSORKHI A, XIE F. Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage* 2010, Jun 24. [Epub ahead of print]

PEARSON SA, SOUMERAI S, MAH C, ZHANG F, SIMONI-WASTILA L, et coll. Racial Disparities in Access After Regulatory Surveillance of Benzodiazepines. *Arch Intern Med* 2006, **166** : 572-579

RAFFA RB, PERGOLIZZI JV, JR. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs (Abingdon Engl)* 2010, **70** : 1657-1675

RAHIMI B, TIMPKA T. Pharmacists' views on integrated electronic prescribing systems: associations between usefulness, pharmacological safety, and barriers to technology use. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011, **67** : 179-184

ROMELSJO A, ENGDAHL B, STENBACKA M, FUGELSTAD A, DAVSTAD I, et coll. Were the changes to Sweden's maintenance treatment policy 2000-06 related to changes in opiate-related mortality and morbidity? *Addiction* 2010, **105** : 1625-1632

ROSS-DEGNAN D, SIMONI-WASTILA L, BROWN JS, GAO XM, MAH C, et coll. A controlled study of the effects of state surveillance on indicators of problematic and non-problematic benzodiazepine use in a Medicaid population. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 2004, **34** : 103-123

SCHNEIDER JP, MATTHEWS M, JAMISON RN. Abuse-deterrent and tamper-resistant opioid formulations: what is their role in addressing prescription opioid abuse? *CNS Drugs* 2010, **24** : 805-810

SELLERS EM, SCHULLER R, ROMACH MK, HORBAY GL. Relative abuse potential of opioid formulations in Canada: a structured field study. *J Opioid Manag* 2006, **2** : 219-227

SIMOJOKI K, VORMA H, ALHO H. A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone). *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2008, **3** : 16

SIMONI-WASTILA L, ROSS-DEGNAN D, MAH C, GAO X, BROWN J, et coll. A retrospective data analysis of the impact of the New York triplicate prescription program on benzodiazepine use in medicaid patients with chronic psychiatric and neurologic disorders. *Clinical therapeutics* 2004, **26** : 322-336

SMITH HS. Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules for the management of chronic, moderate-to-severe pain, while reducing morphine-induced subjective effects upon tampering by crushing. *Expert Opin Pharmacother* 2011, **12** : 1111-1125

SPOTH R, TRUDEAU L, SHIN C, REDMOND C. Long-term effects of universal preventive interventions on prescription drug misuse. *Addiction* 2008, **103** : 1160-1168

STARRELS JL, BECKER WC, ALFORD DP, KAPOOR A, WILLIAMS AR, et coll. Systematic review: treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain. *Ann Intern Med* 2010, **152** : 712-720

STRANG J, HALL W, HICKMAN M, BIRD SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ* 2010, **341** : c4851

TOUCHET BK, YATES WR, COON KA. Opioid contract use is associated with physician training level and practice specialty. *Journal of opioid management* 2005, **1** : 195-200

VANHAAREN AM, LAPANE KL, HUGHES CM. Effect of triplicate prescription policy on benzodiazepine administration in nursing home residents. *Pharmacotherapy* 2001, **21** : 1159-1166

VICTORRI-VIGNEAU CF. Stratégies galéniques et de prévention du détournement des médicaments : État des lieux en France. *La Lettre du Pharmacologue* 2011, **2** :

WAGNER AK, SOUMERAI SB, ZHANG F, MAH C, SIMONI-WASTILA L, et coll. Effects of state surveillance on new post-hospitalization benzodiazepine use. *International Journal for Quality in Health Care* 2003, **15** : 423-431

WAGNER AK, ROSS-DEGNAN D, GURWITZ JH, ZHANG F, GILDEN DB, et coll. Effect of New York State regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med* 2007, **146** : 96-103

WAZAIFY M, HUGHES CA, MCELNAY JC. The implementation of a harm minimisation model for the identification and treatment of over-the-counter drug misuse and abuse in community pharmacies in Northern Ireland. *Patient Education and Counseling* 2006, **64** : 136-141

WEINTRAUB M, SINGH S, BYRNE L, MAHARAJ K, GUTTMACHER L. Consequences of the 1989 New York State triplicate benzodiazepine prescription regulations 3. *Jama* 1991, **266** : 2392-2397

WIEDEMER H, GODBOLE M, APPAVU SK. Small bowel metastases in bronchogenic carcinoma. *IMJ Illinois Medical Journal* 1981, **160** : 228-230

WINSTOCK AR, LEA T, RITTER A. The impact of community pharmacy dispensing fees on the introduction of buprenorphine - naloxone in Australia. *Drug and Alcohol Review* 2007, **26** : 411-416

WRIGHT CIV, KRAMER ED, ZALMAN MA, SMITH MY, HADDOX JD. Risk identification, risk assessment, and risk management of abusable drug formulations. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** : S68-S76

WRIGHT CIV, SCHNOLL S, BERNSTEIN D, UHL GR. Risk evaluation and mitigation strategies for drugs with abuse liability: Public interest, special interest, conflicts of interest, and the industry perspective 31. *In* : Addiction reviews 2008. Annals of the New York Academy of Sciences, Blackwell Publishing, Malden, 2008 : 284-303

ZULLICH SG, GRASELA TH, JR., FIEDLER-KELLY JB, GENGO FM. Impact of triplicate prescription program on psychotropic prescribing patterns in long-term care facilities. *Ann Pharmacother* 1992, **26** : 539-546

ZVOSEC DL, SMITH SW, HALL BJ. Three deaths associated with use of Xyrem. *Sleep Med* 2009, **10** : 490-493

ZVOSEC DL, SMITH SW, PORRATA T, STROBL AQ, DYER JE. Case series of 226 gamma-hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. *Am J Emerg Med* 2011, **29** : 319-332

Synthèse

D'après les sources institutionnelles, l'utilisation globale de médicaments psychotropes en France est estimée comme étant l'une des plus élevées en Europe. Les principaux médicaments psychotropes classiquement distingués sont les tranquillisants ou anxiolytiques, les somnifères ou hypnotiques, les neuroleptiques ou antipsychotiques, les antidépresseurs et les thymorégulateurs. D'autres médicaments qui peuvent agir sur l'activité psychique sont également considérés dans les études disponibles : les psychostimulants, les analgésiques opiacés et les médicaments de substitution aux opiacés.

Des enquêtes déclaratives comme le Baromètre santé mené tous les cinq ans en France sur un échantillon représentatif de la population générale permettent de connaître la consommation de médicaments psychotropes et de suivre les tendances de consommation en particulier des tranquillisants et somnifères appartenant en majorité à la classe des benzodiazépines (médicaments psychotropes les plus consommés). Toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes, la consommation d'au moins un médicament psychotrope en 2010 concerne moins d'un quart de la population des 18-75 ans et atteint un plateau vers l'âge de la cinquantaine. Si les médicaments consommés sont essentiellement des médicaments prescrits, les enquêtes déclaratives ne permettent pas de savoir s'ils sont utilisés aux doses et fréquences indiquées sur l'ordonnance. Par ailleurs, les travaux analysés dans cette expertise n'abordent pas l'adéquation de la prescription avec les indications définies par l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Cette question importante mérite une expertise à part entière. Dans ce rapport, le terme de mésusage en population générale est ainsi réservé à un usage non conforme à une prescription établie par un médecin ou à un usage hors prescription. Le terme de détournement sera réservé, dans la mesure du possible, au mode d'obtention détournée du médicament.

Dans les études en population générale, plusieurs sous-groupes (populations cliniques, usagers de drogues...) échappent à l'évaluation et il faut avoir recours à des études spécifiques. Chez les usagers de drogues, des études menées à partir des centres d'accueil et de soins ont conduit à caractériser différentes situations d'usage. Dans cette population, la consommation de médicaments psychotropes non prescrits (mésusage) est importante et la consommation de médicaments psychotropes prescrits s'accompagne souvent de mésusage tant du point de vue des doses absorbées, des fréquences d'utilisation que des modes d'administration. Les motivations et contextes de l'usage et du mésusage sont très variés : visées thérapeutique, récréative ou toxicomaniaque. L'approvisionnement en médicaments psychotropes peut

provenir de polyprescriptions (nomadisme médical) ou encore de voies illicites de distribution (marché de rue...). Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) prescrits aux usagers de drogues font également l'objet de mésusage sous forme de non respect des doses et d'injections (principalement la buprénorphine haut dosage, BHD) et le détournement alimente le marché illicite. Mésusages et détournements de médicaments psychotropes sont de même rencontrés en milieu carcéral. Des dispositifs mis en place en France sont susceptibles d'alerter sur l'émergence de nouveaux médicaments détournés.

La pharmacodépendance est une conséquence problématique d'une consommation chronique et de l'abus de certains médicaments psychotropes, en particulier des benzodiazépines. Des consommations couvrant plusieurs années sont fréquemment observées. Cependant, l'enjeu de santé publique en France de telles consommations ne peut pas être évalué tant que la prévalence de la dépendance en population générale n'est pas mesurée. D'après les études internationales, chez les patients suivis pour des troubles psychiatriques, la prévalence de la dépendance aux médicaments psychotropes semble plus élevée qu'en population générale et des facteurs de risque communs (biologiques ou sociaux) sont suspectés dans cette population.

Connaître les mécanismes neurobiologiques qui conduisent à une pharmacodépendance constitue un champ de recherche en plein essor. Comme pour toute substance psychoactive, les études menées dans le domaine expérimental renseignent sur les propriétés renforçantes d'un médicament psychotrope à l'origine du maintien, voire d'une augmentation de sa consommation. Ces travaux permettent de caractériser le potentiel d'abus et de dépendance de différents médicaments psychotropes et peuvent s'intégrer dans l'évaluation de ce risque avant la mise sur le marché. Des recherches fondamentales renseignent sur les cibles de ces médicaments et permettent de les comparer à celles de substances psychoactives de référence (alcool, tabac, cocaïne...). Associé à un autre produit psychoactif (licite ou illicite), un médicament psychotrope peut provoquer des effets plus prononcés. Par ailleurs, un mode de consommation inadapté (augmentation des doses ou de la fréquence des prises, injection...) peut accroître les concentrations cérébrales du produit. Comme pour toutes les addictions, des vulnérabilités individuelles s'exprimant dans des contextes d'usage particuliers entrent en jeu dans la survenue d'une pharmacodépendance.

Outre la pharmacodépendance, les complications somatiques aiguës liées au mésusage de médicaments psychotropes peuvent être à l'origine de morbidité et de mortalité. Par ailleurs, l'exploration des conséquences (à court et long terme) tant cliniques que neurobiologiques d'une exposition précoce (fœtus, enfant) aux médicaments psychotropes est un champ de recherche encore insuffisamment développé.

Afin de limiter le mésusage, l'abus des substances psychoactives médicamenteuses et la pharmacodépendance, des politiques publiques, mises en place au

plan international et national, interviennent à différentes étapes du développement du médicament et tout au long de son parcours. Les stratégies élaborées au niveau national peuvent concerner le champ éducatif, inclure des recommandations de bonne pratique clinique et des interventions auprès des professionnels de santé et/ou des patients. Pour éviter le détournement, une réglementation de la prescription et de la délivrance et une réduction de l'accessibilité à ces médicaments sont des mesures qui, pour certaines, ont fait l'objet d'évaluations dans quelques pays.

Comparée aux autres pays européens, la consommation de médicaments psychotropes en France est parmi les plus élevées

Différentes sources institutionnelles internationales ou nationales fournissent des données sur l'utilisation de médicaments psychotropes, le terme « utilisation » faisant référence aux données de vente, de remboursement, voire de production ; ces données ne permettent donc pas d'apprécier directement les niveaux réels de consommation. Les données d'utilisation de médicaments sont agrégées en quantité de substance par nombre d'habitants (le plus souvent selon la méthodologie standardisée proposée par l'Organisation mondiale de la santé, c'est-à-dire en dose définie journalière (DDJ) pour 1 000 habitants et par jour, ou DID[209]), ou en unités standards dans les rapports réalisés à partir des données de vente le plus fréquemment issues de l'*IMS-Health* (*International Marketing Services-Health*). Il existe également des données issues d'études spécifiques correspondant à des enquêtes déclaratives sur un échantillonnage de la population générale ou sur des populations ciblées, qui permettent d'estimer directement les niveaux réels de consommation par les sujets.

Parmi les données institutionnelles les plus systématiques, les rapports annuels de l'OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants) sur les stupéfiants et les substances psychotropes permettent de comparer dans le temps les niveaux d'utilisation par pays. Ces données présentées en s-DDD[210] s'appliquent au champ des stupéfiants (quel qu'en soit le statut, médicament ou non) et à celui des médicaments psychotropes (sédatifs-hypnotiques, anxiolytiques, antiépileptiques et stimulants). Elles correspondent aux informations transmises par les États et sont le plus souvent déterminées à partir de

209. La dose définie journalière (DDJ) ou DDD (*Defined Daily Dose* en anglais) correspond à la posologie journalière théorique (exprimée le plus souvent en gramme) d'une substance médicamenteuse utilisée dans son indication principale chez l'adulte. Pour les comparaisons d'utilisation internationale et au cours du temps, l'OMS recommande d'utiliser la DID (Ddd/1 000 *Inhabitants/Day*), correspondant au nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour.

210. s-DDD : Dose définie journalière à des fins statistiques. Terminologie utilisée par l'OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants) et adaptée du principe de la DDJ

la différence entre la quantité de principe actif produite et/ou importée et celle exportée. Il faut rester prudent dans l'exploitation de ces données, notamment pour la comparaison entre pays, car il s'agit de données agrégées d'utilisation et les renseignements sur la fabrication et le commerce fournis par les États peuvent être incomplets.

Malgré les limites soulignées, les données de l'OICS permettent de comparer la France à ses voisins européens pour les niveaux d'utilisation de 9 médicaments qui relèvent des conventions internationales sur les stupéfiants (1961) et sur les substances psychotropes (1971) : buprénorphine, codéine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, pethidine. Elles permettent également des comparaisons pour quelques médicaments psychotropes : benzodiazépines hypnotiques, benzodiazépines anxiolytiques, benzodiazépines antiépileptiques, psychostimulant comme le méthylphénidate, et carbamates. D'après le rapport de l'OICS publié en 2010, pour les benzodiazépines anxiolytiques, la France apparaît comme un pays au niveau d'utilisation élevé avec 57 s-DDJ/1 000 habitants/jour, en 4e position en Europe après la Belgique, le Portugal et l'Espagne. Pour les hypnotiques en général (benzodiazépines et autres), elle se situe en 2e position après la Belgique, avec 44 s-DDJ/1 000 habitants/jour. En revanche, la France est très largement en retrait pour les psychostimulants et les opiacés. Le niveau d'utilisation de méthylphénidate est 40 fois inférieur à celui du pays le plus consommateur (Islande). Concernant les MSO, le niveau d'utilisation de la buprénorphine est largement supérieur en Grande-Bretagne et en Belgique, par rapport à celui de la France. De même, l'utilisation de la méthadone est importante en Grande-Bretagne, en Irlande, dans les pays scandinaves, et surtout en Suisse où le niveau est 5 fois plus élevé qu'en France.

L'Afssaps publie depuis 1998 un rapport annuel sur l'analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, permettant d'apprécier leur évolution dans le temps et éventuellement de la comparer à d'autres pays disposant du même type de recueil de données. Entre 2002 et 2009, on constate une discrète décroissance d'utilisation de la classe des anxiolytiques (de 60 DDJ à 53 DDJ/1 000 habitants/jour) et une stabilité d'utilisation des hypnotiques (autour de 33 DDJ/1 000 habitants/jour). En 2012, un rapport de l'Afssaps sur la consommation de benzodiazépines en France confirme cette décroissance pour les benzodiazépines et apparentés.

Plusieurs études déclaratives en population générale ont été menées au cours des dernières décennies au niveau de l'Europe. L'étude EseMed (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders)* (2001 et 2003) aborde la prévalence de consommation de 4 groupes de substances (antidépresseurs, anxiolytiques-hypnotiques, antipsychotiques, régulateurs de l'humeur) dans une population de plus de 20 000 personnes adultes de 6 pays européens (France, Allemagne, Belgique, Espagne, Pays-Bas et Italie). Les prévalences sont plus élevées en France que dans les autres pays européens dont la moyenne de consommation déclarée au cours des 12 derniers mois est de

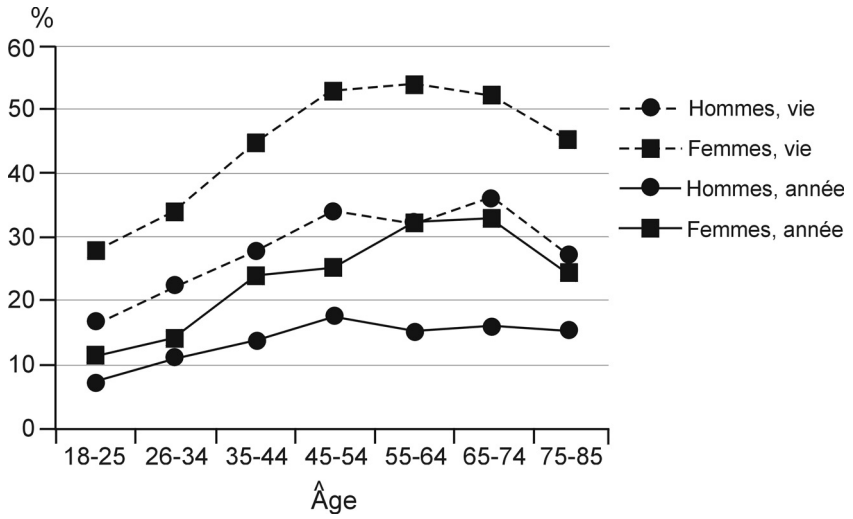
10 % pour les anxiolytiques ou hypnotiques (18 % en France) et de 3,5 % pour les antidépresseurs (6 % en France). S'il existe de nombreuses données nord-américaines sur la consommation d'analgésiques opiacés en population générale, la seule étude européenne disponible de type déclaratif sur la douleur chronique (2006) rapporte une prévalence d'utilisation des analgésiques opiacés « faibles » (tramadol, codéine, dextropropoxyphène) et « forts » (morphine, fentanyl, oxycodone...) très largement inférieure en France par rapport au Royaume-Uni, à l'Irlande ou aux pays scandinaves (Norvège-Suède) (de l'ordre de deux à trois fois inférieure).

D'autres études ciblent la consommation de médicaments dans des sous-groupes de population telles que l'enquête internationale Espad (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*) menée chez les adolescents de 16 ans dans plusieurs pays européens. La France partage avec l'Italie, la Lituanie, Monaco et la Pologne une prévalence vie entière de consommation de médicaments psychotropes (anxiolytiques-hypnotiques) sans prescription médicale supérieure à 10 % en 2007 (15 % en France) alors que la prévalence moyenne est de 6 % pour l'ensemble des pays européens. En parallèle, la prévalence moyenne de consommation médicale (avec prescription) est de 8 % pour l'ensemble des pays et d'environ 13 % en France.

Au cours de l'année 2010, environ 18 % de la population française déclarent avoir consommé au moins un médicament psychotrope

Différentes enquêtes déclaratives régulières mises en place depuis plusieurs années permettent de suivre la consommation de médicaments psychotropes en population générale : l'enquête Baromètre santé représentative de la population générale ; l'enquête Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense) menée chez les jeunes de 17 ans ; et deux enquêtes en milieu scolaire (Espad : *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* ; HBSC : *Health Behaviour in School-Aged Children*).

Selon les données de l'édition 2010 du Baromètre santé, environ 18 % de la population de 18 à 75 ans ont consommé des médicaments psychotropes au cours de l'année écoulée, et 36 % au cours de la vie. Les sujets consommateurs de médicaments psychotropes sont majoritairement des femmes : 23 % *versus* 13 % chez les hommes au cours de l'année écoulée. La prévalence de sujets consommateurs augmente régulièrement avec l'âge : jusqu'à 55-64 ans chez les femmes (prévalence supérieure à 30 %) et jusqu'à 45-54 ans chez les hommes (prévalence d'environ 18 %) au cours de l'année écoulée. Comparée à l'édition 2005 du Baromètre santé, la prévalence au cours de l'année a augmenté chez les hommes et les femmes.



Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes (%) au cours de la vie et au cours de l'année selon l'âge et le sexe (d'après Beck et coll., 2012 ; Baromètre santé 2010, Inpes)

La prévalence des consommateurs de médicaments psychotropes a été analysée par classe de médicaments : au cours de l'année, les prévalences des sujets consommant des anxiolytiques, des somnifères et des antidépresseurs sont respectivement de 10 %, 6 % et 6 %. La prévalence de consommation de thymorégulateurs au cours de l'année est de 0,7 %. Quelle que soit la classe des médicaments psychotropes, leur usage est plus élevé chez les femmes, notamment pour les antidépresseurs et anxiolytiques.

La prise de médicaments psychotropes varie peu selon les catégories socioprofessionnelles, à l'exception des cadres et des professions intellectuelles supérieures qui en consommeraient moins. Par ailleurs, la prévalence de consommation au cours des douze derniers mois ne dépend pas de la situation professionnelle travail *versus* chômage.

Chez les 55-64 ans, l'usage dans l'année des médicaments psychotropes n'est pas différent entre les actifs et les retraités (24 % dans les deux cas). Les données du Baromètre santé 2005 indiquaient, chez les 60-75 ans inactifs, une différence nette selon le statut marital, les personnes seules (veuves ou non) ayant une prévalence de consommation légèrement supérieure à 30 %.

Selon les données de l'enquête Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense) de 2008, les jeunes de 17 ans sont 18 % à avoir expérimenté[211] des tranquillisants, 15 % des somnifères, 7 % des antidépresseurs, 2 % des thymorégulateurs, 1 % des neuroleptiques et

211. Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population)

1 % un psychostimulant (méthylphénidate ou Ritaline®). Selon les premiers résultats de l'enquête Escapad de 2011, 15 % des jeunes de 17 ans ont pris au cours de leur vie des tranquillisants, 11 % des somnifères et 5,6 % des antidépresseurs ; ces prévalences apparaissent en baisse par rapport à celles de 2008. La consommation des médicaments psychotropes concerne davantage les jeunes filles : 23 % d'entre elles pour les tranquillisants (*versus* 14 % chez les garçons), 17 % pour les somnifères (*versus* 12 %) et 10 % pour les antidépresseurs (*versus* 5 %) d'après l'enquête de 2008. En revanche, la consommation de méthylphénidate est deux fois plus répandue chez les garçons. C'est dans le cadre d'une prescription médicale que les antidépresseurs, les neuroleptiques et le méthylphénidate sont principalement consommés (par 3/4 des sujets), suivis par les tranquillisants et les régulateurs de l'humeur (2/3 des sujets) et les somnifères (1/3 des sujets). Les somnifères sont les médicaments les plus consommés hors de tout contrôle médical : lors de la dernière prise, les adolescents les ont obtenus par leurs parents (37 % des cas) ou les ont pris de leur propre initiative (20 % des cas).

Selon les données de l'enquête Espad (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*) de 2007, l'expérimentation de tranquillisants ou de somnifères sans prescription médicale concerne 15 % des élèves de 16 ans en France (12 % de garçons et 18 % de filles) ; en parallèle, la prévalence de l'utilisation médicale (avec prescription médicale) est d'environ 13 %. La prise concomitante d'alcool et de médicaments psychotropes est déclarée par 6 % des élèves (4 % de garçons et 8 % de filles). Concernant la perception de l'accessibilité de médicaments psychotropes, 36 % considèrent qu'il est « assez à très facile de se les procurer » contre 23 % « impossible de se les procurer ». Très peu de changements ont été observés entre 2003 et 2007. Dans l'enquête HBSC (*Health Behaviour in School-Aged Children*) de 2006, menée également en milieu scolaire, la consommation de médicaments psychotropes « pour se droguer » est citée par 2 % des élèves de 15 ans (3 % de filles et 1 % de garçons).

D'après l'exploitation des sources de données évoquées ci-dessus (Baromètre santé, Escapad, Espad), le nombre d'expérimentateurs de médicaments psychotropes (usage médical et usage non médical) en France est estimé à 16 millions (soit environ 30 % de la population âgée de 11-75 ans). À titre de comparaison, le nombre d'expérimentateurs de tabac est environ deux fois supérieur et le nombre d'expérimentateurs de cannabis légèrement inférieur, plaçant la consommation de médicaments psychotropes en 3e position après l'alcool et le tabac. Les consommateurs occasionnels (au moins un usage dans l'année) seraient 11 millions, soit près de trois fois plus que les consommateurs occasionnels de cannabis.

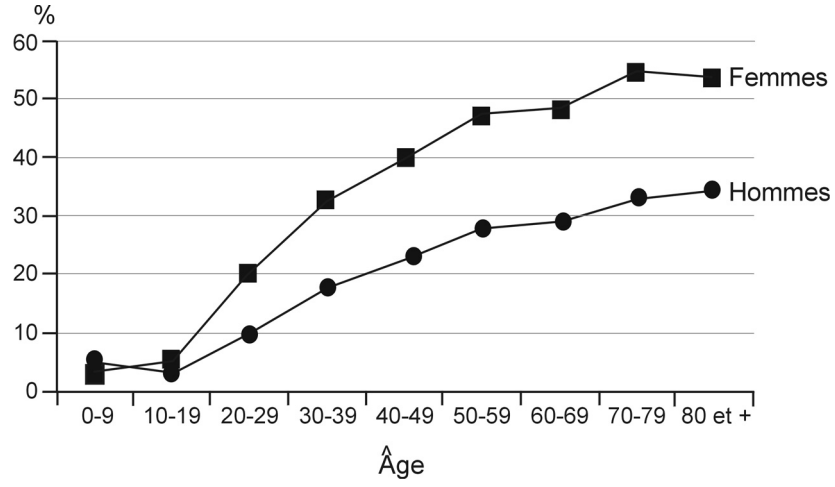
Chez les personnes âgées, les données recueillies à l'entrée (année 1988-1989) dans la cohorte Paquid (Personnes Âgées QUID) indiquaient que 39 % des personnes vivant à domicile et 66 % des personnes en institution consommaient au moins un médicament psychotrope. Alors que 90 à 95 % des sujets

sont traités par au moins un médicament, les médicaments psychotropes sont en deuxième position après les médicaments à visée cardiovasculaire. Pour 32 % des personnes vivant à domicile et 43 % des personnes en institution, il s'agit d'une benzodiazépine. La majorité des sujets n'avait fait usage que d'une seule benzodiazépine. Les principales caractéristiques associées à l'utilisation de benzodiazépines sont les antécédents de pathologie mentale et une dégradation de l'état de santé.

Près d'un quart des assurés du régime général d'Assurance maladie ont bénéficié du remboursement d'au moins un médicament psychotrope en 2000

Les bases de données de remboursement de l'Assurance maladie constituent une source d'informations sur les prescriptions de médicaments psychotropes et permettent d'estimer indirectement la consommation.

D'après l'étude de la Cnamts de 2000, près d'un quart des sujets (24,5 %) du régime général ont eu au moins une ordonnance portée au remboursement avec au moins un médicament psychotrope au cours de l'année. Le taux annuel de personnes avec remboursement de médicaments psychotropes est plus élevé chez les femmes (31 %) que chez les hommes (17 %). Ce taux augmente avec l'âge. Il atteint environ 50 % des femmes de la tranche d'âge des 50-59 ans. Chez les hommes, le taux de remboursement augmente plus lentement, pour atteindre 34,5 % chez les hommes les plus âgés.



Taux de prévalence annuelle (%) des remboursements des médicaments psychotropes (au moins une ordonnance avec au moins un médicament psychotrope) selon l'âge et le sexe (d'après Cnamts, 2000 ; Lecadet et coll., 2003)

Pour les assurés qui ont eu au moins une ordonnance remboursée avec au moins un médicament psychotrope, il s'agissait dans plus de 80 % des cas d'anxiolytiques et dans environ 40 % des cas d'antidépresseurs ou d'hypnotiques. Les femmes étaient environ deux fois plus consommatrices que les hommes quelle que soit la classe de médicaments. D'après le rapport 2012 de l'Afssaps, le taux de prévalence annuelle d'exposition à au moins une benzodiazépine est estimé à 20 % des sujets affiliés au régime général (ce qui est compatible avec le taux de prévalence annuel aux médicaments psychotropes précédemment cité en 2000).

Les assurés en affections longue durée (ALD) représentent 25 % des consommateurs de médicaments psychotropes. Alors que les affections mentales sont estimées à 2 % des ALD, ce sont les affections chroniques non psychiatriques et les troubles somatiques qui apparaissent comme « facteurs » de prescription de médicaments psychotropes.

Alors que les personnes bénéficiant de la couverture maladie universelle (CMU) représentent 6,3 % des affiliés au régime général (taux standardisé sur l'âge des consommateurs de médicaments psychotropes), elles représentent 9,5 % des personnes traitées par les médicaments psychotropes et 20,5 % des personnes traitées pour dépendance alcoolique.

Ce sont très largement les médecins généralistes qui sont prescripteurs de médicaments psychotropes. D'après l'étude de la Cnamts 2000, sur 18 régions, le suivi par un médecin généraliste est retrouvé dans 90 % des cas. Le suivi psychiatrique est identifié pour 10 % des personnes recevant un anxiolytique ou hypnotique, pour 17 % des assurés recevant un antidépresseur et pour 49 % des personnes recevant du lithium.

En 2008, près de 30 % des usagers de drogues déclarent avoir consommé des médicaments psychotropes (hors médicament de substitution aux opiacés) au cours du dernier mois

Les principaux médicaments psychotropes, hors médicaments de substitution aux opiacés (MSO), susceptibles d'être utilisés par les usagers de drogues sont d'une part des sédatifs, les benzodiazépines et apparentés et, d'autre part des opiacés (essentiellement les sulfates de morphine et, dans une moindre mesure, les dérivés codéinés).

Parmi les usagers actifs[212] rencontrés dans les Caarud (Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues) en

212. Le terme « actif » signifie que l'usager continue à prendre des substances psychoactives illicites ou à détourner des médicaments psychotropes de leurs objectifs thérapeutiques, par opposition aux patients abstinents (sous traitement de substitution ou autre traitement psychotrope non détourné, ou sevrés).

2008, 28 % déclaraient avoir consommé des benzodiazépines au cours du mois précédent, quotidiennement pour plus de la moitié d'entre eux. Quant à la population suivie en médecine générale, la prévalence d'usage au cours des 7 derniers jours était de 28 % en 2009. En revanche, les personnes qui fréquentent l'espace festif proche de la culture « techno » en consomment peu (1,3 % d'usage récent en 2004-2005).

Dans le champ des opiacés hors MSO (BHD et méthadone), les sulfates de morphine restent les plus consommés : 15 % des usagers de drogues des Caarud en 2008. La prise des autres morphiniques majeurs tels que l'oxycodone n'a pas fait l'objet de données publiées. Les médicaments codéinés accessibles sans ordonnance ont vu leur consommation chuter avec la diffusion des traitements de substitution aux opiacés à partir de la seconde moitié des années 1990. En 2006, un peu moins de 5 % des usagers des Caarud signalaient l'usage d'un dérivé codéiné au cours du mois précédent.

D'autres molécules sont utilisées dans des groupes plus restreints ; c'est le cas du méthylphénidate (Ritaline®), dont l'usage détourné pourrait se développer au cours des prochaines années, d'un antiparkinsonien – le trihexyphénidyle (Artane®) – ou, plus rarement, de neuroleptiques tels que la cyamémazine (Tercian®). Les antidépresseurs ne font pas l'objet de détournement. La kétamine (un anesthésique) occupe une place en marge des substances précédentes, dans la mesure où elle est toujours obtenue illégalement[213].

Prévalences d'usage au cours du dernier mois des substances médicamenteuses (hors MSO) les plus consommées par les usagers des Caarud, 2008 (source : ENa-Caarud 2008, OFDT)

	Usages récents (mois précédent) (%)	Part des usagers quotidiens parmi les usagers récents (%)
Benzodiazépines	28	57
Sulfates de morphine	15	39
Kétamine	7	5

Le trihexyphénidyle (Artane®) est peu consommé en France métropolitaine, essentiellement dans les régions marseillaise et dans une moindre mesure parisienne, et par des usagers extrêmement désocialisés souvent porteurs de comorbidités psychiatriques. En revanche, sa consommation constitue une préoccupation importante à l'Île de La Réunion. Le méthylphénidate (Ritaline®) connaît également une diffusion cantonnée pour le moment en région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

En 2009, parmi les usagers des Csapa (Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie), 64 % de ceux ayant consommé de la morphine

213. La majorité de la kétamine consommée en France est importée sous forme liquide ou sous forme de poudre en provenance d'Asie ou d'Europe de l'Est.

l'ont obtenue illégalement. Ils étaient 48 % pour le flunitrazépam (Rohypnol® ; hypnotique) et 34 % pour le clonazépam (Rivotril® ; anti-épileptique). Ces taux d'obtention illégale peuvent être plus élevés chez les usagers actifs des Caarud ; par exemple, 78 % des usagers consommant de la morphine l'ont obtenue totalement ou partiellement au marché parallèle en 2006.

En 2006, 39 % des usagers de benzodiazépines (hors flunitrazépam – Rohypnol® – quasiment toujours mésusé) fréquentant les Caarud et interrogés dans l'étude Prelud[214] signalaient consommer ces médicaments uniquement dans un objectif « toxicomaniaque » (défonce, gestion du manque ou de l'usage d'un autre produit), 44 % visaient un effet « thérapeutique » (se soigner ou diminuer ses consommations) et 17 % mêlaient les deux objectifs. Les motivations à l'usage des produits codéinés connaissaient les mêmes proportions. Pour la morphine, en revanche, 84 % des consommateurs recherchaient un effet de « défonce ».

C'est dans les consommations à visée de « défonce » que se concentre majoritairement le mésusage de médicaments psychotropes. Ce dernier s'intensifie avec certaines conditions de l'usage de drogues (polyconsommation, injection, précarité...). Il s'accroît également avec la jeunesse des usagers et le genre masculin. Il est possible de repérer deux groupes d'usagers de médicaments psychotropes particulièrement mésuseurs : les usagers de drogues les plus désocialisés, le plus souvent des hommes de plus de 35 ans, dont les usages se centrent sur les médicaments psychotropes qui constituent les drogues les moins chères et qui fréquentent peu le système de soins ou de réduction des risques, et des jeunes particulièrement polyusagers âgés d'environ 25 ans, fréquemment en errance, et caractérisés par d'importantes prises de risques.

Près de 130 000 personnes ont bénéficié de traitements de substitution aux opiacés en 2007

Près de 130 000 personnes ont bénéficié de remboursements de traitements de substitution pour une dépendance aux opiacés en 2007, avec – spécificité française – une nette prédominance de la BHD représentant près de 80 % de l'ensemble, devant la méthadone[215]. Différentes sources de données permettent d'estimer le niveau d'usage de MSO en France. Les données de l'Assurance maladie permettent d'appréhender le niveau d'usage des MSO prescrits en ville ou en structures de soins et délivrés en officine de ville parmi

214. Étude multisite se déroulant dans certains Caarud répartis sur 9 villes françaises. Usagers interrogés par des intervenants ou des enquêteurs expérimentés par rapport à leurs usages de drogues (N=1 017).

215. Deux médicaments de substitution aux opiacés sont autorisés en France : la méthadone, mise sur le marché en 1995, et la BHD disponible dès l'année suivante. Les sulfates de morphine (Moscontin®, Skénan®) sont exceptionnellement prescrits sous certaines conditions.

les bénéficiaires affiliés au régime général de l'Assurance maladie. Des enquêtes reproductibles menées auprès des populations usagères de drogues vues au travers de centres de soins (enquête Oppidum : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse ; CEIP, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance), en médecine de ville (enquête Opema : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire ; CEIP), ou au travers de structures dites à « bas seuil d'exigence »[216] (enquêtes ENa-Caarud et Prelud) permettent de compléter ces données.

Les différents types d'enquêtes ont pour point commun d'appréhender les niveaux d'usage de MSO ainsi que les modalités de traitement des populations concernées. Les niveaux d'utilisation des MSO sont le plus souvent évalués par le biais des doses quotidiennes moyennes[217] (DQM) reçues, alors que les types de traitement peuvent être approchés, suivant les cas, par la régularité des prescriptions ou par leur finalité (obtention dans le cadre d'un protocole thérapeutique de substitution ou non).

Ces enquêtes offrent également la possibilité de définir l'intentionnalité de recours aux MSO selon que les individus en font un usage thérapeutique (en protocole médical ou en « auto-substitution »[218]) ou non (à visée « toxicomaniaque » ou de « défonce »). L'analyse des données de remboursement de l'Assurance maladie permet quant à elle de différencier les types de traitements (« continu » ou « non régulier ») selon la durée effective de traitement sur l'année et les intervalles entre deux délivrances. Les mésusages éventuels des MSO, en particulier ceux relatifs à la BHD, peuvent par ailleurs être appréhendés de manière quantitative (part des individus bénéficiant d'une dose quotidienne moyenne supérieure à 32 mg/jour de BHD) mais aussi de manière qualitative via l'étude de l'intentionnalité de la consommation, de la voie d'administration (orale, intraveineuse, sniffée ou inhalée) et aussi du mode d'acquisition (prescription, polyprescription et/ou marché parallèle).

D'après les données recueillies auprès d'un échantillon représentatif de sujets ayant obtenu un remboursement de MSO en 2007 (enquête Cnamts/OFDT), les deux tiers des individus – ceci quel que soit le MSO dont ils ont bénéficié au cours de l'année – sont considérés comme étant en traitement régulier et donc inclus *a priori* dans un processus thérapeutique. En 2007, 1,6 % des sujets ont reçu une DQM supérieure à 32 mg/jour de BDH alors qu'ils étaient 6 % en

---

216. Les dispositifs dits à « bas seuil d'exigence » proposent de partir de la demande de l'usager de drogues et de s'y adapter. Ils proposent ainsi un accueil ouvert sans exigence explicitement formulée auprès des usagers de drogues.

217. La dose quotidienne moyenne se calcule le plus souvent au travers des études en additionnant toutes les quantités prescrites par produit (BHD ou méthadone) de la première à l'avant dernière délivrance de l'année en les divisant par la durée de traitement (de la première à la dernière date de délivrance).

218. L'« auto-substitution » correspond à un usage thérapeutique hors protocole médical en vue également d'arrêter ou de diminuer toute consommation opiacée.

2002, signifiant une réduction du mésusage. Le nomadisme médical et officinal[219], autre indicateur de détournement, diminue également. Cette baisse du détournement de BHD – toujours préférentiellement localisé en Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Alsace – est sous-tendue par l'instauration dès 2004 d'un plan de contrôle de l'Assurance maladie sur les consommations de MSO suspectes de mésusage.

Les études pharmaco-épidémiologiques nationales (Oppidum et Opema), menées annuellement auprès de patients recevant un MSO, respectivement dans des structures de soins et au sein de cabinets de médecine générale, montrent en 2008 que la grande majorité des sujets sont dans une démarche de soin (respectivement 92 et 99 %) avec très peu de mésusages (voie d'administration orale de la BHD dans respectivement 94 et 97 % des cas et acquisition du médicament par prescription dans la très grande majorité). À l'inverse, les sujets qui ne sont pas dans une démarche de soin (respectivement 8 et 1 %) ont recours majoritairement à des voies d'administration autres que la voie orale et à un approvisionnement illégal.

En revanche, les études menées auprès des sujets fréquentant les structures à « bas seuil d'exigence » – enquête Prelud en 2006 et enquête Ena-Caarud en 2008 – retrouvent des intentionnalités d'usage beaucoup moins marquées vers le soin (seule la moitié des sujets interrogés dans l'enquête Prelud disent recourir à la BHD uniquement à cette fin), avec un usage de BHD principalement par voie intraveineuse (respectivement 58 et 56 % des sujets inclus dans ces enquêtes).

Certaines de ces études apportent également des éléments d'information sur les co-consommations de médicaments psychotropes parmi les sujets bénéficiaires de MSO, sans préjuger de leur mésusage. L'analyse de la base de données de la Cnamts en 2007 montre en particulier qu'un peu moins de la moitié des patients ont reçu également au moins une molécule de la famille des benzodiazépines (anxiolytique et/ou hypnotique) au cours de l'année[220]. Cette prévalence est plus élevée parmi les sujets bénéficiaires de la CMU quel que soit le MSO reçu (54 %) et particulièrement parmi les sujets bénéficiant d'une DQM>32 mg/jour de BHD (85 %).

En 2010, 9 % des personnes détenues ont bénéficié de médicaments de substitution aux opiacés

De nombreuses données françaises et internationales attestent des liens multiples entre l'usage de drogues illicites, la morbidité psychiatrique, le mésusage

219. Consultations successives de 5 médecins ou plus et/ou 5 pharmacies ou plus alors même que le sujet ne subit pas de contraintes organisationnelles. Ces seuils laissent présager une forte présomption de détournement, surtout s'ils coexistent.
220. Parmi une liste de molécules préétablie.

de médicaments psychotropes et l'incarcération. En prison, la présence d'usagers de drogues, de personnes présentant une pathologie psychiatrique mais aussi de trafiquants explique une part de la consommation de médicaments psychotropes. Au 1er janvier 2009, parmi les personnes détenues condamnées, 14 % étaient incarcérées au titre d'une ILS (infraction à la législation des stupéfiants) qui recouvre essentiellement des faits liés au trafic. En dix ans, le nombre de sujets incarcérés pour ce motif a augmenté de 165 %. La prévalence des personnes souffrant de pathologies psychiatriques en prison a été estimée à 70,5 % (2006). Selon les professionnels, il s'agit de la morbidité psychiatrique préexistante mais également de la souffrance psychique qui peut naître du processus judiciaire et de la détention.

Chez les sujets entrant en détention, l'enquête de la Drees (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) menée en 2003 indique qu'un tiers d'entre eux déclare une utilisation prolongée et régulière de drogues illicites dans les douze mois précédents et que 10 % sont polyusagers. Cinq pour cent des sujets déclarent une consommation de médicaments psychotropes de type « toxicomaniaque »[221] « prolongée et régulière » et près de 15 % sont en cours de traitement par médicaments psychotropes. En 2003, près de 8 % des entrants déclaraient avoir un traitement de substitution aux opiacés (8 fois sur 10, il s'agissait de BHD).

Prévalence (%) de consommations déclarées de médicaments psychotropes et de médicaments de substitution aux opiacés chez les entrants en détention en 2003 (d'après Drees, 2003)

Utilisation prolongée et régulière de drogues illicites au cours des 12 mois avant l'incarcération dont :	33
Médicaments utilisés dans un but toxicomaniaque	5
Traitement de substitution en cours par :	
Méthadone	1,5
BHD	6
Traitement en cours par médicaments psychotropes dont :	15
Neuroleptiques	5
Antidépresseurs	5
Anxiolytiques ou hypnotiques	12

Au cours de l'incarcération, la prévalence d'usage de médicaments psychotropes reste peu documentée en France, en lien avec la difficulté de s'adresser directement aux personnes détenues. Les études menées en Europe indiquent l'existence d'une consommation plus importante de médicaments psychotropes en milieu carcéral que dans la population générale. En France, une

221. Le terme toxicomaniaque n'étant pas défini, on ignore ce qu'il intègre exactement. Les prises de médicaments psychotropes en gestion du manque ou de la chute d'effets de stimulants ne sont vraisemblablement pas incluses, conduisant peut-être à une sous-évaluation des consommations de médicaments détournés.

étude réalisée en 2000, dans la prison de Lyon, estime que 37 % des hommes incarcérés sont des usagers chroniques de benzodiazépines.

La consommation de médicaments psychotropes apparaît moindre dans les établissements les moins surpeuplés. On observe davantage de consommation de médicaments psychotropes parmi les prévenus que parmi les condamnés, et davantage d'usage dans les premiers mois d'incarcération. Enfin, l'accès aux soins favoriserait également la consommation de médicaments psychotropes, l'usage mesuré englobant usage approprié et mésusage.

En 2010, 9 % de l'ensemble des personnes détenues bénéficient d'un traitement de substitution aux opiacés. Les TSO sont de plus en plus facilement poursuivis après l'entrée en prison (dans 9 cas sur 10), voire initiés à l'entrée en détention. D'après l'enquête Prevacar (Prévalence du VIH, du VHC et des TSO en milieu carcéral) mise en place en juin 2010, un tiers des traitements sont initiés pendant l'incarcération (avec une part de la méthadone en légère hausse). Cependant, d'après l'inventaire Pri2de (Programme de recherche et intervention sur la prévention des risques infectieux en milieu pénitentiaire) réalisé en juin 2010, 19 % des établissements pénitentiaires déclaraient piler ou diluer la BHD afin de limiter son détournement ; de telles pratiques compromettant l'efficacité thérapeutique de la BHD.

On dispose de très peu de données quantitatives françaises sur les usages de substances illicites et des médicaments psychotropes détournés au cours de l'incarcération. Les benzodiazépines sont le plus souvent prises par voie orale, y compris chez les usagers de drogues. Pour la BHD, les modes de consommation évoluent avec l'accroissement de l'utilisation du snif et, dans une moindre mesure, de la voie fumée, mais l'injection persiste pour certains usagers.

Des travaux sociologiques montrent qu'une partie des usagers de drogues effectuent un transfert des usages de drogues illicites vers les médicaments psychotropes à l'entrée en détention. Certains cherchent à consommer n'importe quel produit disponible pour supporter l'incarcération, alors que d'autres visent à combler le manque. Les personnes détenues non usagères de drogues utilisent les médicaments psychotropes pour s'adapter aux conditions carcérales ou fuir la réalité. En outre, des initiations à l'utilisation détournée de médicaments tels que la BHD sont documentées chez des personnes détenues non usagères de drogues ainsi que l'existence de micro-trafics.

En population générale, différentes situations de pharmacodépendance aux médicaments psychotropes peuvent être évoquées

D'abord classée par la nosographie psychiatrique dans la rubrique des toxicomanies (DSM-III, 1980)[222], la dépendance aux médicaments psychotropes est redéfinie ensuite par cette même nosographie comme « une dépendance psychologique sans dépendance physiologique » (DSM-III-R, DSM-IV). Néanmoins, en 1990, l'*American Psychiatric Association* reconnaît pour les benzodiazépines la manifestation d'une dépendance physiologique à l'arrêt du traitement. L'Association retient alors comme définition susceptible de s'appliquer à la population générale celle du « syndrome de retrait » : les sujets auxquels on retire le médicament sont, dans une très large proportion, incapables d'y renoncer et réitèrent leur consommation. L'état de malaise vécu à l'arrêt du traitement n'est pas un état de manque mais plutôt un faisceau de symptômes. Dans le prochain DSM-V, la distinction entre abus et dépendance devrait disparaître au profit d'une catégorie unique appelée « trouble lié à une substance ». De ce fait, on pourra parler de trouble lié à l'usage de psychotrope devant l'existence d'un seul critère : tolérance ou syndrome de sevrage à l'arrêt ou envie impérieuse de consommer à nouveau (*craving*) quand le médicament n'est plus disponible ou survenues répétées de dommages que ce soit dans le domaine familial, professionnel ou social.

Néanmoins, la caractérisation et la prévalence de ce phénomène restent sujettes à débats. D'abord, l'idée selon laquelle le syndrome de retrait serait d'origine purement physiologique côtoie une explication cognitive, sans que ces deux hypothèses suffisent à rendre compte de la variance du phénomène dans la population ayant arrêté de consommer les produits. Ensuite, la part des anciens consommateurs ayant souffert du syndrome varie selon les études de 15 % à 50 %, et pourrait concerner 90 % d'entre eux. Le phénomène paraît donc extrêmement variable selon les substances et connaît une intensité elle-même variable selon les consommateurs et les motifs de consommation. En dépit de ces multiples imprécisions, il semble exister des formes de dépendance singulières et diverses mais une dépendance néanmoins.

Les facteurs sociaux de l'usage, susceptibles d'expliquer la distribution de la consommation dans la population, peuvent être ramenés à quelques processus principaux. La consommation des médicaments psychotropes est un phénomène extrêmement répandu dans la population générale. La prescription des médicaments psychotropes s'intègre le plus souvent dans une médecine somatique, des troubles digestifs et cardiovasculaires en particulier, car seulement 17 % des ordonnances ne comprennent que ces médicaments. Dans 30 % des cas, la durée de la consommation est inférieure à 6 mois, soit inférieure au

222. *Diagnostic and Statistical of Mental disorders*

seuil défini pour la prescription efficace des antidépresseurs. Pour les benzodiazépines, elle atteint, à l'inverse, des durées supérieures à 2 ans dans plus de 30 % des cas, et supérieures à 5 ans dans plus de 15 % des cas, soit une chronicité sans commune mesure avec les règles de prescription.

L'analyse des prescriptions semble indiquer qu'il existe des sujets qui, bien que ne présentant probablement pas de trouble psychiatrique caractérisé, reçoivent des traitements (principalement anxiolytiques) pour répondre à des plaintes somatiques mais également sociales, auxquelles on peut associer des durées de consommation, une proximité aux médicaments et donc des degrés de dépendance aux médicaments psychotropes assez différents.

Les sciences sociales ont peu analysé les consommations chroniques et, parmi elles, moins encore les consommations problématiques. En réalité, ou bien les analyses ont d'emblée conclu à l'effet addictif des substances à partir d'une simple reprise de l'argument physiologique, ou bien elles ont cherché au contraire à mettre en avant l'autonomie du patient, allant parfois jusqu'à suggérer une maîtrise parfaite de celui-ci sur le produit. Néanmoins, une typologie des recours en fonction de leur durée peut être esquissée.

Les recours conjoncturels (inférieurs à 6 mois) concernent essentiellement la population la plus jeune (moins de 45 ans). Ce type de recours serait épisodique parce qu'il est lié le plus souvent à des effets de situation susceptibles d'évoluer dans le temps (rupture, chômage, deuil...). Dans la mesure où le recours reste temporaire, l'usage est rarement vécu dans les termes d'une situation de dépendance.

Les recours de nécessité (plus d'une décennie de traitement) correspondent aux durées de prescription les plus longues, parfois supérieures à 20 ans. Ces prescriptions concernent la population la plus âgée et viseraient l'accompagnement des maladies somatiques invalidantes, la prise en charge de la douleur, du vieillissement et de l'isolement ou bien encore le traitement massif, mais lié à de multiples causes, de l'entité transnosographique qu'est l'insomnie. L'attachement aux médicaments, en particulier aux hypnotiques, est indéniable, et le sentiment de dépendance est très largement partagé. Toutefois, le traitement s'appuie sur une définition de la santé qui n'est pas celle de la psychiatrie mais qui bénéficie d'une légitimité tout aussi réelle. Cette définition commande de traiter la douleur ou la souffrance associée à la maladie chronique ou à l'isolement. C'est pourquoi, si la dépendance est réelle, elle est rarement vécue comme un problème.

Les recours problématiques aux médicaments (au moins 5 ans d'usage) s'observent dans une population, âgée de 45 à 55 ans, qui est la plus proche du cœur de cible de la clientèle psychiatrique. Traités pour anxiété ou dépression par les généralistes, ces patients ont des difficultés à situer l'origine de leur trouble : selon eux, il est « en soi » et se manifeste par une forte autodévalorisation. Le médecin généraliste, ne reconnaissant pas ces patients dans les grands cadres diagnostiques de la psychiatrie, a tendance à tenter de les

soulager de façon symptomatique. De ce contexte, se déduit une consommation chronique et souvent compulsive du produit. Le patient vit sa consommation à la fois comme une nécessité et comme un déni de lui-même. La dépendance est patente, et vécue comme néfaste et problématique.

Ainsi, les consommations chroniques s'inscrivent souvent hors du cadre des préconisations énoncées par la psychiatrie, mais elles s'entourent néanmoins d'une légitimité sanitaire, soudée, entre autres, au traitement de la douleur et de la souffrance. Ce constat est confirmé d'une certaine manière par la difficulté que présente l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Les risques liés aux consommations chroniques sont bien réels, notamment chez la personne âgée (perte de vigilance, de mémoire, confusion, aggravation des symptômes de démence...) mais leurs bénéfices sont tout aussi patents pour les patients et les prescripteurs (accompagnement des maladies chroniques, traitement de l'insomnie, de la douleur et du mal-être en général, évitement du recours à d'autres psychotropes dont l'alcool...).

Chez les usagers de drogues, la dépendance s'accompagne le plus souvent de mésusages de médicaments psychotropes

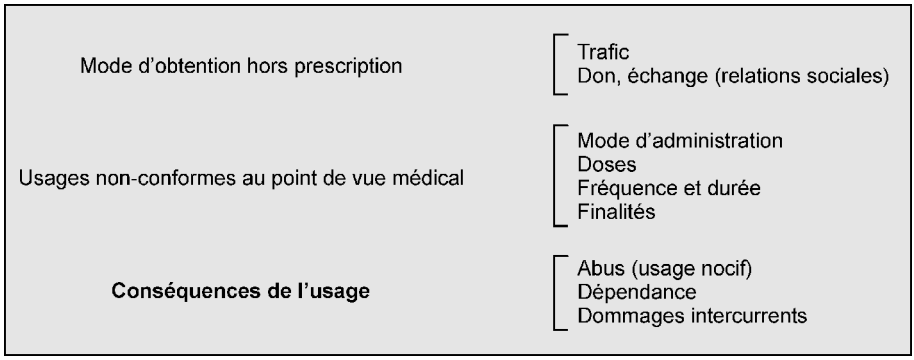
La population des usagers de drogues apparaît à haute prévalence d'usage de substances psychotropes. Il s'agit soit de personnes consommatrices de substances illicites ou détournées[223], approchées du fait de leur fréquentation de lieux institutionnels spécifiques à caractère sanitaire, social ou judiciaire, soit de personnes appréhendées dans un espace plus ou moins ciblé et homogène (espace festif, « rue »...) au travers d'enquêtes de type socio-ethnographique. Ces enquêtes ne prétendent pas représenter l'exhaustivité de la population des usagers de drogues, mais des segments de celle-ci, limitant ainsi les conclusions possibles. Il serait illusoire d'envisager cette population de façon homogène ; elle recouvre en effet des sous-groupes socioculturels et des trajectoires individuelles d'usages disparates.

Les phénomènes de mésusages et de pharmacodépendances aux médicaments psychotropes sous formes d'usage non conforme, d'usage problématique, de modification des modes d'administration ou d'obtention, d'addiction ou de toxicomanie y sont observables dans des proportions variables selon les médicaments concernés, les contextes sociodémographiques et d'usage.

En France, la notion de mésusage est souvent associée à l'usage détourné ou au détournement d'usage. En fait, le mésusage est une notion englobante qui fonctionne avec « et » et « ou » ; elle s'appréhende dans trois dimensions distinctes.

---

223. Issues du trafic ou correspondant à un mésusage.



Dimensions appréhendant la notion de « mésusage »

Les finalités d'usage d'un médicament psychotrope en dehors du champ médical sont multiples et recoupent des contextes et des moments différents dans l'histoire de la personne. De plus, les usagers sont souvent engagés dans des polyconsommations où chaque molécule peut être consommée dans un objectif particulier.

En matière de médicaments psychotropes, en dehors des traitements de substitution aux opiacés, les usages problématiques concernent essentiellement les somnifères et les tranquillisants.

Le mésusage des anesthésiques comme la kétamine ou le GHB (gamma-hydroxybutyrate) concerne des sous-groupes de populations essentiellement en contexte festif ou très marginalisés dans des usages récréationnels. Ces contextes peuvent induire parfois du trafic, des abus d'usage et des usages problématiques, mais peu de pharmacodépendances.

Les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiparkinsoniens ne font pas l'objet de phénomènes de pharmacodépendance significatifs chez les usagers de drogues. En revanche, des cas de consommation massive à visée d'ivresse sont parfois constatés.

Récemment, une augmentation des phénomènes de mésusages (ou de pharmacodépendance) de stimulants (méthylphénidate, modafinil) a été observée dans certains sous-groupes de populations.

Les usagers de drogues ont un rapport différent avec les traitements de substitution aux opiacés, selon qu'ils demandent une prise en charge médicale, visent une gestion du manque ou recherchent des effets psychotropes marqués. Les profils sociodémographiques, psychopathologiques, les trajectoires d'usage, les attentes spécifiques à l'égard des traitements, conduisent à une diversité des besoins ressentis et des attentes des usagers en matière de MSO.

Il convient de distinguer l'approvisionnement de la BHD hors prescription qui inscrit le mésusage dans une dimension collective, des autres formes

d'usages détournés (modes d'administration, doses, fréquences...) qui concernent en premier lieu une dimension personnelle de l'usage. Le trafic contribue également à détériorer la représentation d'un médicament utile, au profit d'une image de « mauvaise drogue ».

Pour des raisons qui sont à la fois pharmacologiques, psychiques et sociales, le rapport qu'un usager pharmacodépendant va développer dans le temps avec les opiacés est évolutif. L'introduction de MSO dans cette dynamique est un paramètre qui va en influencer l'évolution. Ces constats cliniques ont conduit à envisager les stratégies de prises en charge en distinguant des seuils d'exigence qui correspondent à des intentionnalités thérapeutiques différentes : le soin et la réduction des risques. Ces objectifs pluriels ont été à l'origine de pratiques médicales diverses et qui s'opposent parfois.

Si une partie des usagers recherche une prise en charge médicale, une autre est encore en quête de produits. Ainsi pour certains, y compris un sous-groupe engagé dans des usages qui ne sont pas toujours conformes, les MSO sont des ressources pour sortir de la toxicomanie, alors que pour d'autres, ils sont utiles pour mieux gérer une vie dans laquelle l'usage de drogue est une composante.

En population générale, la prévalence de la pharmacodépendance, estimée entre 1 et 2 % d'après les études américaines, reste inconnue en France

Il existe peu d'études traitant spécifiquement du mésusage et de la dépendance en France et en Europe. Davantage d'éléments peuvent être extraits des études américaines qui se sont intéressées aux sédatifs, aux stimulants et aux opiacés (en raison de l'importance de la dépendance aux antalgiques opiacés aux États-Unis).

Dans l'étude épidémiologique Nesarc (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*) portant sur 40 000 sujets représentatifs de la population américaine, la prévalence vie entière de l'usage non médical, de l'abus ou de la dépendance (critères DSM-IV) à plusieurs types de médicaments psychotropes a été décrite. Les taux de prévalence de l'usage non médical de sédatifs, tranquillisants, antalgiques opiacés et amphétamines se situent entre 3 et 5 %, ceux de l'abus ou de la dépendance entre 1 et 2 %. Les facteurs de risque identifiés pour l'abus/la dépendance étaient le sexe masculin, l'appartenance au groupe *Native Americans*, le fait d'être jeune et séparé/divorcé. Les abus/dépendances à chacun de ces médicaments étaient corrélés entre eux et avec l'usage de drogues illicites. Les troubles psychiatriques étaient également un facteur de risque ; le trouble bipolaire, le trouble panique et le trouble de personnalité antisociale étaient les plus fortement corrélés à l'abus/dépendance aux médicaments psychotropes.

Prévalence de l'usage non médical vie entière et prévalence de l'abus/dépendance vie entière aux médicaments psychotropes aux États-Unis (d'après l'étude Nesarc 2001-2002)

	Prévalence vie entière de l'usage non médical (%)	Prévalence abus/dépendance (%)
Sédatifs	4	1
Tranquillisants	3	1
Antalgiques opiacés	5	1
Amphétamines	5	2

Une étude plus précise de la même population s'est focalisée sur l'usage non médical dans l'année écoulée des antalgiques opiacés. La prévalence retrouvée était de 1,8 %. Parmi ces sujets, 53 % avaient utilisé ces traitements pendant moins d'un mois, mais 20 % réunissaient les critères d'abus ou de dépendance et 13 % avaient présenté un usage quotidien sur l'année. Les facteurs associés à la dépendance aux antalgiques non prescrits étaient l'existence de douleurs, de troubles psychiatriques, d'abus et de dépendance à l'alcool et l'usage de drogues illicites (*odds ratio* entre 1,5 et 3). Les troubles psychiatriques préexistants apparaissent comme un facteur de risque d'apparition ultérieure d'usage non médical d'antalgiques opiacés et, inversement, l'usage non médical de ces traitements est un risque de survenue ultérieure de troubles psychiatriques (*odds ratio* entre 2 et 4). Il en est de même pour la relation temporelle entre dépendance aux antalgiques opiacés résultant de l'usage non médical et troubles psychiatriques (multiplication du risque entre 5 et 10). Les auteurs en concluent que ces troubles partagent des facteurs de vulnérabilité communs.

Dans l'étude américaine NSDUH (*National Survey on Drug Use and Health*) portant sur près de 92 000 sujets (âgés de 18 ans et plus) représentatifs de la population générale, l'usage non médical de médicaments opiacés dans l'année écoulée était retrouvé avec une prévalence de 4,5 %, parmi lesquels 12,5 % des sujets présentaient les critères d'abus ou de dépendance (soit environ 0,5 % de la population générale). Le premier médicament cité par les sujets était l'hydrocodone (68 %). Les facteurs associés à l'usage non médical étaient des troubles psychiatriques : le trouble panique, la dépression majeure et les symptômes phobiques. Les autres facteurs associés identifiés étaient un moins bon état de santé, un antécédent d'abus à un autre traitement prescrit, un usage passé d'héroïne et un âge précoce d'initiation aux substances (inférieur à 13 ans).

Dans certains sous-groupes de la population générale (sujets âgés, femmes, adolescents ou étudiants), les prévalences de mésusage ou de dépendance médicamenteuse peuvent atteindre 9 %. Au Canada, dans un échantillon d'environ 3 000 personnes de plus de 65 ans interrogées à leur domicile, la

prévalence sur les 12 derniers mois de l'usage de benzodiazépines (selon prescription) était de 25 %. La prévalence de la dépendance chez ces patients était de 9 %. Les facteurs associés à la dépendance étaient le sexe féminin, les troubles cognitifs et les difficultés à trouver de l'aide pour des problèmes émotionnels ou psychologiques (*odds ratio* de 2 à 3).

Sur 3 000 adolescents de 12-17 ans représentatifs de la population générale américaine, une étude a rapporté une prévalence du mésusage de médicaments au cours de l'année de 6,7 %. Les facteurs associés à ce mésusage étaient des antécédents de conduites délictueuses, des usages d'autres substances, avoir été témoin de violence et présenter un PTSD (*Post-Traumatic Stress Disorder*) (avec des *odds ratio* autour de 2 sauf pour l'usage d'autres substances pour lequel l'*odds ratio* est de 8).

De même, des études réalisées en Australie et au Japon mettent en relation la présence de troubles affectifs de type dépression majeure et trouble bipolaire ainsi que des troubles anxieux et la survenue ultérieure d'abus et de dépendance aux drogues en général, y compris les sédatifs, psychostimulants et opiacés.

En population générale, une association entre diagnostic de mésusage de médicaments prescrits (tranquillisants, stimulants, antalgiques) et diagnostic vie entière d'abus et de dépendance à l'alcool est fréquemment retrouvée. Le sens de l'association serait bidirectionnel, soulignant la vulnérabilité des patients alcoolodépendants à développer une dépendance médicamenteuse et inversement.

En population clinique, la prévalence de la pharmacodépendance peut atteindre 50 % d'après les études internationales

Il n'existe pas d'étude en France sur la prévalence du mésusage et de la dépendance aux traitements psychotropes dans des échantillons sélectionnés de patients traités pour des troubles psychiatriques, et sur les facteurs de risque associés.

Dans des études internationales, la prévalence de l'abus ou de la dépendance (selon les critères DSM-IV) à des médicaments psychotropes a pu être évaluée à des taux atteignant 50 % dans certains troubles si l'on prend en compte l'ensemble des classes de médicaments pouvant faire l'objet d'abus. Il s'agit fréquemment de sédatifs-anxiolytiques, et moins souvent de stimulants et d'antalgiques opiacés. Certaines études montrent que la prévalence d'abus ou de dépendance aux médicaments psychotropes est statistiquement plus élevée en cas de trouble addictif associé au trouble psychiatrique (schizophrénie 63 %, trouble bipolaire 75 %, dépression majeure 66 %, autre diagnostic

48 %). De même, les patients réunissant les critères de trouble de la personnalité de type « *border-line* » (émotionnellement labile) sont plus à risque que les autres de présenter un abus de médicaments.

Parmi les patients souffrant de TDAH (trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité), les plus à risque d'usage de drogues licites et illicites sont ceux qui présentent une comorbidité avec un trouble de personnalité antisociale, un trouble bipolaire, un trouble des conduites alimentaires, des symptômes plus sévères, et un abandon de l'école. De plus, une mise en place tardive du traitement (durant l'adolescence ou l'âge adulte plutôt que dans l'enfance) apparaît également comme un facteur de risque identifié d'abus des traitements amphétaminiques prescrits dans cette indication.

Outre le mésusage d'anxiolytiques-sédatifs, psychostimulants et antalgiques opiacés, le mésusage de quelques autres classes de médicaments psychotropes a été recherché chez des patients traités pour des affections psychiatriques. C'est notamment le cas des atropiniques, habituellement prescrits pour leur effet correcteur des symptômes neurologiques extrapyramidaux (akinésie, rigidité, tremblements) qui sont un effet secondaire bien connu des traitements neuroleptiques. Ils font l'objet d'un abus du fait de leurs propriétés hallucinogènes quand ils sont pris à forte dose. Cet abus peut être observé chez des sujets toxicomanes qui n'ont pas d'indication médicale à recevoir ce traitement.

Chez les patients suivis en soins généraux, l'association entre abus de médicaments psychotropes et troubles ou symptômes psychiatriques est constamment retrouvée. Là encore, l'association entre abus de médicaments psychotropes et sévérité des troubles est la règle. Les mésusages et la dépendance sont le plus souvent identifiés pour les anxiolytiques, les opiacés et les stimulants.

Une étude française a concerné des patients suivis en médecine générale et recevant des prescriptions de benzodiazépines en continu depuis plus de 6 mois et parmi lesquels 80 % présentaient des affections psychiatriques (troubles dépressifs, troubles anxieux) avec des niveaux de handicap importants (retentissement sur la vie sociale et le fonctionnement général noté 5 sur une échelle de 7). La dépendance aux benzodiazépines concernait 50 % des patients.

Quelques études (américaines ou européennes) indiquent que les patients recevant des opiacés pour des douleurs chroniques et chez lesquels on dépiste une tendance à l'abus du traitement, présentaient en majorité une comorbidité psychiatrique.

Les patients toxicomanes[224] présentent fréquemment un mésusage ou une dépendance aux traitements psychotropes prescrits. Selon les études, le taux

224. La terminologie de « toxicomane » est aujourd'hui remplacée par celle d'« usager problématique de drogues ». La définition opérationnelle retenue par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) pour « usager problématique de drogues » (UPD ; en anglais, PDU pour *Problematic Drug User*) est la suivante : usager de drogues par voie intraveineuse ou usager régulier d'opiacés, cocaïne ou amphétamines durant l'année passée pour le groupe d'âges de 15-64 ans.

de prévalence varie de 30 à 50 %. Dans cette population à haut risque, l'association avec la sévérité soit de la toxicomanie, soit des troubles psychiatriques est constamment retrouvée. Le sens de l'association peut être bidirectionnel : les troubles psychiatriques favorisant la dépendance aux traitements psychotropes ou la prise chronique de ces médicaments étant à l'origine d'une apparition ou d'une aggravation de ces symptômes. Un grand nombre d'études européennes et américaines s'est intéressé plus particulièrement à la dépendance aux benzodiazépines dans la population de toxicomanes. Dans plusieurs études, cette dépendance a été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic dans le suivi des traitements de substitution aux opiacés. En effet, à fortes doses, les benzodiazépines entraînent des effets appétitifs chez les patients traités par méthadone ou BHD. Dans une étude écossaise portant sur des femmes toxicomanes, la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines était de 50 %. Les facteurs associés étaient la polytoxicomanie, des antécédents d'usage de drogue par voie intraveineuse, de comportements autoagressifs et de tentatives de suicide et la présence de symptômes psychiatriques. Dans une autre étude, 25 % des patients toxicomanes recevant un traitement par benzodiazépines présentaient un diagnostic vie entière de dépendance à ce traitement et 22 % présentaient une dépendance actuelle associée aux critères de trouble anxieux ou dépressif vie entière (*odds ratio* compris entre 2 et 4).

Les études mettant en évidence chez des sujets toxicomanes une association entre troubles psychiatriques et abus de médicaments psychotropes autres que les benzodiazépines sont moins fréquentes. Dans le groupe de patients toxicomanes (présentant un abus ou une dépendance aux opiacés) issus de l'étude Nesarc, les prévalences d'abus et de dépendance ont été mesurées pour les sédatifs et tranquillisants (abus 33 %, dépendance 10 %), ainsi que pour les amphétamines (abus 33 %, dépendance 15 %).

Contrairement aux patients toxicomanes, les patients suivis pour une dépendance à l'alcool ont fait l'objet de très peu d'études en matière d'abus et de dépendance à des traitements psychotropes. Pourtant, ils présentent de nombreux facteurs de risque (notamment biologiques) : une tolérance croisée entre alcool et benzodiazépines, une comorbidité fréquente de troubles addictifs et une fréquence élevée de troubles psychiatriques. Aucune étude sur la dépendance aux sédatifs, aux psychostimulants, aux antalgiques opiacés ou à d'autres médicaments psychotropes dans des populations cliniques de patients alcoolodépendants en France n'a été identifiée. On peut supposer que les patients dépendants aux médicaments psychotropes sont aussi ceux qui présentent les symptômes les plus sévères au plan alcoolodépendance et psychiatrique.

Les modalités de traitement de la dépendance aux médicaments psychotropes se fondent sur les mêmes principes que tout traitement de la dépendance

Une fois la dépendance à un médicament psychotrope installée, son traitement devient un objectif thérapeutique en soi. Plusieurs études ont décrit des stratégies de sevrage pour des dépendances aux benzodiazépines et aux opiacés prescrits. Les principes des traitements proposés sont alors le plus souvent les mêmes que pour des dépendances aux opiacés illicites. Par analogie, ce type de stratégies de traitement de la dépendance médicamenteuse s'inspire des stratégies de décroissance progressive. En cas d'échec, les traitements de maintenance ou de substitution sont toujours proposés en derniers recours.

En revanche, ce schéma de substitution-décroissance ne s'applique pas à la dépendance aux psychostimulants. Par analogie aux études sur les traitements pharmacologiques dans la dépendance aux psychostimulants illicites (cocaïne et méthamphétamines), il n'y a pas de bénéfice démontré d'une approche substitutive utilisant des amphétamines à demi-vie longue. Il n'y a d'ailleurs pas d'études sur lesquelles se fonder pour recommander cet usage chez des patients dépendants à des traitements psychostimulants prescrits.

Les principes de prise en charge de la dépendance aux sédatifs et aux opiacés prescrits en population générale sont consensuels dans les différentes études. Ils se fondent sur quelques idées fortes :

- le changement de classe médicamenteuse quand il est possible ;
- une diminution progressive des doses en cas d'échec d'un sevrage brutal ;
- l'adjonction d'une autre classe (antidépresseur, antiépileptiques) pour traiter les manifestations dépressives ou anxieuses qui peuvent constituer des facteurs de maintien de la dépendance ;
- le traitement de maintenance (ou de substitution) en cas d'échec des stratégies de sevrage progressif ;
- l'adjonction d'un traitement psychothérapique ou d'accompagnement psychosocial est la règle, notamment dans les cas de rechute.

Même si elles sont peu nombreuses dans des populations spécifiques, les études existantes chez les patients toxicomanes proposent les mêmes principes généraux de réduction des benzodiazépines. Le pronostic de ces stratégies de sevrage est toutefois défavorable dans cette population, avec des taux de succès très limités. Ainsi, il a été rapporté dans une étude réalisée en Angleterre, plus de 75 % d'abandon dans des programmes de réduction de dose de 10 % par mois de diazépam chez des polytoxicomanes. Le pronostic n'est pas meilleur dans les populations de patients dépendants aux benzodiazépines non toxicomanes. Bien que les résultats de ces stratégies de sevrage soient décevants, il est à noter que ce sont celles recommandées par les autorités de santé dans la prise en charge des dépendances aux benzodiazépines. Les

stratégies de substitution au long cours restent une alternative de dernier recours, par défaut.

Mésusages et pharmacodépendance semblent associés à un risque plus élevé de suicide, même si peu d'études ont caractérisé ce lien

Les études s'intéressant à la relation entre mésusage de médicaments psychotropes et suicide sont peu nombreuses. La plupart traite des substances psychoactives dans leur ensemble, sans distinguer les médicaments des substances illicites. De plus, rares sont les études qui permettent de différencier usage, mésusage, abus, dépendance et intoxication volontaire dans un but suicidaire. Il existe quelques données concernant le risque de mésusage de médicaments psychotropes chez les sujets qui présentent des conduites suicidaires ou le risque de conduites suicidaires chez les usagers de médicaments psychotropes.

Parmi les études menées chez les usagers de médicaments psychotropes, deux études, l'une suédoise, l'autre allemande, montrent que la dépendance (ou le mésusage) aux médicaments psychotropes multiplie par un facteur supérieur à deux le risque de mort par suicide. Ce risque est encore plus élevé pour ceux qui présentent un trouble lié à l'usage d'alcool et il est multiplié par 10 pour les sujets qui font également usage de substances illicites. Cette surmortalité est plus prononcée dans les cas de dépendance que d'abus. En population clinique psychiatrique, les sujets dépendants aux médicaments psychotropes présentent un risque accru de mortalité et de suicide, avec la perte de près de neuf ans de vie. Plusieurs études ont montré, chez des patients traités pour un trouble lié à l'usage de substances psychoactives, que l'utilisation de médicaments sédatifs ou de benzodiazépines est associée à un plus grand risque de tentative de suicide. Dans l'étude française « Subazur » (2008) qui a inclus des patients traités par buprénorphine haut dosage, une plus grande fréquence d'idéations ou de conduites suicidaires était observée chez les patients utilisant cette molécule par voie intraveineuse (mésusage). De telles données viennent corroborer le lien entre mésusage de médicaments et suicide. Bien qu'il existe très peu d'études évaluant le risque de conduites suicidaires dans le mésusage de médicaments psychotropes, celles disponibles identifient cependant une augmentation importante de ce risque.

La plupart des études menées chez les victimes de suicide sont anglo-saxonnes. Aucune n'a eu un accès direct au mode d'usage des médicaments psychotropes impliqués dans les décès. Les données qui s'appuient sur les études dont la méthodologie permettait d'estimer la prévalence des abus et dépendances aux médicaments psychotropes chez les patients ayant fait une tentative de suicide et les victimes de suicide montrent l'existence d'une

association forte entre mésusage de médicaments psychotropes et actes suicidaires. Les études réalisées *post mortem* suggèrent une association entre mésusage de médicaments psychotropes et mortalité par surdose, mais celle-ci semble plus souvent accidentelle qu'intentionnelle.

Ainsi, il semble exister une association entre mésusage de médicaments psychotropes et conduites suicidaires. Peu d'études ont été consacrées à ce sujet et leur méthodologie variable ne permet pas de caractériser cette association. Les différentes substances sont souvent confondues en un unique groupe et l'usage est rarement distingué du mésusage, lui-même exceptionnellement défini.

Mésusages et pharmacodépendance sont associés à des complications somatiques

À l'exception des décès, il n'existe pas de données de prévalence ou d'incidence concernant les complications somatiques liées à l'usage, au mésusage et à la pharmacodépendance aux médicaments psychotropes, ce qui limite les possibilités d'évaluation de leur gravité en termes de santé publique. Les services d'urgences et les services de réanimation sont, parmi d'autres, des acteurs clés dans l'évaluation épidémiologique des complications liées aux médicaments, mais une telle veille sanitaire ne fait pas partie actuellement de leurs missions en France.

Le mésusage des médicaments psychotropes expose à des dangers liés aux voies et modes d'administration, aux complications non spécifiques, communes aux situations de surdose par ces substances et à des complications spécifiques liées à certaines molécules par une toxicité d'organe surajoutée à l'effet psychotrope en surdose. Cette toxicité d'organe peut être le fait du principe actif psychotrope ou d'autres principes actifs normalement associés dans les spécialités délivrées.

Le consommateur est exposé à tous les effets adverses sur les différents organes, induits par ces substances aux doses pharmacologiques recommandées ou en situation de mésusage. Des interactions pharmacologiques potentiellement délétères et graves peuvent apparaître sur le plan clinique. L'existence de telles interactions devrait être recherchée lorsque le mésusage est établi, et portée à la connaissance des consommateurs lorsqu'elles sont reconnues.

Selon une étude s'appuyant sur les bases de données des services de réanimation en Île-de-France, couvrant une période de 12 ans, le nombre annuel d'admissions pour intoxications médicamenteuses a connu une baisse légère mais significative passant d'environ 1 300 en 1997 à 1 200 en 2008. Les classes pharmacologiques les plus concernées (parmi les médicaments T46 à T50 selon la CIM-10) sont les antiépileptiques, les sédatifs, les hypnotiques,

les antiparkinsoniens, les psychotropes non classés et les médicaments agissant sur le système cardiovasculaire. Cette légère diminution ne concerne pas une classe particulière.

Au cours des douze années d'observation, parmi les admissions pour intoxications médicamenteuses, la proportion d'hommes est restée stable, autour de 40 %, avec un âge moyen qui est passé de 41±16 à 47±17 ans. La proportion de patients de moins de 25 ans est passée de 14 à 10 % tandis que le pourcentage des intoxications médicamenteuses chez les personnes âgées de 80 ans et plus est passé de 2,5 à 5 %. La gravité de l'état des patients intoxiqués par des médicaments et admis en réanimation a augmenté de façon significative tout comme la durée de séjour en réanimation (sans modification de la durée du séjour hospitalier). La mortalité en réanimation et la mortalité hospitalière ont plus que doublé sur cette période de 12 ans, passant respectivement de 2 à 6 % et de 3 à 7 %.

Le mésusage de médicaments psychotropes expose également à des dangers liés à une toxicité cumulative.

Que ce soit en toxicité aiguë ou en toxicité cumulative, il existe des facteurs individuels de variabilité de réponse et de vulnérabilité, d'origine génétique et environnementale. Mal connus, ces facteurs sont des éléments confondants dans l'établissement de relations dose-durée d'exposition pour la survenue des complications somatiques liées au mésusage des médicaments psychotropes.

L'analyse toxicologique est une aide indispensable à la précision des causes et mécanismes de toxicité d'organe et de décès. Elle est couramment pratiquée et de façon performante dans le domaine médico-légal ; en toxicologie clinique, elle reste encore balbutiante avec des résultats ne permettant que très rarement de conclure avec certitude. Il faut souligner l'intérêt de l'analyse toxicologique dans la prise en charge en réanimation des intoxications graves par médicaments psychotropes et substances illicites chez l'adulte.

Les conséquences cliniques à long terme d'une exposition précoce aux médicaments psychotropes sont peu étudiées

La prévalence de l'exposition précoce aux médicaments psychotropes est peu étudiée en France, notamment au cours de la grossesse. Dans l'étude française Efemeris (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques) sur les médicaments délivrés pendant la grossesse, 6 % des femmes enceintes en Haute-Garonne avaient reçu des médicaments psychotropes entre juillet 2004 et juin 2005, dont 3 % des benzodiazépines et 1 % d'autres anxiolytiques. Les produits les plus prescrits étaient à demi-vie longue (bromazépam, diazépam, prazépam), avec un risque associé accru d'hypotonie et

de syndrome de sevrage néonatal. Globalement, le taux d'exposition fœtale aux médicaments psychotropes était supérieur à celui rapporté dans d'autres pays européens (Finlande, Italie, Allemagne, Royaume-Uni, Norvège).

Peu d'études de cohorte ont été menées sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes. Un syndrome de sevrage néonatal est rapporté après une exposition pendant la grossesse aux opiacés, aux benzodiazépines et aux barbituriques dans les jours qui suivent la naissance, avec des symptômes neurologiques, végétatifs et digestifs. Ce syndrome perturbe la relation mère-enfant. Dans une étude prospective aux États-Unis menée dans deux centres de soins prénatals depuis 1996, l'usage de benzodiazépines était associé à un risque accru de naissance prématurée, un petit poids à la naissance, un score d'Apgar inférieur à sept, une détresse respiratoire chez le nouveau-né et la nécessité de pratiquer des actes de réanimation néonatale. L'exposition fœtale aux amphétamines semble entraîner certaines complications périnatales telles qu'un faible poids de naissance ou la prématurité. Elle n'augmenterait pas le risque de malformation. Comparée à l'usage d'héroïne qui entraîne une diminution du poids de naissance et un risque de prématurité, la prise de traitement de substitution aux opiacés se montre moins délétère, ces traitements diminuant le retard de croissance intra-utérin et le risque de prématurité. Les traitements de substitution aux opiacés ne semblent pas être à l'origine de malformations congénitales.

Au total, malgré le manque de données et leur divergence, il semble que les médicaments psychotropes puissent entraîner certaines complications néonatales comme le retard de croissance ou la prématurité. Ces études sont cependant soumises à de nombreux biais parmi lesquels le biais d'indication, c'est-à-dire que le trouble ou la pathologie à l'origine de la prescription des médicaments psychotropes peut elle-même augmenter ces risques.

Peu de données sont disponibles sur les conséquences à long terme de l'exposition fœtale aux psychotropes sur la croissance et le neurodéveloppement. Quelques études menées sur les trois premières années de l'enfant n'ont pas montré d'impact significatif de l'exposition fœtale aux benzodiazépines. L'exposition fœtale aux opiacés entraîne un retentissement sur le comportement de l'enfant. Cependant, les enfants qui ont été exposés à la méthadone *in utero* et qui présentaient un retard moteur à l'âge de quatre mois ne le conservaient dans les années suivantes que s'ils se trouvaient dans une famille « à haut risque » de carences.

Chez les enfants et les adolescents, la prescription de médicaments psychotropes reste peu fréquente en France, de l'ordre de 2 %, (0,15 % pour le méthylphénidate et 0,3 % pour les benzodiazépines). Les risques liés aux médicaments psychotropes prescrits chez des enfants sont faibles. Entre 1995 et 2001, 14 notifications d'effets indésirables potentiellement imputables au méthylphénidate ont été faites auprès de la Pharmacovigilance française. Ces

symptômes étaient le plus souvent améliorés par une adaptation thérapeutique de dose ou de forme galénique. Cependant, les enfants en âge préscolaire pourraient présenter davantage d'effets indésirables suite aux traitements, tels que la lenteur, l'apathie ou la survenue de mouvements répétitifs. Certains anxiolytiques sont commercialisés en population pédiatrique, même si leur usage est peu documenté. Leurs effets indésirables rapportés dans cette population sont une sédation, une altération des performances cognitives et des réactions paradoxales associant désinhibition et agressivité.

De nombreuses études se sont intéressées au risque de développer une dépendance ultérieure chez les enfants et les adolescents traités par des psychostimulants pour un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Dans toutes ces études, sauf une, il n'existe pas d'augmentation du risque de dépendance ultérieure aux substances psychoactives, que ce soit le tabac, l'alcool, les stimulants ou autres substances. L'âge et la durée d'exposition ne semblent pas influencer ce risque. La seule étude ayant rapporté une augmentation du risque souffrait de nombreux biais méthodologiques et, en particulier, n'avait pas pris en compte l'impact du trouble et de ses comorbidités. La plupart de ces études sont observationnelles et pourraient souffrir d'un biais d'indication. Un essai clinique a cependant comparé le méthylphénidate au placebo donné sur des périodes de 12 à 18 semaines, chez des enfants âgés de 7 à 12 ans, présentant uniquement un trouble de l'apprentissage de la lecture. À un âge moyen de 26 ans, ces sujets n'étaient pas différents en ce qui concerne l'usage ou les troubles liés à l'usage de substances psychoactives. Ainsi, les psychostimulants ne semblent pas accentuer le risque de dépendance ultérieure aux substances psychoactives lorsque les règles de prescription sont respectées.

Chez l'animal, une exposition précoce à certains médicaments pourrait engendrer des modifications neurochimiques ayant des répercussions à l'âge adulte

Parmi les études précliniques menées chez les rongeurs, on peut distinguer celles qui considèrent les effets neurobiologiques et comportementaux de traitements médicamenteux reçus au cours de la vie fœtale et jusqu'au sevrage, et celles qui étudient l'impact des traitements effectués pendant la période assimilée à l'adolescence (chez le rongeur, entre 4 et 6 semaines d'âge postnatal).

Selon les molécules psychotropes utilisées, un traitement pendant la gestation produit des effets variables chez l'animal à l'âge adulte. La métamphétamine administrée pendant la gestation altère le développement postnatal de la descendance et induit des effets persistants chez le rat adulte, aussi bien au niveau comportemental qu'au niveau de la neurotransmission dopaminergique (la dopamine étant un neurotransmetteur impliqué dans le circuit de la récompense). La morphine et les opiacés affectent la plasticité synaptique

hippocampique, avec altération de la mémoire spatiale, et diminuent la neurotransmission GABAergique (le GABA étant le principal neurotransmetteur inhibiteur). Quant à l'exposition à la méthadone pendant la gestation, elle induit à l'âge adulte des effets comportementaux comme l'augmentation de l'activité locomotrice et l'auto-administration de substances psychoactives (morphine).

Le diazépam (benzodiazépine de référence dans les études expérimentales) modifie l'expression de certaines sous-unités des récepteurs pour l'acide gamma-aminobutyrique GABA A des rats exposés pendant la gestation. Administré pendant la période postnatale, le midazolam (benzodiazépine) n'a d'impact ni sur l'activité locomotrice ni sur les fonctions cognitives à l'âge adulte. Il n'a pas non plus d'effet à long terme sur la maturation des épines dendritiques de l'hippocampe.

En ce qui concerne les antidépresseurs, l'administration de fluoxétine (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) pendant la phase précoce du développement altère, à l'âge adulte, les comportements émotionnels et augmente les effets renforçants de la cocaïne.

Ainsi, l'exposition précoce à certains psychotropes semble induire à l'âge adulte chez l'animal des modifications dans la régulation des comportements émotionnels et des conduites addictives, modifications sous-tendues probablement par l'altération de circuits neurochimiques. Néanmoins, ces données nécessitent d'être confortées par d'autres études.

Les investigations des effets des psychotropes administrés chez le rongeur juvénile (« adolescent ») sont plus nombreuses. Beaucoup portent sur les effets de la prise de méthylphénidate pendant la période pubertaire, évalués soit chez l'animal adulte sain, soit dans un modèle d'hyperactivité chez le rat. Dans leur grande majorité, ces études montrent que le méthylphénidate administré pendant la période juvénile ne modifie pas la sensibilité à la cocaïne chez l'animal adulte sain, mais, au contraire, augmente les effets aversifs à cette molécule et réduit les taux de son auto-administration. Cet effet n'est pas retrouvé lorsque le méthylphénidate est administré à l'âge adulte.

Dans des modèles d'hyperactivité, comme le rat spontanément hypertendu, les données montrent une amélioration de paramètres fonctionnels, comme l'attention ou la mémoire de travail sous méthylphénidate, accompagnée d'une réduction des taux tissulaires de neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine, sérotonine et noradrénaline) et d'une diminution des effets de la cocaïne sur le circuit de la récompense.

Ainsi, l'ensemble des données neurobiologiques tend à confirmer que le méthylphénidate en période juvénile n'induit pas d'action délétère notable.

L'avancée des connaissances sur les propriétés pharmacologiques des médicaments psychotropes améliore l'évaluation du risque de pharmacodépendance

Les médicaments psychotropes activent des cibles pharmacologiques et agissent sur des réseaux neuronaux qui sont les mêmes que ceux activés par des substances susceptibles d'abus telles que l'alcool, la cocaïne ou l'héroïne. En particulier, il a été montré que tous les produits qui entraînent une dépendance chez l'Homme augmentent la libération de dopamine (neurotransmetteur impliqué dans la dépendance) dans le noyau accumbens. Ce noyau fait partie d'un ensemble de structures cérébrales qui constituent le « circuit de la récompense ». Le noyau accumbens et le cortex préfrontal sont innervés par les neurones dopaminergiques issus de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Ces neurones dopaminergiques sont régulés par de nombreux autres types de neurones libérant différents neurotransmetteurs, les principaux étant l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le glutamate, la sérotonine, la noradrénaline et les peptides opioïdes.

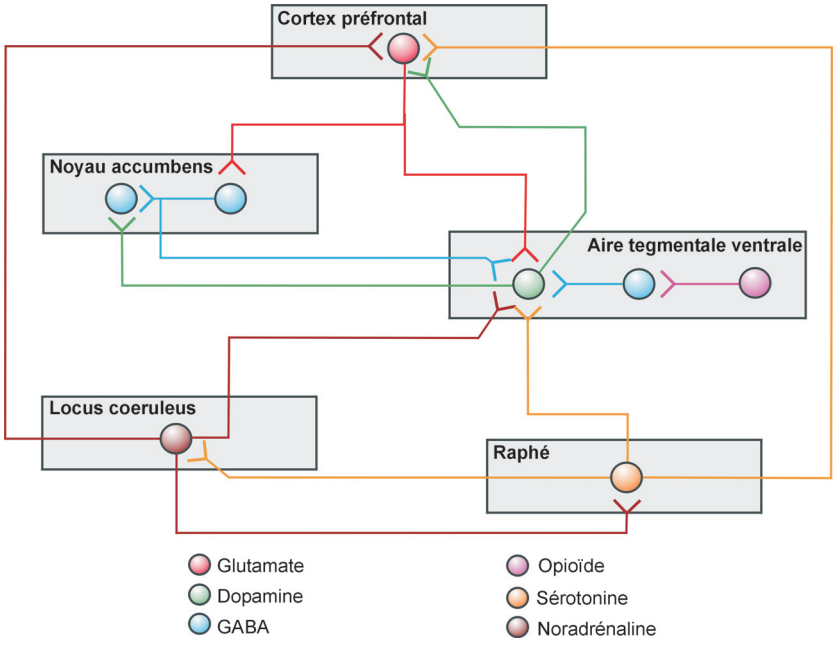


Schéma simplifié des connexions multidirectionnelles entre les principales structures cérébrales du circuit hédonique ou de la récompense

Les médicaments psychotropes capables d'agir, directement ou indirectement (comme certains anticholinergiques ou antipsychotiques atypiques), sur ces

systèmes de neurotransmetteurs peuvent entraîner une pharmacodépendance *per se*, d'autant plus si leur mésusage permet d'augmenter les concentrations plasmatiques et donc cérébrales. Alternativement, ils peuvent potentialiser les effets positifs et subjectifs d'autres produits (topiramate et métamphétamine, ou trihexyphénidyle associé à l'alcool ou à des benzodiazépines, par exemple).

L'activité des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique est inhibée par des neurones GABAergiques. Toutes les molécules agissant sur le système GABA pourront donc modifier l'activité de la voie mésolimbique (tout comme le font les drogues d'abus). C'est le cas de certaines classes de benzodiazépines ou de substances apparentées (par exemple le zolpidem), agonistes des récepteurs GABA A capables de diminuer la libération de GABA, permettant ainsi l'activation de la voie mésolimbique et donc la libération de dopamine. Les substances opioïdes étant également capables d'inhiber cette activité GABAergique, un effet additif peut être observé après co-administration d'un opiacé et d'une benzodiazépine.

L'avancée des connaissances sur les propriétés pharmacologiques des médicaments psychotropes améliore l'évaluation du risque de pharmacodépendance en cas de mésusage. Ainsi, il a été montré que le méthylphénidate (Ritaline®), un psychostimulant indiqué dans la prise en charge du TDAH, partage deux mécanismes d'action de la cocaïne : l'inhibition de la recapture de la dopamine et celle de la noradrénaline. L'administration de méthylphénidate par une voie permettant d'atteindre rapidement ces cibles (par exemple, voie intraveineuse) peut donc entraîner des effets très proches de ceux observés avec la cocaïne. De plus, ces effets pourront être potentialisés par la consommation conjointe d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (classe des antidépresseurs) en permettant de compléter l'action du méthylphénidate sur la troisième cible de la cocaïne, le système de recapture de la sérotonine. L'atomoxétine (Stattera®), un médicament non stimulant également indiqué dans le TDAH, est quant à lui sélectif du transporteur de la noradrénaline. Cette sélectivité lui confère des propriétés très différentes du méthylphénidate, avec en particulier une absence d'effets renforçants évalués dans différents modèles animaux.

D'autres classes de médicaments psychotropes, notamment les analgésiques opiacés, peuvent entraîner une pharmacodépendance. Toutefois, ils n'ont pas tous le même potentiel d'induction d'une pharmacodépendance ni le même potentiel de mésusage. Certains, comme le tramadol présent dans de nombreuses spécialités, sont de faibles agonistes des récepteurs opioïdes *mu*. D'autres, comme l'oxycodone (Oxycontin®), le rémifentanil ou la morphine sont des agonistes forts et présentent un potentiel plus élevé d'abus et de dépendance.

Enfin, il est important de prendre en considération toute exposition antérieure à des drogues licites ou illicites qui est susceptible de potentialiser le

risque de pharmacodépendance à certains médicaments psychotropes. Ainsi, l'ensemble des données indique que les antidépresseurs n'entraînent pas de pharmacodépendance dans la population générale, mais leur consommation chez des patients dépendants à d'autres produits (opiacés, alcool par exemple) peut néanmoins conduire à un mésusage et à une utilisation abusive. Cette différence peut s'expliquer par des neuroadaptations, avec notamment une sensibilisation des systèmes de neurotransmetteurs comme les systèmes sérotoninergique et noradrénergique, à l'origine d'une exacerbation des effets des antidépresseurs et/ou une potentialisation des effets des drogues lors d'une co-consommation. Les mêmes observations peuvent être faites avec certains anti-histaminiques, des mésusages pouvant être rapportés chez des personnes ayant des problèmes de dépendance à l'alcool ou à d'autres produits, mais pas en population générale.

L'avancée des connaissances sur les mécanismes neurobiologiques des dépendances aux drogues licites et illicites permet de mieux appréhender les risques de mésusage et de pharmacodépendance des médicaments psychotropes. Néanmoins, il est important de noter que cette évaluation ne peut être pertinente que si la pharmacologie des médicaments est bien connue. En effet, un certain nombre de circuits neuronaux et de cibles pharmacologiques est maintenant bien identifié comme jouant un rôle essentiel dans la mise en place des conduites addictives et leur maintien. Toutes les molécules capables d'interagir sur ces circuits et/ou avec ces cibles peuvent donc présenter des risques de mésusage et de pharmacodépendance. Les propriétés pharmacocinétiques doivent également être intégrées dans l'équation finale de l'évaluation des risques de mésusage et de pharmacodépendance.

Des facteurs de vulnérabilité individuels interviennent dans la survenue d'une pharmacodépendance

Les facteurs de vulnérabilité individuels à la survenue d'une pharmacodépendance ont très certainement en partie une origine génétique comme pour d'autres addictions.

Les facteurs génétiques peuvent intervenir à plusieurs niveaux. De façon globale, les facteurs environnementaux seraient davantage impliqués dans l'initiation de la consommation, tandis que les facteurs génétiques auraient un rôle important sur la transition entre l'usage régulier et le développement d'une addiction.

Par ailleurs, il pourrait exister des facteurs de risque familiaux qui sous-tendent les troubles liés à l'usage de substances en général et des facteurs de risque familiaux spécifiques à certaines classes de substances psychoactives.

Les études d'agrégation familiale ont montré une élévation du risque de survenue d'une dépendance chez les apparentés des sujets présentant une

dépendance à une substance psychoactive ; cette majoration du risque semble spécifique pour chaque produit. Les études d'adoption montrent une élévation du risque de mésusage de substances psychoactives chez les enfants dont les parents biologiques en souffrent. D'après les études de jumeaux, la vulnérabilité génétique pour les addictions repose en grande partie sur des facteurs communs pour le tabac, l'alcool et les autres substances, plutôt que sur des facteurs spécifiques aux différentes substances. Des études ont rapporté que la dépendance aux médicaments sédatifs dont les benzodiazépines reposait essentiellement sur des facteurs génétiques. Il est important de souligner que dans une étude de jumeaux n'incluant que des femmes, l'usage des médicaments sédatifs n'était lié qu'à des facteurs génétiques, de même que la dépendance quelle que soit la substance psychoactive étudiée (hallucinogènes, psychostimulants, opiacés, médicaments sédatifs).

Comme en attestent les études récentes, la susceptibilité génétique ne peut être appréhendée que dans une dynamique d'interactions des différents facteurs de risque et de protection.

De façon étonnante, étant donné le pouvoir addictogène élevé des benzodiazépines, peu d'études se sont intéressées aux différents gènes candidats vis-à-vis d'une sensibilité particulière à ces molécules.

Les benzodiazépines exercent leurs effets pharmacologiques via leur interaction avec un site du récepteur GABA A. Le gène codant la sous-unité GABA gamma 2 est un candidat potentiel à l'origine de différences phénotypiques dans la dépendance aux pouvoirs sédatif et hypnotique des benzodiazépines. En outre, le variant Pro385Ser de la sous-unité GABA A α6 diminue la sensibilité aux benzodiazépines, c'est-à-dire leur effet sédatif. Par ailleurs, d'autres systèmes, comme les récepteurs glutaminergiques de type AMPA, ont été associés à la sensibilité aux benzodiazépines puisque leur délétion génique modifie l'adaptation aux effets aigus et chroniques de ces benzodiazépines.

En revanche, de nombreuses études se sont penchées sur les facteurs génétiques de la pharmacodépendance aux opiacés. Il ressort de façon claire une association entre les variants du gène *Abcb1b/Mdr1* codant la glycoprotéine P 170 (transporteur des xénobiotiques) et les doses requises de méthadone pour atteindre l'efficacité thérapeutique chez les patients héroïnomanes en substitution. Le polymorphisme 1236C *versus* T serait impliqué dans la différence entre les doses thérapeutiques nécessaires « hautes » *versus* « basses » de méthadone. Ces données sont confortées par une étude préclinique mettant en évidence l'implication de ce même gène dans la sensibilité à la morphine chez la souris. D'autres cibles ont été étudiées. En particulier, le rôle du récepteur μ des opiacés dans la réponse GABAergique à la morphine a été montré chez le rongeur. Chez l'Homme, les variants des gènes codant les récepteurs μ, δ et κ semblent jouer un rôle dans l'addiction à l'héroïne mais aussi à la cocaïne.

Le rôle des récepteurs des monoamines (dopamine, sérotonine, noradrénaline) dans la pharmacodépendance aux opiacés a été également souligné, en particulier ceux du système dopaminergique. Les polymorphismes géniques du récepteur D2 mais aussi de certains éléments clés de la régulation monoaminergique (COMT, TPH1, TPH2)[225] sont clairement impliqués dans le développement des addictions aux opiacés et à la cocaïne et dans leur traitement.

Enfin, certains gènes semblent avoir une place non négligeable dans le développement de l'addiction aux opiacés. C'est le cas de gènes codant le canal potassique GIRK2, la protéine régulatrice des protéines G (RGS4) ou encore la cytokine IL-1β et le facteur neurotrophique BDNF.

En matière de dépendance aux psychostimulants, les études effectuées sur des modèles de souris transgéniques ont montré que de nombreux éléments des systèmes dopaminergique et sérotoninergique sont sollicités, que ce soient les récepteurs dopaminergiques dans leur ensemble, le transporteur dopaminergique et sérotoninergique, ou encore les récepteurs de la sérotonine 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A ou 5-HT2C.

Enfin, des études de type pangénomique ont mis en évidence dans l'addiction le rôle du gène *neurexine 3* qui intervient dans les fonctions synaptiques.

Toutefois, les données recueillies par la seule analyse génétique de la pharmacodépendance ne suffisent pas à donner une vision claire et convergente de l'intervention d'un gène donné dans cette pathologie. Récemment, les études consacrées au rôle des mécanismes épigénétiques ont mis en lumière l'importance de l'environnement dans l'expression de gènes impliqués dans les phénomènes de dépendance.

Le terme « épigénétique » définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements dans la séquence nucléotidique de l'ADN. L'expression d'un gène peut être régulée par différents facteurs dont l'état compacté ou décompacté de la chromatine, régulé par les modifications post-traductionnelles des histones liées à l'ADN. La méthylation de ces protéines au niveau de résidus lysine ou arginine induit une fermeture de la chromatine quand l'acétylation des résidus lysine entraîne une ouverture de la chromatine permettant ainsi la transcription. Par ailleurs, l'expression d'un gène peut également être contrôlée par la méthylation de l'ADN au niveau des résidus cytosine des îlots CpG essentiellement localisés dans les régions proximales des promoteurs des gènes : une faible méthylation se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène.

Des hypothèses émergentes suggèrent que ces altérations épigénétiques sont des mécanismes importants sous-tendant la dépendance et la réponse neurobiologique aux substances addictives, que ce soit l'alcool, la nicotine, la

225. COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; TPH : tryptophane hydroxylase

cocaïne, les amphétamines ou les opiacés. La dépendance à différents types de substances entraîne des adaptations liées à la plasticité neuronale dans le circuit de récompense. Ces adaptations sont médiées en partie par des modifications épigénétiques de l'expression de certains gènes. L'intervention par exemple du facteur de répression de la transcription du gène *MeCP2* (*methyl CpG-binding protein-2*, fortement impliqué dans la neuroplasticité) dans la réponse comportementale aux psychostimulants a été clairement établie. Néanmoins, la majorité de ces travaux a été réalisée chez les rongeurs et peu de données sont disponibles chez l'Homme. De plus, la plupart des études chez l'Homme ont trait à la régulation épigénétique de gènes en relation avec l'alcool et/ou la nicotine. Pour les médicaments psychotropes, on peut toutefois citer une étude chez les patients traités par méthadone, qui montre une augmentation de la méthylation de l'ADN au niveau du promoteur du gène du récepteur μ des opiacés OPRM1, pouvant conduire à la réduction de son expression. La recherche épigénétique est en plein essor et les avancées technologiques permettront dans un proche futur d'analyser les patterns de méthylation (« méthylome ») et les profils épigénétiques liés en particulier aux pathologies addictives.

Les politiques publiques s'appuient sur des dispositifs nationaux de vigilance et d'évaluation de la pharmacodépendance

Au niveau international, les substances psychotropes comme les stupéfiants figurent sur des listes annexées à des conventions établies dans le cadre des Nations Unies. L'application des traités internationaux relatifs au contrôle des stupéfiants est surveillée par l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Ses missions s'articulent autour des trois conventions internationales : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (qui classe les stupéfiants en 4 tableaux – tableaux I, II, III, IV – selon le niveau de risque pour la santé publique), la Convention de 1971 sur les substances psychotropes (classées comme les stupéfiants, en 4 tableaux) et la Convention des Nations Unies de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes.

Les conventions internationales s'appliquent au niveau des États. Au niveau de l'Europe, deux institutions interviennent à l'échelle communautaire dans le cadre des médicaments psychotropes et des stupéfiants ; il s'agit de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT)[226] chargé de collecter, analyser et diffuser des informations objectives, fiables et comparables sur le phénomène des drogues et des toxicomanies au niveau européen, et de

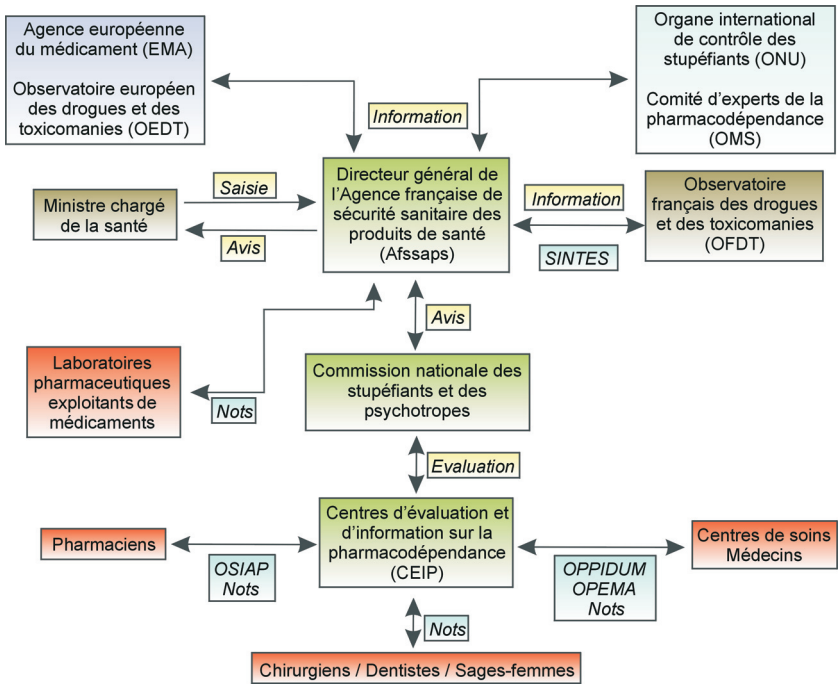
226. En anglais, l'*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA). http://www.emcdda.europa.eu/

l'Agence européenne du médicament (EMA)[227] chargée de l'évaluation des médicaments. L'OEDT a mis en place en 2008 une base de données sur le statut des médicaments psychotropes et des stupéfiants dans les 27 États membres et en Norvège (l'*European Legal Database on Drugs*, ELDD). Cette base présente les classements de chaque substance (y compris les précurseurs) et le profil de la législation par pays[228]. Par ailleurs, les principes des règles de prescription et de délivrance des médicaments (qu'il s'agisse de psychotropes ou de toute autre catégorie de médicament) sont définis dans un code communautaire relatif aux substances médicinales à usage humain.

La réglementation française actuelle applique la classification internationale des stupéfiants et des psychotropes et précise par ailleurs les substances nécessitant une surveillance particulière au niveau national. Ce classement repose sur une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance mais aussi du risque évalué en termes de santé publique auprès de la population au regard de l'intérêt thérapeutique. La transposition en droit français de la réglementation internationale des stupéfiants et des psychotropes a été effectuée par l'arrêté du 22 février 1990 modifié. Le processus national de classement d'une substance comme stupéfiant ou comme psychotrope se base sur les éléments d'appréciation élaborés par l'OMS ainsi que sur les données fournies par le système français d'évaluation de la pharmacodépendance. Ce dispositif, mis en place en 1990[229] et officialisé par décret en 1999[230], 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). Il comprend notamment un réseau national de centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), ou réseau d'addictovigilance, chargé de recueillir et d'évaluer les cas d'abus et de pharmacodépendance auprès des professionnels de santé et de réaliser des travaux d'expertise. Par rapport au système classique de pharmacovigilance, principalement fondé sur la notification spontanée des professionnels de santé et désormais des patients, cette activité d'addictovigilance se distingue par une approche originale combinant le principe de la notification spontanée avec des informations complémentaires issues de recueils spécifiques soit sur des populations ciblées, soit sur des conséquences de l'abus et de la dépendance. Par ailleurs, il est important de souligner que l'addictovigilance concerne aussi bien les médicaments que des substances illicites, produits souvent successivement ou simultanément impliqués dans les cas d'abus ou de dépendance, qui dépasse largement le champ de la pharmacovigilance classique. Ce réseau représente l'outil de travail de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP), instance scientifique qui examine les possibilités de classement des substances psychoactives et transmet son avis au Directeur Général de

227. En anglais, l'*European Medicine Agency* (EMA). http://www.ema.europa.eu/
228. http://eldd.emcdda.europa.eu/html.cfm/index5029EN.html
229. Circulaire ministérielle DPHM/03/09/01
230. Décret n°99-2 49, et décret n°2007-157 du JORF

l'Afssaps et au Ministre en charge de la santé. Ce dispositif original pourrait servir de modèle aux autres pays européens qui souhaiteraient se doter d'une politique de surveillance.



Système national d'évaluation de la pharmacodépendance et partenaires européens (d'après Afssaps)

Nots : Notification spontanée ; Opema : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire ; Oppidum : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse ; Osiap : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible ; Sintes : Système National d'Identification des Toxiques et Substances

La plupart des médicaments commercialisés en France, appartenant aux substances dites « vénéneuses », sont au moment de leur AMM (autorisation de mise sur le marché) classés sur des listes qui réglementent leur prescription et leur délivrance. Les produits pour lesquels la sécurité d'emploi est considérée comme élevée peuvent être non listés et ne pas nécessiter un support de prescription (prescription médicale facultative, PMF). Même s'ils contiennent des substances psychoactives (exemple de la codéine, classée au tableau II des stupéfiants, mais pouvant être délivrée sans ordonnance, à dose exonérée de 20 mg par unité thérapeutique), ils peuvent être directement accessibles au public en automédication. Les substances classées sur les listes I et II nécessitent une prescription médicale. Le renouvellement des médicaments de la liste I est possible sur indication écrite du médecin précisant le nombre

de renouvellements ou la durée du traitement (dans une limite de 12 mois). Le renouvellement des médicaments de la liste II est possible pendant 12 mois, sauf si le prescripteur l'interdit. La durée de prescription est en général au maximum de 3 mois pour la liste I, sauf pour les hypnotiques (durée de prescription limitée à 4 semaines) et pour les anxiolytiques (12 semaines).

Les substances classées comme stupéfiants et certains médicaments de la liste I (buprénorphine, flunitrazépam, clonazépam, clorazépate 20 mg) ont des modalités de prescription et de délivrance plus restrictives que les autres substances vénéneuses pour limiter le risque d'abus et de dépendance. Cette réglementation impose une prescription sur ordonnance sécurisée non falsifiable, avec une durée de prescription de 7 jours au maximum pour les formes injectables et de 28 jours pour les formes orales. Il existe des exceptions avec des limitations à 14 jours, notamment pour la méthadone ou le flunitrazépam. La délivrance de ces produits par le pharmacien doit se faire par fraction de 7 jours.

La mise en place de plans de gestion des risques depuis 2005, notamment dans le contexte de l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament présentant un potentiel d'abus et de dépendance, prolonge et élargit la démarche de pharmacovigilance, principalement pour les nouveaux médicaments. Mise en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques, avec une validation et un contrôle par les autorités de santé compétentes, cette démarche a permis une formalisation et une standardisation des exigences en termes d'utilisation et de surveillance d'un médicament psychotrope.

En France, les programmes de surveillance de l'abus et de la dépendance aux médicaments psychotropes sont encore à perfectionner

Aux États-Unis, de nombreux programmes ont été mis en œuvre depuis 1972 pour surveiller l'abus et la dépendance aux médicaments psychotropes. Ces programmes sont aujourd'hui utilisés de façon coordonnée dans le cadre d'une stratégie nationale de contrôle et de surveillance des drogues (*National Drug Control Strategy*), pilotée par l'ONCDP (*Office of National Drug Control Policy*)[231]. Les programmes déployés sur l'ensemble du territoire des États-Unis dépendent le plus souvent d'organismes fédéraux tels que le ministère de la justice (DEA, *Drug Enforcement Administration*), le NIDA (*National Institute on Drug Abuse*), la SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*) ou le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ou encore par des associations de professionnels comme l'ASIPP (*American Society Of Interventional Pain Physicians*). Par ailleurs, d'autres programmes (le

231. L'ONCDP est directement sous la responsabilité de la « Maison Blanche ».

plus souvent des PDMP – *Prescription Drug Monitoring Programs*) ont été mis en place dans certains États.

De méthodologies variées, ces programmes rassemblent divers types d'enquêtes ou de recueil : enquêtes transversales par enquêteurs ou questionnaires auto-administrés, suivis de cohortes, analyses de bases de données (files actives, délivrances, notifications spontanées, analyses toxicologiques...), interviews d'experts, analyses des flux Internet.

Ces programmes concernent des populations diverses : population générale, adolescents, usagers de drogues reçus en centres spécialisés, patients recevant un traitement de substitution aux opiacés, patients reçus aux urgences ou décédés en relation avec l'usage de drogues.

Les programmes ont en commun un certain nombre de caractéristiques : chaque programme est sous la responsabilité d'un promoteur/financeur bien déterminé ; un site Internet spécifique leur est consacré ; leur objectif est bien défini ; leur méthodologie est clairement exposée. Ces programmes sont la source de nombreuses publications et font l'objet de multiples travaux d'évaluation et de comparaison de leurs résultats.

L'approche est presque exclusivement quantitative. Il n'existe pas de programme fédéral selon une approche qualitative (observations anthropologiques, focus groupes...).

Cependant, l'accessibilité aux résultats est très variable : elle est souvent très facile et complète (par exemple, DAWN ou MTF) mais peut être difficile en dehors des publications scientifiques ou d'un accès payant (par exemple, Navippro) ; enfin, leur représentativité est très variable selon les programmes.

Certains de ces programmes apportent des informations concernant l'abus et la dépendance aux médicaments psychotropes. Les programmes NSDUH et MTF permettent de mesurer l'usage de psychotropes en population générale et chez les adolescents ; le programme TEDS effectue le suivi du détournement de psychotropes chez les usagers de drogues en demande de traitement auprès des centres spécialisés. Le programme DAWN renseigne sur les recours des sujets aux services d'urgence et l'analyse des causes de décès et apporte des informations sur les conséquences médicales de l'abus ou la dépendance aux psychotropes. Le département de la Justice américaine a mis en place en 2002 un PDMP pour certains médicaments classés comme stupéfiants, ce qui permet le suivi des prescriptions de médicaments et donne de ce fait des informations sur les pratiques des médecins et sur le nomadisme médical. Le NFLIS renseigne sur l'ensemble des analyses toxicologiques réalisées sur des usagers de drogues ou lors des saisies et apporte des données sur la composition des produits utilisés (substances actives, produits de coupe...) et leur disponibilité.

Principaux programmes de surveillance aux États-Unis en fonction de leur méthodologie, de leur organisme financeur et de leur ancienneté

Intitulé du programme	Organisme / Année de début	Principe
Enquêtes de consommation en population		
Enquêtes de consommation en population générale		
NSDUH *(National Survey on Drug Use & Health)*	SAMHSA / 1972	Enquête transversale annuelle randomisée sur échantillon représentatif
Nesarc *(National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions)*	NIAAA / 2001	Cohorte/questionnaires
Enquêtes de consommation chez les jeunes		
MTF *(Monitoring The Future)*	NIDA / 1975	Enquête transversale annuelle/auto-questionnaire
YRBS *(Youth Risk Behavior Surveillance)*	CDC / 1991	Cohortes
Enquêtes de consommation chez les usagers de drogues		
TEDS *(Treatment Episode Data Set)*	SAMHSA / 1987	Enquête transversale annuelle
Enregistrement des conséquences médicales de l'abus		
DAWN *(Drug Abuse Warning Network)*	SAMHSA / 1972	Enregistrements des admissions aux urgences et des décès
NPDS *(National Poison Data System Information)*	CDC / 1983	Base de données centres antipoison + notifications
AERS *(Adverse Event Reporting System)*	FDA / 2000	Base de données d'événements indésirables
Enregistrement des délivrances de psychotropes et des analyses des laboratoires		
NFLIS *(National Forensic Laboratory Information System)*	DEA / 1998	Base de données analyses toxicologiques
PDMP *(Prescription Monitoring Database)*	D. Justice / 2002	Base de données de délivrance pour certains médicaments dont les opioïdes
Programmes utilisant des sources d'information multiples		
CEWG *(Community Epidemiology Work Group)*	NIDA / 1976	Synthèse d'experts
Navippro *(National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Program)*	NIDA / 2001	Auto-questionnaires ASI + analyses Internet
Radars *(Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance)*	Denver Health / 2002	Enquêtes transversales + cohortes

NIAAA : *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* ; SAMHSA : *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* ; CDC : *Centers for Disease Control et Prevention* ; NIDA : *National Institute on Drug Abuse* ; FDA : *Food and Drug Administration* ; D. Justice : *US Department of Justice, DEA* ; ASI : *Addiction Severity Index*

Principaux programmes de surveillance en France

Enquêtes	Coordination	Population	Fréquence de l'enquête
Enquêtes en population générale			
Baromètre santé	Inpes	Adultes : 15-75 ans	5 ans
Espad (*European School Survey Project on Alcohol and other Drugs)*	OFDT (pour l'enquête en France)	15-16 ans	4 ans
Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de la journée d'appel de préparation à la défense)	OFDT	17 ans	Annuelle initialement puis tous les 3 ans
Enquêtes dans les populations d'usagers de drogues			
Oppidum (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse)	CEIP	Sujets présentant un abus ou une pharmacodépendance	Annuelle
Opema (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire)	CEIP	Patients usagers de drogues illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire (enquête auprès des médecins généralistes)	Annuelle
Recap (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge)	OFDT	Usagers des Csapa[a]	Recueil en continu (analyse annuelle)
ENa-Caarud (Enquête nationale-Caarud)	OFDT	Usagers des Caarud[b]	Tous les 2 ans
Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues)	OFDT	Population à forte prévalence d'usage de drogues	Annuelle
Enquête Coquelicot	InVS, Inserm, Anrs	Population d'usagers de drogue injectée ou sniffée	6/7 ans
Enregistrement des conséquences médicales de l'abus			
Drames (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances)	CEIP	Cas de décès liés à l'abus de substances psychoactives survenant chez les usagers de drogues	Recueil annuel prospectif
Surveillance des délivrances			
Osiap (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible)	CEIP	Ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine (recueil auprès des pharmacies d'officine)	Annuelle
Asos (Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées)	CEIP	Population traitée par antalgiques stupéfiants (enquête auprès des pharmaciens d'officine)	Annuelle

[a] Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie ; [b] Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues

La France dispose également de programmes couvrant une large part des différents champs explorés par les programmes américains.

Ces programmes apportent des informations sur la consommation en population générale ou en populations spécifiques (usagers de drogues), les conséquences médicales de l'abus, le suivi des délivrances de psychotropes et des analyses toxicologiques des laboratoires.

Les enquêtes du Baromètre santé en population générale, coordonnées par l'Inpes, fournissent des données sur le nombre de consommateurs de substances psychoactives, dont les médicaments psychotropes, selon l'âge et le sexe ainsi que les principaux types de médicaments consommés.

L'enquête française Escapad à l'occasion de la journée d'appel de préparation à la défense et l'enquête européenne Espad renseignent sur les niveaux d'usage et les évolutions en termes de produits et de modalités de consommation et d'obtention chez les adolescents.

Chez les usagers de drogues, différentes enquêtes sont menées selon un rythme annuel ou de façon continue. Il s'agit principalement des programmes Oppidum (CEIP) conduit dans les centres d'accueil spécialisés et Opema en médecine ambulatoire, spécialement conçus pour observer l'abus et la dépendance aux psychotropes ou encore les programmes ENa-Caarud et Recap menés par l'OFDT. Par ailleurs, un programme original d'observations qualitatives, l'enquête annuelle Trend (OFDT) qui n'a pas d'équivalent au niveau national aux États-Unis, complète très utilement les observations quantitatives.

La France dispose d'un programme conduit par les CEIP enregistrant les décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (Drames). En revanche, il n'y a pas d'équivalent du programme DAWN auprès des services d'urgences. Pourtant, les très nombreuses publications réalisées à partir de DAWN montrent à l'évidence l'intérêt de ce type de programme pour suivre les conséquences médicales de l'usage de stupéfiants et médicaments psychotropes.

Enfin, les délivrances de médicaments psychotropes sont analysées à partir des bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie et auprès de l'EGB (Échantillon Généraliste de Bénéficiaires), ou bien à partir des enquêtes nationales périodiques auprès des pharmaciens d'officine, via l'enquête Osiap (CEIP) recueillant les ordonnances suspectes présentées en officine, ou via l'enquête Asos (CEIP) sur les modalités de prescriptions des stupéfiants sur ordonnance sécurisée.

Même s'ils ne sont pas aussi nombreux qu'aux États-Unis, les programmes existant en France sont des sources importantes d'observations et d'informations sur la consommation, le mésusage, le détournement, l'abus et la dépendance. Cependant, il semble manquer une stratégie de coordination de l'ensemble des programmes pour en faciliter l'accès et la mise en commun des données.

Le système national de vigilance et d'évaluation permet d'étudier les sources d'approvisionnement en médicaments détournés

Les sources d'approvisionnement en médicaments détournés sont multiples. Elles peuvent être réparties en trois grandes catégories selon leur origine : le détournement de prescription et/ou de délivrance (nomadisme médical ou « *doctor shopping* », nomadisme pharmaceutique ou « *pharmacy hopping* », ordonnances falsifiées) ; les cyberpharmacies et l'approvisionnement par Internet ; enfin, la contrefaçon et la chaîne de distribution.

Selon les contextes des études (populations et médicaments ciblés), les données sur la part de ces diverses sources d'approvisionnement en médicaments psychotropes sont différentes.

Les données recueillies dans le cadre du système national d'évaluation de la pharmacodépendance, mis en place en 1990 en France, permettent d'identifier les différentes sources d'approvisionnement en médicaments psychotropes et d'obtenir une estimation indirecte de la quantité détournée. Les études réalisées auprès de personnes visitant les centres de soins (telles que l'enquête Oppidum) montrent que la principale source d'approvisionnement en médicaments détournés est le nomadisme médical (*doctor shopping*) ou polyprescription. Ce mode d'approvisionnement permet d'obtenir une quantité importante de médicaments par la multiplication de prescriptions concomitantes sur une période de temps déterminée. La polyprescription concerne aussi bien les sujets désirant de grandes quantités de médicaments pour leur propre consommation, que les sujets dont l'objectif est de les revendre au marché parallèle, ou de les échanger contre d'autres substances.

À partir des bases de données de remboursement de l'Assurance maladie, le phénomène de nomadisme médical ou polyprescription, considéré comme un indicateur indirect du détournement de médicament, montre qu'une frange marginale de sujets (2 à 5 % de l'ensemble des sujets recevant au moins une prescription) est généralement à l'origine de 80 % de la totalité du détournement par polyprescription, quel que soit le médicament (buprénorphine, méthylphénidate, flunitrazépam ou clonazépam, par exemple).

Les enquêtes Osiap et Asos (Asos ciblant uniquement les délivrances de médicaments opiacés sur ordonnances sécurisées) permettent d'évaluer, pour certains médicaments, le détournement par falsification d'ordonnance. La falsification d'ordonnance consiste soit à modifier une prescription licite faite par un médecin sur un support adéquat (modification de la posologie et/ou de la durée de la prescription, ou rajout de médicaments non prescrits), soit à présenter une ordonnance volée ou fabriquée. La proportion exacte des ordonnances falsifiées n'est pas connue (d'autant que les falsifications peuvent

être difficiles à identifier), mais représenterait une très faible part de l'ensemble des prescriptions médicales. En 2003, dans l'étude Asos, 1 % des ordonnances pour analgésiques stupéfiants étaient falsifiées.

Concernant le nomadisme pharmaceutique (*pharmacy hopping*), l'absence de base de données de délivrance établie à partir de pharmacies d'officine rend difficile l'évaluation de ce phénomène. Il concerne notamment les médicaments à prescription médicale facultative, comme les dérivés codéinés ou des hypnotiques-sédatifs de type anti-histaminiques H1, qui peuvent être obtenus plus aisément dans le cadre de l'automédication.

La diffusion et le détournement d'usage des médicaments à potentiel d'abus par le biais d'Internet sont évoqués depuis plus de 10 ans. Le projet de recherche européen PsychoNaut 2002 qui a été financé par la Commission européenne (DG Sanco) en 2002, a recensé et mis à jour une base de données sur les différentes substances psychoactives disponibles via Internet[232]. Selon ce projet, on peut distinguer quatre grands types de « cyberpharmacies » permettant l'accès à des médicaments psychotropes : des pharmacies « légitimes » qui délivrent uniquement sur prescription médicale valide authentifiée (reconnues par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis) ; des pharmacies qui délivrent à des abonnés payant une souscription mais ne disposant pas de prescription ; des pharmacies spécialisées dans les « *smart drugs* »[233] qui disposent d'une liste limitée de produits ; enfin, des pharmacies qui proposent sans prescription des substances dont l'accès est contrôlé (stupéfiants et psychotropes). Les recommandations de l'OICS de 2009 invitent les États à prendre des mesures efficaces pour prévenir la vente illégale via Internet de substances classées. En effet, le volume des ventes illicites de stupéfiants et de psychotropes aurait considérablement augmenté au cours des dernières années, « faisant de ce moyen une source importante d'approvisionnement pour les toxicomanes »[234]. Cependant, selon les études disponibles auprès des usagers de substances ou des enquêtes en population générale aux États-Unis ou en France, ce phénomène concerne très peu de sujets.

Le médicament de contrefaçon est, selon l'OMS (1992), un produit étiqueté frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou la source. Les médicaments psychotropes présentant un potentiel d'abus et de dépendance peuvent être concernés à double titre, d'une part en alimentant le trafic de substances psychoactives (comme les drogues illicites) et d'autre part, comme médicaments de qualité douteuse proposés dans des pays, des zones géographiques ou des populations défavorisées pour lesquels l'accès à ces produits est limité. L'Europe est concernée par les médicaments de contrefaçon depuis le début des années 2000. Des coopérations internationales ont été

232. Psychonaut Webmapping Project : http://www.psychonautproject.eu/project2002.php
233. Substances consommées à visée de performance
234. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS (OICS). Principes directeurs à l'intention des gouvernements pour la prévention de la vente illégale via l'Internet de substances placées sous contrôle international. 2009 : 17p

mises en place, avec des opérations coordonnées entre Interpol et l'OMS. L'opération PANGEA II en 2009 (impliquant la France) a permis des saisies importantes de médicaments contrefaits (notamment des psychotropes), plusieurs interpellations en France et l'identification de plus de 150 sites illégaux dont 20 rattachés à la France. En 2009, aucune contrefaçon n'a été identifiée dans le circuit d'approvisionnement officiel de la distribution pharmaceutique.

Le détournement des médicaments peut s'opérer tout au long de la chaîne de distribution (sites de fabrication, grossistes, centres de distribution, entrepôts, pharmacies à usage intérieur pour les établissements de soins ou communautaires). Ce phénomène est évoqué dans la littérature nord-américaine, sans donner d'informations sur son importance. En Europe et plus particulièrement en France, il n'existe pas de données publiées sur cette question. Les médicaments à usage vétérinaire peuvent également être impliqués en raison d'un détournement au niveau de la chaîne de distribution (exemple des vols de kétamine dans les cliniques vétérinaires avant le classement de la substance comme stupéfiant en France en 1997).

En France, l'enquête Oppidum apporte trois types de résultats concernant l'acquisition illégale des médicaments psychotropes. Cette enquête a permis d'identifier la part respective des différentes sources d'acquisition illégale de médicaments psychotropes. En 2008, les deux principales sources d'acquisition illégale étaient le marché de rue (78 %) et le don par les pairs (17 %), suivies par le vol (2,3 %), la falsification d'ordonnance (2,3 %) et enfin Internet (0,7 %).

Cette enquête identifie que parmi les usagers de BHD et de méthadone interrogés, la proportion d'usagers ayant obtenu le médicament par le marché de rue est respectivement de 35 % et 20 %.

L'enquête Oppidum permet également d'évaluer la part d'obtention illégale de certains médicaments psychotropes : la kétamine (100 % d'obtention illégale), le flunitrazépam (61 %), la morphine (56 %), le trihexyphénidyle (50 %) et le méthylphénidate (47 %). Il faut cependant souligner que ces médicaments sont beaucoup moins consommés que la BHD et la méthadone puisque cette enquête concerne des sujets vus en centre de soins.

Les programmes de prévention en population générale spécifiques aux médicaments psychotropes sont rares

Un premier exemple de politiques publiques est donné par les recommandations réglementaires d'évaluation pré-AMM du potentiel de dépendance d'un médicament afin d'anticiper les risques d'abus et de mésusage lors de l'utilisation du médicament en population générale. Une telle évaluation s'est mise

en place progressivement au niveau national et international[235]. Elle inclut la détermination des caractéristiques pharmacologiques et pharmaceutiques dans le but de réduire le détournement (propriétés pharmacocinétiques permettant de limiter les effets intenses et rapides, caractéristiques galéniques limitant l'utilisation d'une autre voie d'administration...). Les informations recueillies à l'étape pré-AMM conduisent à mettre en place une réglementation appropriée, par exemple en fixant des règles strictes de prescription ou de délivrance du médicament, ou encore en restreignant son accessibilité dans le milieu ambulatoire. Ces informations à l'étape pré-AMM peuvent également aboutir à des mesures d'éducation thérapeutique et de minimisation du risque. Depuis 2005, tout nouveau médicament mis sur le marché est accompagné d'un plan de gestion des risques, le plus souvent international, avec la possibilité d'une déclinaison nationale. Pour tout médicament psychoactif, l'évaluation de son potentiel d'abus et de dépendance entre de fait dans ce plan de gestion des risques et des propositions d'action de minimisation des risques d'abus ou de dépendance sont exigées pour l'obtention de l'AMM. Aux États-Unis, des programmes de surveillance et de contrôle (tels que les « *Medicament Therapy Management Systems* » ou les « *Prescription Drug Monitoring Programs* ») se sont très largement développés depuis la fin des années 1990, en réponse aux abus d'analgésiques opiacés. L'objectif de ces programmes est de surveiller les signaux éventuels d'abus et de mésusage des médicaments psychoactifs (et des médicaments non psychoactifs également) en apportant une réponse extrêmement rapide. Par ailleurs, l'impact de mesures réglementaires ou éducatives peut être évalué rapidement en raison de la pérennité du système de surveillance.

Les programmes de gestion des risques (PGR) accompagnant la mise sur le marché des nouveaux médicaments depuis 2005 se sont greffés sur les systèmes pré-existants. Ces programmes sont également demandés par les autorités de régulation à l'échelle nationale : par exemple, PGR de la buprénorphine et de la méthadone en France, oxycodone aux États-Unis. L'impact des mesures mises en place dans le cadre des programmes de gestion des risques est en cours d'évaluation. En France, l'exemple de la mise sur le marché de la méthadone gélule (forme galénique rendant le détournement de la voie d'administration difficile) accompagnée d'actions de minimisation (réglementaire pour la restriction de prescription, éducative avec le conditionnement sécurisé et les plaquettes d'information au patient) est pour l'instant un argument plutôt favorable à ce type de démarche, même si une vigilance attentive reste nécessaire.

Les programmes de limitation des prescriptions frauduleuses peuvent cibler un médicament donné (ou une classe) ou encore être généralisés à l'ensemble des

235. Les premières recommandations de la FDA pour la réalisation d'études précliniques et cliniques du potentiel d'abus pour tout médicament agissant au niveau du système nerveux central datent des années 1990 et leur version actualisée date de 2003. En Europe, l'EMA a proposé des recommandations pour l'évaluation préclinique du potentiel d'abus en 2006.

médicaments prescrits. Il existe de nombreuses déclinaisons de stratégies de protection de la prescription à travers le monde. Ces stratégies reposent sur une protection du support de prescription, allant d'un support papier sécurisé : support d'ordonnances sécurisées filigranées pour la prescription des stupéfiants depuis 1999 en France ; ordonnances à plusieurs feuillets avec l'exemple des ordonnances tripliquées dans les années 1990 dans l'État de New York pour les benzodiazépines ; support électronique de prescription, reliant directement le prescripteur à l'exécutant pour la délivrance du médicament, système généralisé en Suède ou dans quelques États nord-américains. Les résultats de ces mesures d'ordre réglementaire sont mitigés. La mise en place des ordonnances tripliquées dans l'État de New York dans les années 1990 a conduit à une diminution globale de la consommation des benzodiazépines, mais avec un transfert de prescription vers d'autres substances psychoactives comme les carbamates. Des analyses récentes évaluant l'impact à long terme de cette mesure, montrent surtout une diminution importante de l'utilisation non problématique des benzodiazépines, avec notamment l'absence de stratégie de substitution et une diminution de la prise en charge médicale des patients psychiatriques.

La limitation de l'accessibilité à certains médicaments psychoactifs, mesure réglementaire assez largement répandue, s'inscrit souvent dans les programmes de surveillance et de contrôle. Il peut s'agir d'une prohibition stricte, assortie dans toutes les expériences d'un transfert vers d'autres produits (autres médicaments moins contraints ou substances illicites), ou d'une limitation avec un accompagnement éducatif approprié. La mise en place progressive, à partir de 1992-93, d'une administration supervisée de la méthadone dans les centres de soins en Grande-Bretagne s'est accompagnée d'une diminution des décès par surdosage, sans restriction de l'accès à la méthadone. Cependant, si les mesures ne sont pas accompagnées d'interventions éducatives ou intégrées à une approche globale, des résultats variables et parfois totalement négatifs (transferts de consommation vers des substances, licites ou non, beaucoup plus dangereuses) sont observés. L'accessibilité au médicament à risque peut également être modifiée par des restrictions du remboursement par les systèmes d'assurance maladie. À la suite d'un déremboursement, on observe en général une diminution de la consommation, mais la diminution parallèle de l'abus et du mésusage de ces médicaments n'est pas toujours mesurée. L'accessibilité devient de fait plus difficile pour les sujets présentant un niveau socioéconomique plus défavorable. En Europe, plusieurs pays (Allemagne, Belgique, Danemark, Italie) ont exclu du remboursement les benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques au cours des dernières années. Très peu d'études ont évalué l'impact de ces mesures sur les populations de sujets abuseurs, et sur le transfert vers d'autres substances (en particulier illicites). Les mesures de déremboursement sont le plus souvent décidées par les organismes d'assurance maladie avec une justification autant économique que de santé publique. Toutefois, dans quelques rares exemples, une évaluation globale de l'impact du déremboursement a été effectuée : en mai 2002, l'Australie a pris la

décision de ne plus rembourser le témazépam sous forme gélule, en raison d'un usage problématique de cette forme, plus facilement injectable que la forme comprimé, et donc pourvoyeuse d'un risque infectieux et thrombotique accru chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. L'analyse des prescriptions et une enquête ciblée auprès des usagers ont montré que la diminution de la prescription de témazépam gélule a été compensée par un transfert équivalent vers la forme comprimé, sans effet apparent sur les pratiques d'injection. Ce résultat souligne la faible efficacité des mesures de restriction isolées, sans accompagnement par d'autres stratégies, par exemple de formation des professionnels de santé, et d'information et de sensibilisation des patients.

Les actions de formation et d'information auprès des professionnels ou de la population sont développées pour limiter l'abus ou le mésusage de médicaments psychotropes. De nombreuses publications rapportent principalement l'évaluation d'expériences de formation et de sensibilisation des pharmaciens d'officine en Amérique du Nord, Australie, Europe (Royaume-Uni). Ces études soulignent le rôle clé de ces professionnels pour la délivrance des médicaments d'automédication et les médicaments de substitution aux opiacés. Du côté des prescripteurs, les interventions proposant aux cliniciens des outils tels qu'un contrat de soins ou d'observance (avec ou sans contrôle objectif des consommations de produits et sanction éventuelle pour les patients) semblent présenter des effets positifs, même s'il existe peu de données dans le domaine ambulatoire, lieu majoritaire du détournement des médicaments. Comme pour les pharmaciens, la sensibilisation des prescripteurs conditionne leur adhésion et la réussite des actions proposées.

Enfin, les programmes de prévention en population générale abordant le problème spécifique de l'abus et du détournement d'usage des médicaments sont rares et toujours intégrés dans une approche générale de l'usage problématique de substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non. Des actions ciblées spécifiquement sur les médicaments psychotropes s'appuyant sur les caractéristiques propres de l'usage, du mésusage, du détournement, de l'abus et de la dépendance à ces médicaments pourraient s'avérer plus efficaces qu'une stratégie globale sur l'ensemble des substances psychoactives.

Recommandations

Dans un contexte où l'importance de la consommation de médicaments psychotropes est constatée en France, comme dans d'autres pays d'Europe, certains de ces médicaments, à l'instar d'autres substances psychoactives (alcool, tabac, cocaïne...), sont susceptibles d'engendrer chez les consommateurs abus, usage nocif, voire dépendance. La consommation, principalement renseignée par les enquêtes nationales déclaratives, est le résultat d'usages prescrits et non prescrits. Les risques de mésusage, d'abus et de pharmacodépendance inhérents à la prescription ne doivent cependant pas faire oublier les bénéfices de la prescription de médicaments psychotropes, y compris dans les groupes de patients les plus à même de développer une dépendance. Ainsi, les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés ont démontré leur efficacité à réduire la mortalité des sujets dépendants à l'héroïne ainsi que les séroconversions VIH et hépatite C. De même, certaines benzodiazépines ont des indications dans la prévention et le traitement de l'épilepsie, notamment les crises liées au sevrage chez les sujets dépendants de l'alcool ou des sédatifs, ou dans le traitement des troubles anxieux sévères. Par ailleurs, pour une large part de prescriptions, il s'agit d'apporter un soutien médical au traitement de l'insomnie, de la souffrance liée à des difficultés de la vie familiale ou professionnelle, de la douleur en accompagnant la prise en charge des maladies chroniques ou bien encore, dans le cadre d'une gestion implicite des risques, d'éviter le recours à d'autres substances psychotropes comme l'alcool.

Cette relation aux substances, dont témoignent les consommations chroniques de médicaments psychotropes, ne s'apparente pas à celle qu'on associe plus généralement aux toxicomanies. Cela suggère de développer des pistes de recherche permettant de prendre en compte les multiples expressions du phénomène de dépendance, depuis les toxicomanies jusqu'aux diverses manifestations de la pharmacodépendance, sans négliger leurs différences, et notamment leur degré inégal de sévérité.

Par ailleurs, les études sur le mésusage de médicaments psychotropes et de médicaments de substitution aux opiacés chez les usagers de drogues ne font pas référence aux mêmes critères qu'en population générale. Selon l'approche socio-anthropologique, le mésusage renvoie à des logiques de mésusages pluriels, correspondant à des contextes multiples selon les produits, les groupes et les intentions.

De nombreuses données françaises ou internationales attestent de la relation qui lie le mésusage de médicaments psychotropes, les usages de drogues illicites, la morbidité (notamment psychiatrique) et également l'incarcération

pénale. Ainsi, la population carcérale constitue un groupe à haut risque en matière d'usage de drogues et de mésusage de médicaments.

La France dispose de programmes de surveillance qui, par leur complémentarité, permettent d'accéder à un ensemble d'informations quantitatives ou qualitatives concernant le mésusage, l'abus et la dépendance aux médicaments psychotropes. En particulier, la France est le seul pays en Europe à avoir mis en place depuis les années 1990, un réseau national d'addictovigilance à travers les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), chargé de recueillir et d'évaluer les cas d'abus et de dépendance non seulement aux médicaments psychotropes mais également aux substances illicites.

On constate que les sources d'approvisionnement en médicaments psychotropes détournés sont nombreuses et variées. Une partie non négligeable des médicaments obtenus par la polyprescription, le nomadisme pharmaceutique, ou la falsification d'ordonnance alimente le marché de rue, qui représente la première source d'approvisionnement pour certaines personnes.

Des dispositions réglementaires en France, comme au plan international, visent à encadrer l'utilisation des médicaments psychotropes, selon leur classement comme stupéfiants ou substances psychotropes, afin de limiter les abus ou le détournement vers le trafic illicite tout en garantissant l'accès pour leur intérêt thérapeutique.

Des actions de prévention, adaptées aux différentes populations concernées (jeunes, adultes, personnes âgées, populations psychiatriques, toxicomanes...), aux types de consommation (médicaments prescrits, détournés...), aux diverses situations à risque, doivent s'intégrer dans une stratégie nationale s'appuyant sur le réseau existant de structures, de professionnels et des divers acteurs agissant dans le domaine sanitaire et médico-social de la prévention et des prises en charge des usagers de produits psychotropes.

Prévention en population générale

Sensibiliser et informer la population générale sur les risques liés à l'usage inapproprié de médicaments psychotropes

L'usage d'un médicament, quel qu'il soit, n'est pas anodin et engendre des effets divers liés à l'action pharmacologique du principe actif et de ses métabolites. La plupart des médicaments psychotropes permettent un traitement de la souffrance psychique et même physique. Par exemple, les antalgiques opiacés – dont certains sont en vente libre – sont largement utilisés pour lutter contre la douleur. De même, les hypnotiques sont fréquemment prescrits pour répondre à une plainte d'insomnie.

L'utilisation contrôlée des médicaments psychotropes, en suivant scrupuleusement les règles de prescription, limite le risque de pharmacodépendance. En revanche, ce risque deviendra beaucoup plus élevé dès lors qu'il y a mésusage. Le mésusage correspond souvent à un mode de consommation différent de celui prescrit (augmentation de la fréquence et des quantités absorbées...) ayant pour conséquence d'augmenter les concentrations cérébrales du produit psychotrope. Un certain nombre de circuits neuronaux et de cibles pharmacologiques sont maintenant bien identifiés comme jouant un rôle essentiel dans la mise en place des conduites addictives et leur maintien. Toutes les molécules capables d'interagir sur ces circuits et/ou ces cibles sont donc susceptibles de présenter des risques de mésusage et de pharmacodépendance.

Le groupe d'experts recommande de sensibiliser et mieux informer la population générale des risques liés à l'usage inapproprié de médicaments psychotropes. À l'instar des campagnes diffusées pour l'usage des antibiotiques, il apparaît important de sensibiliser la population via des campagnes d'information nationales, en partenariat avec l'Inpes, sur le bon usage des différentes classes de médicaments psychotropes.

En parallèle, pour prévenir un usage inapproprié des médicaments, et en particulier des médicaments psychotropes, des notions de pharmacologie pourraient être dispensées dans le cadre des programmes scolaires et des actions de prévention menées en milieu scolaire et universitaire.

Promouvoir une information du patient sur les risques lors de la primo-prescription

Pour permettre un bon usage des médicaments, et en particulier des médicaments psychotropes pour lesquels il y a un risque de survenue d'une dépendance, il convient que chacun dispose d'une information générale sur le médicament et soit renseigné au mieux sur le rapport bénéfice/risque lié à la prise des différentes classes de médicaments.

Sans remettre en cause l'intérêt thérapeutique des spécialités prescrites, plusieurs types de risques peuvent être encourus suite à la prise de médicaments psychotropes dans divers groupes de la population. Par exemple, chez les femmes enceintes, la prise de médicaments psychotropes (le plus souvent des benzodiazépines) prescrits afin de gérer l'anxiété, l'épilepsie, la pré-éclampsie ou l'éclampsie peut entraîner chez le nourrisson une hypotonie néonatale ou un syndrome de sevrage.

Le risque de pharmacodépendance n'est pas identique chez tous les individus. Parmi les facteurs de risque, l'existence d'antécédents d'abus ou de mésusages de produits psychoactifs peut induire des altérations neurobiologiques plus ou moins persistantes, rendant certains patients/utilisateurs plus vulnérables.

Compte tenu de la difficulté à interrompre un traitement anxiolytique ou hypnotique quand il est en place depuis plusieurs mois, voire plusieurs années,

il est nécessaire que les mesures de prévention, visant à éviter l'apparition d'une pharmacodépendance, ciblent particulièrement les primo-prescriptions.

Le groupe d'experts recommande au médecin d'informer le patient, tout particulièrement à l'occasion d'une primo-prescription, sur les indications du médicament psychotrope, les modalités du traitement (en particulier la dose et la durée), les bénéfices attendus, mais aussi les limites du traitement et les risques encourus par la personne dans certaines situations (manipulation d'engins, conduite automobile...). En particulier pour les benzodiazépines pour lesquelles l'efficacité clinique diminue, voire disparaît au-delà de la durée recommandée de traitement, une mesure de prévention du risque de pharmacodépendance consisterait à envisager d'emblée, lors de la primo-prescription, les modalités d'arrêt du traitement.

Même si les notices incitent à des restrictions d'usage pendant la grossesse, les femmes enceintes doivent bénéficier d'une information adaptée sur les bénéfices/risques d'une prise de médicament psychotrope pendant la grossesse et l'allaitement.

L'information sur les risques liés à l'usage inapproprié d'un médicament psychotrope, transmise par le médecin prescripteur lors de la consultation, peut être relayée par le pharmacien lors de la délivrance. Elle pourrait, d'autre part, faire l'objet de plaquettes explicatives disponibles dans les cabinets médicaux et les officines, ou figurer sur les notices insérées dans les boîtes de médicaments.

Afin de diffuser l'information et de sensibiliser les populations, il serait judicieux de s'appuyer sur les structures existantes en médecine préventive et médecine du travail, ainsi que sur les maisons de santé, les réseaux de gériatrie et les associations de patients et de familles. S'agissant des populations âgées, les programmes gériatriques en santé devraient participer à l'éducation thérapeutique concernant les médicaments psychotropes.

Prise en charge des populations dépendantes

Améliorer les conditions de prise en charge médicale des patients dépendants aux médicaments psychotropes

Gérer l'arrêt d'un traitement psychotrope est souvent difficile. La difficulté est d'autant plus patente que le patient est devenu dépendant. Une fois installée, la pharmacodépendance constitue une pathologie chronique qui nécessite des soins spécialisés, avec un risque de rechute élevé.

Afin de favoriser le sevrage et d'améliorer sa gestion, le groupe d'experts recommande aux médecins d'adapter aux différents cas cliniques des méthodes de sevrage préconisées par les autorités de santé, la plupart faisant appel à

des décroissances progressives des doses de médicaments psychotropes, et ceci dans le cadre d'un cabinet ou d'une structure spécialisée pour traiter la dépendance. Il faut souligner la difficulté d'identifier les filières de soins capables de prendre en charge les patients dépendants, notamment en cas d'association avec une alcoolodépendance. À ce titre, les ARS (Agences régionales de santé) pourraient jouer un rôle important pour recenser, informer, afficher (par exemple sous la forme d'un site Internet ou d'un annuaire) et coordonner des filières de soins ambulatoires et résidentielles (hôpitaux, structures médico-sociales...) pouvant être amenées à accompagner les patients pour leur prise en charge.

Il paraît légitime de prendre en considération les actions complémentaires au sevrage (psychothérapies, accompagnement psychosocial). Selon la situation du patient, des aménagements de style de vie concernant en particulier les horaires de sommeil et les rythmes sociaux, peuvent contribuer à une diminution de la consommation de médicaments psychotropes, notamment celle d'hypnotiques.

Le groupe d'experts recommande que, passé le seuil d'efficacité clinique d'une prescription d'un médicament psychotrope avec un potentiel de mésusage et de pharmacodépendance, soit favorisée l'orientation du patient selon un parcours de soins coordonnés (psychiatre, psychothérapeute, travailleur social, spécialiste du sommeil...). L'évaluation des stratégies thérapeutiques doit être réalisée par des études rigoureuses (randomisées contrôlées). Une recherche clinique sur des stratégies thérapeutiques innovantes doit être encouragée dans le cadre des appels d'offres proposés actuellement dans le champ des addictions.

Concernant le traitement de la dépendance aux médicaments psychotropes chez un sujet alcoolodépendant, le groupe d'experts souligne la complexité de la prise en charge des polydépendances, et l'intérêt de faire appel à des structures de soins spécialisées, à des services hospitaliers dédiés ou aux Csapa (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie).

Délimiter le cadre de prescription des traitements de substitution aux opiacés pour mieux diversifier l'offre de soins

En cas de dépendance aux opiacés, l'efficacité clinique, sociale et économique de la politique de traitement de substitution aux opiacés (TSO) est reconnue. Environ 130 000 personnes ont reçu en 2007 un médicament de substitution aux opiacés dont la buprénorphine haut dosage (BHD) représente environ 80 % de l'ensemble. La majorité de ces patients sont considérés comme étant en traitement régulier. Un tiers est en traitement non régulier défini comme un suivi intermittent, associé à un plus grand risque de mésusages (recours abusif à des substances associées telles que l'alcool et les benzodiazépines,

doses et fréquences de consommation non-conformes, modes d'administration inappropriés, particulièrement l'injection). On estime que le mésusage de BHD par injection (au cours du dernier mois) concernerait environ 15 % des patients en traitement.

À l'heure actuelle, le cadre réglementaire régissant la primo-prescription des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) est différent pour la BHD et la méthadone. La BHD peut être proposée en primo-prescription par un médecin généraliste, tandis que la prescription de méthadone relève des praticiens de centres spécialisés ou des établissements de santé.

Afin de mieux adapter le traitement à la sévérité de la dépendance aux opiacés, le groupe d'experts recommande que la prescription des MSO soit confiée à des médecins formés et habilités, par exemple titulaires d'une capacité d'addictologie clinique ou d'une équivalence (prise en compte de l'expérience par une validation des acquis). En réservant à des praticiens qualifiés la prescription de MSO, il devient possible de diversifier l'offre de traitement (molécules, doses, fréquences, durée du traitement...) dans de meilleures conditions. Pour la prise en charge de certains patients présentant une dépendance sévère, ces médecins pourraient solliciter un avis auprès d'un réseau ou d'un dispositif local ou régional. La contractualisation des partenariats entre les différentes structures de soins ou d'accueil (Csapa, Caarud, mais aussi CMP ou CHRS voire médecine de ville) permettrait une offre de soins adaptés en particulier à la polydépendance et ainsi de limiter les mésusages.

Actions réglementaires

Améliorer le contrôle et l'encadrement de la délivrance des médicaments psychotropes

Dans leur grande majorité, les médicaments psychotropes commercialisés en France sont réglementés quant à leur prescription et leur délivrance. La durée de prescription est en général au maximum de 3 mois pour les médicaments figurant sur la liste I. Pour certains, elle est plus réduite (12 semaines pour les anxiolytiques, 4 semaines pour les hypnotiques). Pour d'autres figurant sur la liste des stupéfiants, la réglementation impose une prescription sur ordonnance sécurisée non falsifiable. La délivrance de médicaments par le pharmacien peut se faire par fraction de 7 jours, voire journalière. Enfin, certains médicaments ne peuvent être administrés qu'en milieu hospitalier ou primo-prescrits par un spécialiste ou un médecin exerçant en établissement de santé (méthadone). Le renouvellement des médicaments est soumis également à réglementation : le médecin précise le nombre de renouvellements ou la durée du traitement. Néanmoins, on observe des comportements de falsification d'ordonnance, de nomadismes médical (polyprescriptions) et pharmaceutique.

Face à une évolution éventuelle des législations au niveau européen et international, le groupe d'experts recommande que les médicaments psychotropes demeurent accessibles en France uniquement sur prescription médicale et délivrés obligatoirement par un pharmacien. Il faut souligner la situation problématique des spécialités à base de paracétamol codéiné, disponibles en automédication (produits contenant moins de 20 mg de codéine par unité thérapeutique), qui combinent le potentiel d'abus de la codéine (à l'origine d'une hausse de consommation) et la toxicité hépatique du paracétamol.

Différents moyens susceptibles de limiter le détournement de médicaments psychotropes existent (ordonnances sécurisées, e-prescriptions ou encore prescription par téléphone directement à l'officine, à l'exemple nord-américain...).

Le groupe d'experts préconise d'expérimenter l'extension d'ordonnances sécurisées à tous les médicaments psychotropes, voire à tous les médicaments présents sur les listes I et II des substances vénéneuses et délivrés sur prescription médicale. En fonction de l'évolution des technologies, différentes options pourraient être expérimentées : la mise en place d'un système de téléprescription entre médecin et pharmacien, un contrat de prescription entre médecin, patient et pharmacien. Par exemple, selon l'arrêté du 1er avril 2008, la prescription de BHD, méthadone, flunitrazépam, méthylphénidate nécessite la désignation de la pharmacie qui devra assurer la délivrance.

La prescription des médicaments psychotropes est de durée limitée pour ceux présentant des risques d'abus et de dépendance. Il serait souhaitable de disposer d'un conditionnement réduit (nombre limité de comprimés par boîte de médicament), voire la possibilité pour les pharmaciens d'un déconditionnement afin de limiter l'accès aux médicaments à risque de mésusage. Avant toute décision réglementaire ou action publique tendant à restreindre l'accès à un médicament psychotrope, il convient d'évaluer le risque de report de mésusage vers une autre substance potentiellement plus dangereuse. À ce titre, le groupe d'experts recommande que la base de l'Assurance maladie conserve les données sur les médicaments qui ne font plus l'objet d'un remboursement afin d'évaluer un éventuel transfert de prescription vers d'autres substances.

Le groupe d'experts recommande de favoriser les collaborations entre médecins et pharmaciens, éventuellement dans le cadre de réseaux de soins, afin de détecter les patients présentant des comportements à risque, dans un objectif d'éducation thérapeutique et de prise en charge. Une meilleure connaissance des délivrances antérieures du médicament, par exemple sur les trois derniers mois (d'après la carte vitale) y compris les délivrances dans les établissements de santé et les Csapa, permettrait également d'alerter le patient sur les risques de surdosage et d'interactions médicamenteuses.

Renforcer et pérenniser le dispositif de veille et de surveillance des médicaments psychotropes

Avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament psychoactif, la réglementation européenne recommande au laboratoire pharmaceutique, la réalisation d'études précliniques pour l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance. L'AMM est assortie d'un plan de gestion des risques et, éventuellement, d'une proposition de mesures de minimisation des risques par le laboratoire (galénique, conditionnement, prescription, délivrance...) ou encore de mesures d'éducation thérapeutique pour le patient.

Après la délivrance de l'AMM, il existe trois niveaux de recueil des cas de mésusage, d'abus et de dépendance : la notification spontanée par les médecins et les pharmaciens, les programmes d'observation et la possibilité de réaliser des études pharmaco-épidémiologiques.

On constate en France une sous-notification des cas d'abus et de dépendance aux médicaments psychotropes. Or, il est particulièrement important de pouvoir disposer de ces signaux d'alerte. Depuis 2011, le patient peut également signaler lui-même sa situation de dépendance auprès de l'Afssaps et des CEIP.

En France, différents réseaux de vigilance et un certain nombre de programmes et outils d'évaluation d'abus et de pharmacodépendance sont en place : le dispositif Trend/Sintes (Tendances récentes et nouvelles drogues/Système d'identification national des toxiques et substances, OFDT) permettant d'identifier les phénomènes émergents liés à l'usage de drogues ; les enquêtes Oppidum (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse, CEIP/Afssaps) ; le dispositif Opema (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire, CEIP/Afssaps)... Ces deux derniers dispositifs sont spécialement conçus pour observer l'abus et la dépendance aux médicaments psychotropes. Cependant, de nombreuses interrogations se posent quant à la pérennité de la plupart de ces outils de recueil. Il est nécessaire de reconsidérer le dispositif d'observation dans son ensemble.

Enfin, la mise en évidence d'abus et de pharmacodépendance concernant un médicament psychotrope peut être effectuée par des études menées en conditions réelles de prescription et de consommation en complément de celles préconisées dans le cadre des plans de gestion des risques.

Par leur complémentarité, ces trois types de dispositifs apportent des connaissances précieuses sur les pratiques des usagers de substances psychotropes et leurs évolutions.

Le groupe d'experts rappelle l'obligation qui est faite à tous les professionnels de santé de déclarer les cas d'abus et de dépendance aux CEIP de leur région ou aux systèmes de pharmacovigilance (Articles R. 5219-1 à R. 5219-15 du

Code de la santé publique). Afin de favoriser et améliorer cette veille sanitaire, le groupe d'experts recommande que les autorités en santé communiquent aux différents professionnels concernés un ensemble de critères diagnostiques pertinents afin d'apporter une aide au repérage. Il recommande par ailleurs de croiser les données avec celles des centres anti-poison et des autres indicateurs en santé publique. Le groupe d'experts recommande d'établir un recueil d'informations sur la morbidité et la mortalité liées aux médicaments psychotropes à partir des données émanant des services des urgences et de réanimation, en lien avec les institutions (InVS, CépiDc-Inserm, OFDT, Afssaps, Cnamts...).

Par ailleurs, tout cas significatif de complication somatique liée à l'usage de médicaments psychotropes devrait faire l'objet d'une notification et d'une analyse toxicologique approfondie. Ceci permettrait de déterminer les facteurs explicatifs qui peuvent venir du produit consommé ou de ses métabolites, des modes de consommation (surdose, traitement, prise récréative, mode d'administration), des produits co-consommés et des facteurs de vulnérabilité.

Concernant les programmes de surveillance, le groupe d'experts recommande de pérenniser le dispositif de veille et surveillance et de favoriser l'articulation des différents programmes et réseaux de vigilance. Les experts recommandent que les programmes d'observation soient évalués en toute indépendance scientifique et financés par un circuit indépendant de l'industrie pharmaceutique.

S'agissant du suivi pharmaco-épidémiologique des médicaments psychotropes, le groupe d'experts recommande qu'une organisation indépendante de l'industrie pharmaceutique sous l'égide des pouvoirs publics de santé soit constituée.

Études épidémiologiques

Caractériser et évaluer la population générale consommatrice au long cours de médicaments psychotropes

Une part essentielle des consommations chroniques de médicaments psychotropes et en particulier de benzodiazépines concerne les hypnotiques dans le cadre de la prise en charge de l'insomnie. La prescription de benzodiazépines hypnotiques représente à l'heure actuelle près d'un tiers des ordonnances de médicaments psychotropes. Ces médicaments sont particulièrement susceptibles d'induire une dépendance.

Le groupe d'experts recommande de conduire une étude de prévalence de la pharmacodépendance (selon les critères du DSM par exemple) en population générale pour évaluer le problème de santé publique.

Dans le but de réduire l'usage des hypnotiques et promouvoir des traitements alternatifs adaptés, le groupe d'experts recommande de réaliser des enquêtes auprès des médecins généralistes et de la Cnamts afin de mieux connaître les différents profils des consommateurs, d'identifier les facteurs associés aux troubles du sommeil, ainsi que les modes de dépistage et de traitement de ces troubles. Ce type d'enquêtes nécessiterait d'être accompagné d'enquêtes empiriques, cliniques et socio-anthropologiques, conduites en médecine générale, permettant de spécifier les types d'insomnies présents, leurs causes, les patients concernés et les alternatives thérapeutiques qui pourraient être trouvées à leur traitement dans le cadre actuel de l'offre de soins.

Selon le même objectif, le groupe d'experts recommande des études pharmaco-épidémiologiques et d'épidémiologie clinique et sociale, concernant par exemple l'indication et l'impact de la poursuite des traitements par les benzodiazépines au-delà de la durée de leur efficacité clinique. Les conséquences sur la santé et le fonctionnement socioprofessionnel de l'usage prolongé de ces médicaments devraient être évaluées par une étude de cohorte incluant différentes strates d'âge.

Il importerait également de pérenniser et de consolider le dispositif de recherche déjà en place avec la Cnamts, afin que les données de remboursement des hypnotiques et des médicaments psychotropes en général, puissent être étudiées à périodes rapprochées. Ce dispositif pourrait également permettre la conduite d'études ciblées, consacrées à la délivrance d'un groupe limité de spécialités ou de molécules, lorsqu'une question de santé publique implique de recueillir ces données.

Conduire des travaux épidémiologiques dans les populations de patients traités pour des affections psychiatriques, alcoolodépendance ou des douleurs chroniques

Il n'existe pas de données françaises sur la consommation et en particulier sur le mésusage, l'abus et la dépendance de médicaments psychotropes dans les populations psychiatriques, algiques et chez les sujets alcoolodépendants. D'après les études internationales, chez les patients qui présentent un trouble schizophrénique, des troubles bipolaires, des troubles dépressifs et des troubles de la personnalité, l'abus de médicaments psychotropes concerne jusqu'à 35 % des patients. Cette prévalence peut atteindre 75 % en cas de comorbidités addictives (alcool, substances addictives).

Les analgésiques opioïdes sont des médicaments dont l'usage est indispensable en clinique pour traiter les douleurs sévères et/ou chroniques. Le développement d'une tolérance, nécessitant des augmentations de la dose, et la crainte d'abus et de dépendance sont les facteurs qui tendent à limiter l'accès à ces médicaments. Pour la plupart des patients, l'usage médical rationnel des opioïdes pour soulager la douleur n'entraîne pas de dépendance. Néanmoins,

dans certains cas, des pharmacodépendances peuvent apparaître, en particulier quand les patients continuent à consommer des opioïdes alors que leur état s'est amélioré.

Les troubles psychiatriques constituent un facteur de risque à la fois pour le mésusage des médicaments psychotropes et pour la dépendance.

Le manque d'études dans l'alcoolodépendance est très manifeste, sachant que l'abus et la dépendance aux médicaments psychotropes partagent des facteurs de risque biologiques et sociaux communs à l'alcoolodépendance.

Le groupe d'experts recommande d'initier des études clinico-épidémiologiques en France afin d'évaluer d'une part la prévalence de l'usage, du mésusage et de la dépendance aux médicaments psychotropes dans les populations psychiatriques, alcoolodépendantes et algiques (en impliquant par exemple les centres antidouleur) et de caractériser d'autre part les facteurs de risque et de protection de la survenue d'un mésusage, d'un abus ou d'une dépendance aux traitements psychotropes dans ces populations, ainsi que l'impact sur l'intensité symptomatique, la comorbidité, l'insertion socioprofessionnelle et la mortalité notamment par suicide.

Évaluer l'impact sanitaire et social du mésusage des médicaments psychotropes chez les usagers de drogues

Chez les usagers de drogues, la consommation à visée non thérapeutique des médicaments psychotropes s'intensifie parallèlement à d'autres dimensions problématiques de l'usage de drogues en général : polyusage, injection, précarité... L'impact individuel et en termes de santé publique du mésusage de médicaments psychotropes chez les usagers de drogues déjà polyusagers est peu étudié. Par ailleurs, la consommation des médicaments psychotropes à visée récréative a été peu explorée en France parmi les usagers de drogues fréquentant les différents espaces festifs et ceux socialement insérés ne fréquentant pas ces espaces.

À l'exception de quelques spécialités (Rohypnol®, Artane®...), des données qualitatives fines manquent sur les modes d'utilisation de certains médicaments par les usagers de drogues et sur les déterminants du choix d'une spécialité.

Le groupe d'experts recommande de mener des travaux tant qualitatifs que quantitatifs pour comprendre l'impact sanitaire (mortalité, morbidité...) et social (exclusion, délinquance, comportements à risque...) que représente la consommation hors prescription de différents médicaments psychotropes (notamment les benzodiazépines) chez les usagers de drogues. Il préconise de quantifier et qualifier les usages purement récréatifs parmi les populations socialement insérées non visibles des dispositifs de soins ou de réduction des risques.

Définir des indicateurs communs de mésusage et de détournement à différentes études menées chez les usagers de drogues au niveau européen

Le dispositif d'information actuel en France, comme en Europe, n'offre pas de mesure quantitative globale du mésusage des médicaments psychotropes chez les usagers de drogues. Les prévalences de mésusage et de détournement sont explorées à travers des batteries d'indicateurs qui diffèrent selon les objectifs de chaque étude, l'angle de vue et la logique des différentes institutions concernées.

Ainsi, les sources de données quantitatives varient, non seulement selon que l'on s'intéresse au produit ou à l'usager (potentiel d'abus d'une substance ou comportement d'un usager), selon le comportement que l'on cherche à mesurer (usage, mésusage, abus, dépendance...), selon les indicateurs choisis pour la mesure (injection, achat sur le marché parallèle, doses moyennes supérieures à un certain seuil...), selon la source d'information (déclaration de l'usager, déclaration d'un tiers, analyses biologiques, données de remboursements...), selon les groupes d'usagers auxquels on s'adresse (usagers en contact avec les structures de soins, de réduction des risques, fréquentant les scènes festives...) mais également selon les substances concernées et la précision de leur identification (par exemple, benzodiazépines, anxiolytiques ou une spécialité particulière).

Le groupe d'experts recommande l'adoption et la diffusion de concepts précis et communs, propres au mésusage et au détournement de médicaments chez les usagers de drogues de manière à affiner les connaissances disponibles et à progresser vers une vision plus synthétique du phénomène en s'appuyant sur les dispositifs déjà en place. Le choix collectif d'un ou deux indicateurs communs (par exemple injection pour le mésusage, obtention illicite via le marché de rue pour le détournement...) aux différentes études menées au plan national, européen voire international, en dépit de leurs approches variées, permettrait de mieux appréhender les différences entre populations d'usagers de drogues. La réalisation d'un tel travail au plan européen permettrait en outre des comparaisons internationales et de mieux appréhender la situation française.

Développer des études en milieu carcéral sur la consommation, le mésusage et le détournement des médicaments psychotropes

Des travaux sociologiques ont montré qu'une partie des usagers de drogues effectuent un transfert des usages de drogues illicites vers les médicaments psychotropes à l'entrée en détention. En outre, des initiations à l'utilisation détournée de médicaments psychotropes sont documentées chez des personnes détenues non usagères de drogues. À l'exception des données de la visite médicale obligatoire à l'entrée en détention, les études ne concernent le plus souvent que des populations déjà en contact avec le dispositif de soins.

Cinq pour cent des sujets déclarent une consommation de médicaments psychotropes de type « toxicomaniaque » « prolongée et régulière » et près de 15 % sont en cours de traitement par médicaments psychotropes. En 2003, près de 8 % des entrants déclaraient avoir un traitement de substitution aux opiacés (8 fois sur 10, il s'agissait de BHD).

Au cours de l'incarcération, la prévalence d'usage de médicaments psychotropes reste peu documentée en France, en lien avec la difficulté de s'adresser directement aux personnes détenues. Concernant les traitements de substitution aux opiacés, 9 % de l'ensemble des personnes détenues bénéficient d'un traitement de substitution en 2010. On dispose de très peu de données quantifiées françaises sur les usages de substances illicites et des médicaments psychotropes détournés au cours de l'incarcération.

Le groupe d'experts souligne l'intérêt d'une étude quantitative associée à un volet qualitatif sur un échantillon aléatoire et représentatif de personnes détenues avec une méthodologie adaptée au monde carcéral garantissant l'anonymat des réponses et la validité des résultats (par exemple utilisation de questionnaires validés, dosages toxicologiques urinaires...).

Poursuivre les études sur les détournements émergents de médicaments psychotropes

Bien que leur prescription demeure pour l'instant marginale en France, des médicaments psychostimulants (tels que le méthylphénidate et le modafinil) et des anesthésiques (en particulier la kétamine) peuvent être détournés comme usages de drogue. Le potentiel d'abus et de pharmacodépendance de ces médicaments est particulièrement élevé.

Ce phénomène émergent a été mis en évidence pour les psychostimulants, en particulier dans certains sous-groupes de populations en région PACA. Dans un contexte de croissance de la consommation de psychostimulants illicites comme la cocaïne, un risque d'augmentation de ce phénomène est à surveiller. Concernant les anesthésiques (tels que la kétamine), des consommations sont observées essentiellement en contexte festif. Par ailleurs, si la prescription de kétamine se développe (en particulier chez les patients présentant des douleurs chroniques), le phénomène de détournement pourrait s'amplifier.

Le groupe d'experts recommande d'approfondir la connaissance des phénomènes émergents de détournement (modes d'obtention) de médicaments psychotropes (méthylphénidate, modafinil, kétamine) ainsi que des motivations et des contextes de mésusages de ces différents médicaments afin d'anticiper les risques.

Études cliniques et biologiques

Évaluer les risques à long terme d'une exposition précoce aux médicaments psychotropes dans une cohorte internationale

Des études ont été consacrées aux effets neurodéveloppementaux d'une exposition fœtale aux substances psychoactives illicites, au tabac, à l'alcool et à certains médicaments anticonvulsivants. En revanche, il existe très peu de données sur les conséquences d'une exposition précoce aux médicaments psychotropes à risque d'abus tels que les benzodiazépines. Dans leur grande majorité, les études se sont focalisées sur les effets à court terme (trois ans en moyenne). Aucune étude n'a effectué, avec une méthodologie rigoureuse, un suivi à long terme du développement psychomoteur des enfants exposés *in utero* aux médicaments psychotropes à potentiel d'abus.

Il n'existe pas non plus beaucoup de données sur les effets potentiels à long terme d'une exposition aux médicaments psychotropes dans l'enfance. Chez les enfants et adolescents traités par le méthylphénidate pour un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les études ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de dépendance ultérieure aux substances psychoactives.

Par ailleurs, peu d'études précliniques (études chez l'animal) ont porté spécifiquement sur les conséquences comportementales et sur les adaptations neurochimiques de l'exposition précoce à des médicaments psychotropes. Ceci est particulièrement vrai pour l'exposition à des médicaments de la classe des antidépresseurs et des anxiolytiques/hypnotiques pendant la gestation.

Le groupe d'experts recommande de développer la recherche sur les conséquences neurodéveloppementales (développement psychomoteur, capacités cognitives, apprentissage, troubles psychiatriques, modifications neurobiologiques...) de l'exposition prénatale aux médicaments psychotropes, principalement aux benzodiazépines en raison de la prévalence de leur consommation pendant la grossesse. Il préconise de mettre en place une étude de cohorte internationale (en raison du faible nombre de cas) sur les effets développementaux et comportementaux à moyen et long terme. En dépit de certaines limites méthodologiques (biais d'indication, habitudes de prescription, différents produits utilisés, faible incidence des événements, absence de randomisation...), cette étude devrait tout au moins permettre de comparer des médicaments d'indications équivalentes et, le cas échéant, d'identifier certains déficits passés jusqu'alors inaperçus.

Poursuivre les recherches sur les risques de pharmacodépendance aux médicaments psychotropes

Certaines populations apparaissent plus sensibles aux risques de pharmacodépendance, comme par exemple les jeunes, les personnes âgées et les sujets ayant des antécédents de mésusage de substances psychoactives. Par ailleurs, très peu d'études ont été menées en différenciant les hommes et les femmes.

De très nombreux travaux ont été consacrés ces dernières années au versant génétique des risques de dépendance vis-à-vis des substances d'abus, que ce soit l'alcool et le tabac, d'une part, et les drogues illicites d'autre part. La situation vis-à-vis de la susceptibilité génétique à des médicaments psychotropes semble être très variable d'un médicament à un autre. Si de nombreux travaux ont été consacrés à la susceptibilité aux opiacés et à la méthadone, peu d'études ont traité l'aspect pharmacogénétique de la réponse thérapeutique aux benzodiazépines et aux antidépresseurs, pourtant fortement consommés dans la population générale.

Des modifications épigénétiques résultant des interactions entre gènes et environnement (toxiques environnementaux, contextes familial et social...) apparaissent comme des mécanismes impliqués dans la dépendance et la réponse neurobiologique aux substances addictives, que ce soit l'alcool, la nicotine, la cocaïne, les amphétamines ou les opiacés. Le rôle des médicaments psychotropes dans les modifications épigénétiques et à l'inverse la place de l'épigénétique dans la réponse aux médicaments psychotropes n'ont pas encore été explorés.

Le groupe d'experts recommande d'étudier les risques de pharmacodépendance que présentent les médicaments psychotropes dans différentes populations, en tenant compte par exemple d'un éventuel dimorphisme lié au genre. Il préconise de développer une recherche ciblée sur les benzodiazépines et antidépresseurs afin de connaître plus précisément le poids de la génétique dans la réponse individuelle ou dans la dépendance à ces médicaments. En complément de ces études, il est urgent d'explorer les aspects épigénétiques de la réponse aux médicaments psychotropes.

Améliorer la connaissance pharmacologique et pharmacocinétique sur les médicaments psychotropes

Il a été identifié un très grand nombre de cibles pharmacologiques (récepteurs et voies de signalisation associées) via lesquelles les substances psychoactives, licites ou non, peuvent agir sur différentes structures cérébrales. La composition en sous-unités de certains récepteurs est déterminante dans leur participation au phénomène de dépendance. Il est donc important de caractériser au mieux les différents récepteurs, d'un point de vue fonctionnel, et de définir de façon précise leur distribution.

Dans une même classe de médicaments, comme par exemple les benzodiazépines, il est maintenant bien établi que les principes actifs peuvent présenter des affinités différentes pour chaque type de sous-unité formant le récepteur GABA A, et donc induire des effets pharmacologiques variés. La caractérisation des propriétés pharmacologiques des différents médicaments psychotropes permet une meilleure évaluation de leur potentiel d'abus et de pharmacodépendance. Les médicaments, une fois absorbés, ayant une distribution très large, c'est l'activation de l'ensemble des cibles qui entraînera une réponse pharmacologique.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches sur l'analyse des cibles pharmacologiques et leurs implications dans les phénomènes de dépendance. Il recommande également de développer des approches intégrées, associant différentes disciplines : analyses comportementales, biologie moléculaire, imagerie, pharmacocinétique, pharmacodynamie... Il est par ailleurs nécessaire de prendre en considération la capacité des différents médicaments à franchir la barrière hémato-encéphalique et, dans le cas d'une exposition *in utero*, à traverser la barrière placentaire.

La mise en évidence de l'implication de différents neurotransmetteurs constitue une avancée majeure dans la compréhension des phénomènes de dépendance. Entre autres mécanismes, il est maintenant suggéré que la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline, le GABA, le glutamate, et de nombreux peptides jouent un rôle essentiel soit dans la mise en place, soit dans le maintien d'une dépendance.

Le groupe d'experts recommande de mener des études approfondies chez les animaux (mâles et femelles, jeunes et adultes) sur l'impact des médicaments psychotropes, en particulier ceux qui font l'objet de phénomènes de détournement émergents. Ces études devraient porter sur les différents systèmes de neurotransmetteurs chez des animaux préalablement exposés ou non à des médicaments psychotropes ou à des événements de vie susceptibles d'augmenter la vulnérabilité à la dépendance (par exemple le stress pendant le développement *in utero* et/ou en période postnatale).

Communications

Évolution des intoxications admises en réanimation : données CUB-Réa 1997-2008

Les intoxications aiguës sont considérées comme une cause fréquente d'admission en réanimation. Cependant, à notre connaissance, des données ne sont pas disponibles pour étayer cette affirmation, d'autant que des efforts ont été déployés, et le sont encore, pour mettre sur le marché des médicaments et des produits domestiques aussi efficaces, voire plus, mais présentant une toxicité moindre. À cet égard, l'essor de la prescription des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine tient en partie à leur plus grande innocuité lors des intoxications aiguës en comparaison avec celle des antidépresseurs polycycliques. La fin des années 1990 a vu le développement des traitements de substitution de la dépendance aux opiacés, et l'effet plafond de la buprénorphine sur l'appareil respiratoire a été intégré dans les motifs de ce choix.

Le Collège des Utilisateurs de Bases de données en Réanimation (CUB-Réa)[235] réunit depuis 1992 une trentaine de services de réanimation d'Île-de-France et regroupe actuellement des données sur environ 340 000 séjours. Il nous est apparu intéressant d'utiliser les potentialités d'une telle base de données pour tenter de quantifier la problématique des intoxications admises en réanimation et de dégager des tendances sur une période de 12 ans en essayant de cibler des informations sur les médicaments psychotropes et les substances addictives et récréatives, sans oublier l'alcool.

Méthodes

Base de données

Les informations disponibles par séjour (anonymisé) comprennent les informations concernant le patient (âge et sexe), le séjour (durée(s) de séjour(s) en réanimation et à l'hôpital, modes d'entrée et de sortie, type d'admission,

235. http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cubrea/cr_index.htm

indice de gravité IGS II[236]), les diagnostics codés en CIM 10 et les actes codés – avec le champ Omega du CDAM (catalogue des actes médicaux) jusqu'en 2003, puis avec la CCAM (classification commune des actes médicaux) – avec l'indication de la durée (ou du nombre de réalisations de l'acte). Cette étude porte sur l'activité de 12 services de réanimation, les 2/3 appartenant à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) et 1/3 étant des services hors AP-HP. Sur les 225 947 séjours ayant eu lieu entre 1997 et 2008, ont été retenus 144 779 séjours.

Identification des patients

Les codes sélectionnés (issus de la CIM 10) pour définir une intoxication sont les suivants (annexe 8) :

- T36 à T50 : intoxications par des médicaments et des substances biologiques ;
- T51 à T65 : effets toxiques de substances d'origine essentiellement non médicinale. Bien que sans rapport avec les médicaments, cet item a été gardé car, dans celui-ci, sont classées une partie des intoxications alcooliques ;
- F10 à F19 : troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives.

Le caractère accidentel (X40 à X49) ou volontaire (X60 à X84) de l'intoxication n'est pas très bien renseigné et ne sera donc pas analysé.

Durant une même hospitalisation, si l'état du patient a nécessité une réadmission en réanimation, ce séjour n'a été compté qu'une fois. En revanche, un même patient a pu être admis plusieurs fois pour intoxication donnant lieu chaque fois à une hospitalisation différente.

Dans le texte, lors de la référence à une classe pharmaco-toxicologique, la présence d'une lettre suivie de trois chiffres entre parenthèses réfère à la cotation de la CIM 10.

Analyse statistique

Nous avons travaillé sur l'évolution au cours des 12 ans du nombre d'intoxications, ainsi que sur l'évolution de différents facteurs classiquement étudiés en réanimation. Nous avons procédé, dans un premier temps, à une analyse globale en considérant tous les types d'intoxication, puis nous avons réalisé une analyse plus spécifique en s'intéressant à trois types d'intoxication : les intoxications médicamenteuses, les intoxications non médicamenteuses et les intoxications par les substances récréatives et addictives. D'une année par

236. L'indice de gravité simplifié (IGS II) ou *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS II) permet d'évaluer la corrélation entre les variables entrant dans le score et le risque de mortalité hospitalière.

rapport à une autre, le test du Chi 2 a été utilisé pour comparer les distributions des variables qualitatives, tandis que l'analyse de variance a été utilisée pour comparer les distributions des variables quantitatives continues, les variables ordinales étant comparées par une méthode non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les tests de tendance (*« trend test »*) nous ont permis de rechercher si la variable à expliquer variait au cours du temps. La régression linéaire est un test de tendance pour les variables continues et le test d'Armitage permet de mettre en évidence la tendance évolutive d'un pourcentage au cours des années. Les résultats sont exprimés en moyenne et écart-type.

Résultats

Durant la période de l'étude, le nombre de lits de réanimation est resté stable. Il en est de même du coefficient d'occupation et de la durée moyenne de séjour des patients.

Population étudiée

Le groupe « intoxications » correspond à environ 21 000 séjours contenant au moins l'un des codes sélectionnés, soit 14 % de l'activité des réanimations.

Parmi ces 21 000 séjours, 17 000 (80 %) résultaient d'une intoxication médicamenteuse, environ 5 000 (23 %) d'une exposition à une substance récréative ou addictive et environ 1 500 (7 %) d'une intoxication non médicamenteuse.

Une attention particulière a été portée concernant les ré-hospitalisations des mêmes patients pour intoxication, problème souvent rencontré dans les affections chroniques graves. La base de données n'ayant pas été construite pour répondre spécifiquement à ce problème, l'exhaustivité des résultats est sujette à caution. De façon globale dans la base de données, 4 328 patients ont présenté une ou plusieurs ré-hospitalisations. Des hospitalisations répétées n'ont été observées que chez 475 patients admis pour intoxication et réadmis pour le même motif. Dans la mesure où le nombre des ré-hospitalisations est apparemment faible, ce problème n'a pas été exploré plus avant.

Profil de l'intoxiqué admis en réanimation

Les patients ayant un diagnostic d'intoxication sont, avec une courte majorité, des femmes (54 %) d'âge moyen 43 ans (±16) ; 12 % des patients avec intoxication ont moins de 25 ans. Les patients étudiés ont un IGS II de 34,7±18,5 et une large majorité d'entre eux (92 %) n'a aucune comorbidité. Parmi les séjours, 88 % proviennent d'une entrée directe aux urgences. La durée moyenne de séjour est de 3 jours en réanimation et de 8 jours à l'hôpital. Une ventilation mécanique a été mise en œuvre pour 53 % des séjours

dont la durée moyenne a été de 3,6±6,4 jours. Fait intéressant, une ventilation non invasive n'a été utilisée que chez 3 % des sujets intoxiqués. Il est à noter que 56 % des sujets intoxiqués étaient comateux. Des catécholamines ont été prescrites chez 13 % et une hémodialyse chez un peu moins de 3 % des patients intoxiqués, quelles que soient les causes d'intoxication. La mortalité en réanimation est d'un peu moins de 5 % et la mortalité hospitalière est d'un peu plus de 5 %.

Évolution du profil de l'intoxiqué admis en réanimation toutes causes confondues

Durant la période d'intérêt, sur 12 ans, le nombre annuel d'admissions pour intoxication toutes causes confondues a eu une tendance statistiquement significative à augmenter, passant d'environ 1 500 en 1997 à 1 567 en 2008. La proportion d'hommes a légèrement cru, passant de 45 à 48 %, le patient intoxiqué a vieilli avec un âge moyen qui est passé de 41±15 ans à 46±17 ans. À noter la diminution de la proportion de patients de moins de 25 ans qui est passée de 14 à 11 % et qui doit faire rechercher une augmentation concomitante des intoxications chez des personnes âgées. Effectivement, le pourcentage de patients âgés de 80 ans et plus est passé de 2,4 à 5,1 %. Ceci est par ailleurs confirmé par la diminution parallèle, légère mais significative, de la proportion de patients intoxiqués sans comorbidité diminuant de 95 à 92 %. Il est important de noter que la gravité des patients intoxiqués admis en réanimation a augmenté de façon significative comme en témoigne l'augmentation de l'IGS passant de 29±17 à 40±19. Le mode d'entrée est resté majoritairement par les urgences et les Samu avec une tendance significative à l'augmentation : 86 % *versus* 89 %. De façon surprenante, la proportion de patients intoxiqués nécessitant une ventilation mécanique a augmenté très fortement, passant de 40 à 68 %. En fait, il est à noter que la proportion d'intoxiqués comateux est passée de 46 % en 1997 à 62 % en 2008, ce qui est statistiquement significatif. En revanche, la durée de la ventilation mécanique ne s'est pas modifiée, restant à 3,7±7,6 et 3,4±4,9 jours. L'utilisation de drogues vasoactives a doublé durant la période d'intérêt, passant de 9 à 18 % des patients intoxiqués. Il en est de même du recours à l'hémodialyse, même si cette thérapeutique représente un traitement rare, passant de 1,4 à 3,0 % des patients intoxiqués avec insuffisance rénale aiguë sans insuffisance rénale chronique. Il existe une tendance à l'augmentation statistiquement significative de toutes les durées, qu'il s'agisse de la durée de séjour en réanimation passant de 3±8 à 4±5 jours, de la durée du séjour hospitalier passant de 7,0±12 à 7,5±12 jours. Enfin et surtout, tant la mortalité en réanimation que la mortalité hospitalière ont plus que doublé sur cette période de 12 ans, passant respectivement de 2,8 à 6,8 % et de 3,6 à 8,4 %.

Évolution du profil des intoxications médicamenteuses (T36 à T50)

Durant la période d'intérêt, sur 12 ans, le nombre annuel d'admissions pour intoxications médicamenteuses a eu une tendance statistiquement significative à diminuer légèrement, passant d'environ 1 300 en 1997 à 1 200 en 2008. Les classes pharmacologiques prédominantes sont les médicaments antiépileptiques, sédatifs, hypnotiques et antiparkinsoniens (T42), les psychotropes non classés ailleurs (T43) et les médicaments agissant sur le système cardiovasculaire. La légère diminution ne met pas en cause une classe particulière.

La proportion d'hommes est restée stable, passant de 42 à 40 %. Le patient intoxiqué a vieilli avec un âge moyen qui est passé de 41±16 ans à 47±17 ans. À noter la diminution de la proportion de patients de moins de 25 ans qui est passée de 14 % à 10 % tandis que le pourcentage des intoxications médicamenteuses chez les personnes âgées de 80 ans et plus est passé de 2,5 à 5,3 %. Ceci est par ailleurs suggéré par la diminution légère mais significative de la proportion de patients intoxiqués sans comorbidité diminuant de 94 à 92 %. Il est important de noter que la gravité des patients intoxiqués par des médicaments et admis en réanimation a augmenté de façon significative comme en témoigne l'augmentation de l'IGS passant de 29±17 à 41±19. Le mode d'entrée est resté majoritairement par les urgences et les Samu avec une tendance significative à l'augmentation, passant de 86 à 90 %. La proportion de patients intoxiqués nécessitant une ventilation mécanique a augmenté très fortement s'élevant de 39 à 67 %. Dans le même temps, la proportion d'intoxiqués comateux est passée de 47 à 62 %, ce qui est statistiquement significatif. En revanche, la durée de cette ventilation mécanique ne s'est pas modifiée, restant à 3,4±6,8 et 3,5±5,1 jours. L'utilisation de drogues vasoactives a doublé durant la période d'intérêt, augmentant de 9 % à 19 % des patients intoxiqués. Il en est de même du recours à l'hémodialyse, même si cette thérapeutique représente un traitement rare, qui passe de 1,4 % à environ 3,0 % des patients intoxiqués avec insuffisance rénale aiguë sans insuffisance rénale chronique. Il existe une tendance à l'augmentation statistiquement significative de la durée de séjour en réanimation passant de 2,9±8 à 4±5 jours, alors que la durée du séjour hospitalier reste à 7±12 et 7±11 jours. Enfin, tant la mortalité en réanimation que la mortalité hospitalière ont doublé sur cette période de 12 ans, passant respectivement de 2,4 à 6,0 % et de 3,3 à 7,2 %.

Évolution du profil des intoxications par des substances non médicinales

Durant la période d'intérêt, sur 12 ans, le nombre annuel d'admissions pour intoxications non médicamenteuses a eu une tendance statistiquement significative à augmenter, passant d'environ 100 en 1997 à 140 en 2008. Les classes toxicologiques prédominantes sont le monoxyde de carbone (T58) et les autres gaz (T59), l'alcool (T51) et les caustiques (T54). Les trois premières

causes sont en augmentation alors que le nombre annuel d'intoxications par les caustiques diminue.

Lors des intoxications par des substances non médicamenteuses, la proportion élevée d'hommes est restée stable, respectivement de 57 et 59 %. Le patient intoxiqué par ces substances non médicamenteuses a également vieilli, avec un âge moyen qui a augmenté de 42±16 ans à 48±18 ans. À noter la diminution significative de la proportion de patients de moins de 25 ans, de 13 à 9 %. Parallèlement, le pourcentage de patients âgés de 80 ans et plus est passé de 4 à 6 %. La proportion de patients intoxiqués sans comorbidité a diminué de 98 à 90 %. La gravité des patients intoxiqués par des substances non médicamenteuses et admis en réanimation a augmenté de façon significative, comme en témoigne l'augmentation de l'IGS de 26±20 à 36±23. Le mode d'entrée reste par les urgences et les Samu avec une tendance significative à l'augmentation, 79 puis 87 %. La proportion de patients intoxiqués par des substances non médicamenteuses nécessitant une ventilation mécanique a augmenté de 41 à 65 %. Ceci est en contraste avec, dans le même temps, la proportion d'intoxiqués comateux qui est passée de 31 à 39 % ce qui est statistiquement significatif mais n'explique pas l'augmentation du besoin de recours à la ventilation mécanique pour des raisons neurologiques ; l'attention devra se porter vers d'autres indications, défaillance respiratoire ou circulatoire lors de ces intoxications, à moins que l'éthanol l'explique à lui seul. La durée de ventilation mécanique ne s'est pas modifiée de façon statistiquement significative, elle était de 9±15 jours en 1997 et 5±4 jours en 2008. À noter que ces durées de ventilation sont sans rapport avec la durée usuelle d'un coma alcoolique non compliqué. L'utilisation de drogues vasoactives a augmenté durant la période d'intérêt, de 12 à 22 % des patients intoxiqués, sans que cette différence soit significative. Il en est de même du recours à l'hémodialyse, passant de 2 à environ 6 % des patients intoxiqués par des substances non médicamenteuses. La durée de séjour en réanimation reste stable de l'ordre 5±6 jours, celle du séjour hospitalier reste à 10±16 jours. Les taux de mortalité en réanimation et hospitalière augmentent de façon non significative (respectivement de 7 à 12 % et de 7 à 16 %).

Évolution du profil des intoxications par les substances addictives et récréatives

Durant la période d'intérêt, sur 12 ans, le nombre annuel d'admissions pour intoxications par substances addictives et récréatives a eu une tendance statistiquement significative à augmenter, passant de 290 en 1997 à 449 en 2008. Les classes prédominantes sont l'alcool (F100), les opioïdes (F110) et la cocaïne (F140). Les deux premières classes sont en augmentation constante et ceci de façon contemporaine au développement des traitements de substitution de la dépendance aux opiacés. L'admission pour surdose par la cocaïne n'est rapportée qu'à partir de 2002 ; elle reste encore anecdotique (entre 4 et 7 cas par an). Fait intéressant, aucune admission pour troubles mentaux et du

comportement liés à l'utilisation du cannabis (F120) n'a été notée durant les 8 premières années, un cas par an a été rapporté durant les quatre années suivantes. Il est à noter que les troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de stimulants (F150) ou d'hallucinogènes (F160) ne sont pas une cause d'admission en réanimation.

Lors des intoxications par des substances addictives ou récréatives, la proportion particulièrement élevée d'hommes doit être notée. Elle s'est encore affirmée au cours de la période couvrant l'étude, passant de 60 à 68 %. Le patient a aussi vieilli avec un âge moyen qui a significativement augmenté, passant de 39±11 ans à 42±14 ans. Deux évolutions sont à noter dans cette classe, l'augmentation significative de la proportion de patients de moins de 25 ans qui est passée de 11 à 15 %. De plus, la proportion de patients âgés de 80 ans et plus a augmenté de 0,35 à 2,23 %. La gravité des patients intoxiqués par des substances addictives ou récréatives et admis en réanimation a augmenté de façon significative comme en témoigne l'augmentation de l'IGS de 29±16 à 40±17. Le mode d'entrée reste par les urgences et les Samu, de l'ordre de 92 %. La proportion de patients intoxiqués par des substances addictives ou récréatives nécessitant une ventilation mécanique a augmenté de façon significative, passant de 44 à 69 %. Dans le même temps, la proportion d'intoxiqués comateux s'est élevée de façon significative, passant de 53 à 73 %. La durée de ventilation mécanique ne s'est pas modifiée, de l'ordre de 2,2±4 jours. L'utilisation de drogues vasoactives lors des intoxications par des substances addictives ou récréatives a augmenté significativement, passant de 7 à 13 % des patients intoxiqués. Concernant l'hémodialyse, elle n'est requise que de façon exceptionnelle lors des intoxications par des substances addictives ou récréatives. La durée de séjour en réanimation présente une tendance statistiquement significative à augmenter, passant de 1,7±4,1 à 3,3±5,4 jours. Il en est de même de la durée du séjour hospitalier, passant de 5±10 jours à 6±10 jours. Lors des intoxications par des substances addictives ou récréatives, les taux de mortalité en réanimation et hospitalière augmentent de façon significative, passant respectivement de 1,7 à 5,6 % et de 1,7 à 6,7 %.

Évolution par classes pharmaco-toxicologiques

Concernant les produits psychotropes retrouvés dans les codes T40, T42 et T43[237], le nombre de séjours impliquant cette classe est passé de 1 402 en 1997 à 1 211 en 2008 soit une tendance significative à la baisse. La baisse du signalement des troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques (F13) corrobore cette tendance.

237. T40 Intoxication par narcotiques et psychodysleptiques [hallucinogènes] ; T42 Intoxication par anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques et anti-parkinsoniens ; T43 Intoxication par médicaments psychotropes, non classés ailleurs.

Concernant l'alcool (codes T51 et F10), le nombre de séjours impliquant l'éthanol est passé de 290 en 1997 à 392 en 2008 soit une tendance significative à la hausse.

Concernant les opiacés retrouvés par le code F11, le nombre de séjours les impliquant est passé de 286 en 1997 à 373 en 2008 soit une tendance significative à la hausse.

Discussion

Le nombre de publications dans la littérature médicale concernant les admissions en réanimation pour cause d'intoxication apparaît très limité. En limitant une revue de littérature à la problématique des admissions en urgence et/ou en réanimation des intoxications par psychotropes aux pays Européens et aux États-Unis, il est possible d'essayer de comparer dans un premier temps les données d'admission aux urgences des hôpitaux de celles ayant résulté en une admission en réanimation. La littérature pertinente est encore plus réduite si l'on tient compte de la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Une étude multicentrique réalisée en Espagne de février à avril 2000 et rassemblant 14 services révèle que les intoxications représentent 0,66 % (419 cas) des consultants aux urgences avec une petite prédominance des hommes (56 %) d'un âge moyen de 33 ans. Dans 78 % des intoxications, celles-ci étaient auto-infligées, impliquant des benzodiazépines (57 %), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (7 %), du paracétamol (4 %) et de l'alcool (26 %). Les drogues illicites étaient rapportées chez 6 % des patients et comprenaient la cocaïne (52 %), l'héroïne (25 %), l'ecstasy (15 %). Une polyconsommation était rapportée pour 36 % des usagers. Pour la totalité des intoxications, un transfert en réanimation n'a été nécessaire que dans 4 % des cas. Un seul patient est décédé (0,2 %) (Burillo-Putze et coll., 2003).

Une étude monocentrique en Grèce s'est intéressée aux admissions d'urgence dans le département de médecine interne des parasuicides tels que définis par la CIM 10. Les auteurs ont d'abord rapporté une augmentation des intoxications auto-infligées qui sont passées de 1 044 cas en 1980 à 5 025 cas en 1996. En 2003, les intoxications auto-infligées représentaient 3,8 % des admissions d'urgence en médecine interne. Ces services sont ceux recevant en première ligne les intoxications ne justifiant pas de la réanimation. Dans 37 % des cas, des barbituriques et/ou des benzodiazépines étaient impliquées, dans 33 % des cas des analgésiques non morphiniques, dans 3 % des opiacés. Les auteurs rapportaient que l'alcool était associé dans 8 % des cas. L'âge des patients influençait leur mode de parasuicide, les patients de moins de 40 ans utilisaient des analgésiques tandis que les patients âgés recouraient aux psychotropes. Une admission en réanimation a été nécessaire dans 11 % des cas (Hatzitolios et coll., 2001).

Une étude monocentrique longitudinale allemande s'est intéressée aux admissions en réanimation pour intoxication des personnes très âgées. Cette étude longitudinale a porté sur 55 991 patients de réanimation inclus durant les années 1982, 1992 et 1997. Les patients âgés d'au moins 65 ans représentaient 5,9 % des patients admis pour intoxication. L'âge moyen était de 75,0±7,3 ans (extrêmes : 65-97 ans). Parmi les admissions des sujets âgés, 40 % résultaient d'une intoxication médicamenteuse dont les circonstances pouvaient être un suicide, une tentative de suicide, une surdose aiguë accidentelle ou des effets adverses des médicaments. Chez les personnes très âgées, un surdosage accidentel (52 %) était un peu plus fréquent que les tentatives de suicide (48 %). D'une façon globale, en comparaison avec une population plus jeune, la durée moyenne d'hospitalisation était plus longue pour les intoxications médicamenteuses. Mais pour les ivresses aiguës et l'usage de drogues illicites, il n'y avait pas d'augmentation significative de la durée moyenne d'hospitalisation chez les personnes âgées *versus* les plus jeunes (Mühlberg et coll., 2005). Concernant les patients admis en réanimation pour effets adverses des médicaments, l'âge par lui-même n'était pas un facteur causal indépendant. Les facteurs dépendant de l'âge sont les polymédications, les polypathologies, les modifications pharmacodynamiques et/ou cinétiques ainsi que l'incidence des démences et des confusions. Concernant la mortalité liée aux intoxications chez les sujets âgés, les taux varient selon les études, allant de 14 % pour les sujets âgés de plus de 70 ans (Pichot et coll., 1990) à 2,2 % pour les sujets âgés de plus de 60 ans (Mühlberg et coll., 2005). La mortalité chez les sujets âgés intoxiqués était globalement 9 fois plus élevée que chez les sujets intoxiqués plus jeunes. Le problème majeur des effets adverses des médicaments chez les sujets âgés, identifié par les auteurs, vient de l'altération physiologique de la fonction rénale avec l'âge. Ce déclin dépendant de l'âge de l'élimination rénale des médicaments est un fait majeur des intoxications du sujet âgé (Mühlberg et coll., 2005).

Les données médico-légales aux États-Unis avaient montré en 2007 que les intoxications non intentionnelles étaient devenues la 2e cause de mort accidentelle, après les accidents de la route. Aux États-Unis, un État, la Floride, sert d'observatoire médico-légal pour les morts d'origine toxique dans la mesure où des dosages systématiques de certaines substances d'intérêt sont réalisés sur tous les décès suspects depuis de nombreuses années. Durant la période allant de 1990 à 2001, il avait été observé en Floride une augmentation des intoxications non intentionnelles de 325 %. Un rapport récent a étudié les taux de décès par surdose dans ce même État, de 2003 à 2009. Durant cette période, le nombre de décès présentant une concentration sanguine létale d'au moins une substance est passé de 1 804 à 2 905, soit une augmentation de 61 %. Ramené au nombre d'habitants, le taux de décès est passé de 10,6 à 15,7 pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 47,5 %.

Durant cette période, il a été observé une augmentation des décès associant toutes les substances d'intérêt, à l'exception de la cocaïne et de l'héroïne : le taux de décès en relation avec l'héroïne a diminué de 62 % et celui en relation avec la cocaïne de 39 %. Dans le même temps, le taux de décès associant des médicaments prescrits est passé de 7,3 à 13,4 pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 84 %. Les substances à l'origine des augmentations les plus importantes des taux de décès sont l'oxycodone (+ 265 %), l'alprazolam (+ 234 %), la méthadone (+ 79 %), l'hydrocodone (+ 35 %) et la morphine (+ 26 %). En 2009, le nombre de décès par médicaments prescrits équivalait à 4 fois le nombre de décès par drogues illicites (CDC, 2011). En 2009, 86 % des morts par surdose ne sont pas intentionnelles, 11 % sont des suicides, 3 % sont indéterminées et 0,4 % sont des homicides. Les décès par surdose impliquaient des médicaments prescrits dans 76 % des cas, une drogue illicite dans 34 % et la combinaison des deux dans seulement 10 % des cas. Le top 7 des substances retenues comme cause de décès figure dans le tableau I (CDC, 2011). Dans cette augmentation du nombre des décès, le CDC retenait comme facteur l'augmentation du nombre des cliniques de la douleur.

Tableau I : Top 7 des substances retenues comme cause du décès (/100 000 habitants) en 2003 et 2009 dans l'État de Floride (d'après CDC, 2011)

2003	2009
Cocaïne (3,2)	Oxycodone (6,4)
Méthadone (2,2)	Alprazolam (4,4)
Oxycodone (1,7)	Méthadone (3,9)
Héroïne (1,4)	Cocaïne (2,8)
Morphine (1,3)	Morphine (1,6)
Alprozolam (1,3)	Hydrocodone (1,4)
Hydrocodone (1,1)	Héroïne (0,5)

Dans notre étude menée de 1997 à 2008, le nombre annuel d'intoxications montre une tendance significative à augmenter, toutes causes confondues, avec parallèlement une tendance à la diminution des intoxications médicamenteuses. Ces variations doivent être interprétées à la lumière de certains paramètres. L'activité de réanimation est une activité normée, soumise à autorisation. Dans ce contexte, le nombre de lits est réglementé. Pour la période d'étude, le nombre de services participants a été maintenu constant, le nombre de lits a peu varié ; il en est de même de la durée moyenne de séjour. Les services de réanimation participant à l'étude se caractérisent par des coefficients d'occupation avoisinant les 100 %, ce qui limite les possibilités de variations. Mais à l'inverse, malgré la longueur de la période de 12 ans et l'évolution des produits mis sur le marché, cette étude montre qu'il n'y a pas

eu de diminution, et au contraire même une tendance à l'augmentation du nombre de séjours liés à des intoxications toutes causes confondues, notamment par l'alcool et par les produits addictifs et récréatifs. Dans le même temps, l'âge moyen des patients admis a crû. La proportion de patients très âgés a augmenté aussi bien en ce qui concerne les médicaments que les produits addictifs ou récréatifs. Ceci mériterait d'être exploré en termes de nature des produits qualifiés d'addictifs et récréatifs et impliqués dans les intoxications des personnes très âgées. Fait caractéristique des séjours liés à la consommation de produits addictifs et récréatifs, l'augmentation du nombre de patients âgés de moins de 25 ans qui est passé de 11 à 15 %. La gravité croissante de tous les types d'intoxications et notamment par les substances addictives ou récréatives et les psychotropes est attestée par l'accroissement de la valeur de l'indice de gravité simplifié (IGS II) aussi bien pour les médicaments que pour les produits addictifs et récréatifs. Malgré la baisse des séjours liés à la classe des psychotropes, les intoxications par les substances addictives et récréatives se caractérisent par une plus grande fréquence des patients comateux avec un recours plus fréquent à la ventilation artificielle. En l'absence d'analyses toxicologiques, il n'est pas possible d'inférer sur les produits ou classes de substances à l'origine de cette modification. L'augmentation de sévérité s'observe également sur l'appareil cardiovasculaire. L'augmentation globale de morbidité des intoxications par médicaments ou substances addictives ou récréatives est associée à une augmentation de mortalité hospitalière et en réanimation.

En conclusion, les données apportées par cette étude France-Ilienne multicentrique vont dans le même sens que les données des autres pays. Il existe de nombreuses limites à ce travail, la limite essentielle venant de l'absence de données de toxicologie analytique pertinentes qui oblige à une approche purement clinique de ces séjours en réanimation. Alors même que les moyens analytiques modernes permettent de réaliser de véritables « autopsies analytiques », l'absence d'organisation et de structuration de la toxicologie clinique hospitalière autour d'un projet clinique représente un frein essentiel à la progression des connaissances alors même que cette pathologie fait l'objet d'une augmentation de sa fréquence annuelle et de sa morbi-mortalité.

Frédéric J Baud, Patricia Martel, Philippe Aegerter, Bertrand Guidet et CUB-Réa
Hôpital Lariboisière, Réanimation Médicale et Toxicologique, Paris

Bibliographie

BURILLO-PUTZE G, MUNNE P, DUEÑAS A, PINILLOS MA, NAVEIRO JM, et coll. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med* 2003, **10** : 101-104

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), July 8, 2011

HATZITOLIOS AI, SION ML, ELEFTHERIADIS NP, TOULIS E, EFSTRATIADIS G, et coll. Parasuicidal poisoning treated in a Greek medical ward: epidemiology and clinical experience. *Hum Exp Toxicol* 2001, **20** : 611-617

MÜHLBERG W, BECHER K, HEPPNER HJ, WICKLEIN S, SIEBER C. Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit. *Z Gerontol Geriatr* 2005, **38** : 182-189

PICHOT MH, AUZÉPY P, RICHARD C. Acute drug poisoning in suicidal elderly patients 70 years' old and over. 92 cases in a medical ICU. *Ann Med Interne (Paris)* 1990, **141** : 429-430

Intérêt de l'approche galénique

La réflexion sur la galénique d'un médicament en développement doit intégrer deux dimensions : la prévention du mésusage et la prévention de la pharmacodépendance.

Mésusage, pharmacodépendance et galénique

La galénique peut influer sur l'induction de la dépendance via des paramètres principalement pharmacocinétiques et, sur les mésusages, via des paramètres de limitation des détournements.

Galénique

La galénique recouvre l'étude des formes d'administration des médicaments. La préparation du médicament qui a quitté le cadre artisanal de l'officine, est devenue industrielle et acquiert un haut degré de complexité et de sophistication. On retient aujourd'hui pour la pharmacie galénique une définition centrée sur la préparation, la conservation et la présentation des médicaments, impliquant la conception de leurs formes, leur biodisponibilité et leur conditionnement.

Mésusage

Il s'agit d'une utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionné à l'article R. 5121-21 du Code de la santé publique. Dans cette communication, nous ne nous attacherons pas aux mésusages à finalité thérapeutique, mais au mésusage correspondant au détournement, à savoir l'utilisation en dehors de la norme de l'usage dans une finalité autre que celle qui était prévue.

Pharmacodépendance

La pharmacodépendance est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer 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.

La pharmacodépendance entraîne souvent des mésusages (utilisation hors de l'indication thérapeutique, injection de formes orales...).

Problèmes identifiés

Deux grands types de problèmes peuvent être identifiés : l'apparition d'une pharmacodépendance lors d'une utilisation thérapeutique (dans ce cadre, la galénique joue un rôle via des paramètres pharmacocinétiques) ; les mésusages ou détournements d'usage qui peuvent être une conséquence de la pharmacodépendance ou s'inscrire dans le cadre d'un usage récréatif.

Plusieurs modalités de détournement pour lesquelles les propriétés galéniques jouent un rôle primordial ont été identifiées par les autorités de santé :
- la recherche d'effets positifs par l'utilisation d'un médicament psychoactif hors de sa voie d'administration normale. Ce détournement, qui constitue un comportement de transgression, est souvent une conséquence dommageable de la dépendance avec recherche d'un effet plus rapide ou plus intense (Cone, 2006). Cette recherche d'effets positifs peut aussi se manifester chez des patients qui vont consommer leurs opiacés d'une manière différente de la prescription (augmentation des doses...) (Raffa et Pergolizzi, 2010) ;
- la soumission chimique correspondant à l'administration à autrui à des fins criminelles ou délictuelles d'un ou plusieurs produits psychoactifs à l'insu de la victime ou sous la menace ;
- les médicaments vendus comme étant de l'ecstasy en raison de l'attractivité de leurs logos.

Qu'il s'agisse de la soumission chimique ou du détournement de la voie d'administration, les usagers vont altérer les formes orales solides (comprimés) en les écrasant (étape indispensable pour le sniff, l'injection, la soumission chimique), en les dissolvant (injection et soumission chimique) et en gérant la viscosité de la solution obtenue (problématique surtout pour l'injection où les volumes sont faibles).

Développements galéniques : une nécessité

Il est aujourd'hui nécessaire de considérer le développement de formes pharmaceutiques offrant une meilleure sécurité sur le plan galénique. Une meilleure prise en charge du traitement de la douleur s'est accompagnée d'une augmentation des prescriptions d'opiacés. Leur utilisation s'est développée non seulement dans le traitement des douleurs cancéreuses mais également dans celui des diverses douleurs chroniques. Tout traitement chronique

expose à un risque d'abus et/ou de dépendance (Ruan et coll., 2010 ; Schneider et coll., 2010 ; Webster et coll., 2009).

Les risques de détournement des médicaments, notamment en utilisant la voie injectable, sont très élevés dans la population des usagers de drogues. Pour éviter cette forme de mésusage, des formes galéniques innovantes sont attendues (Webster et coll., 2009).

Différentes stratégies sont utilisées pour développer de nouvelles formes galéniques.

Ralentir le délai d'apparition et l'effet de pic

La vitesse d'apparition des effets centraux et l'effet de pic (Compton et Volkow, 2006) sont des paramètres capitaux : les effets de renforcement sont en effet proportionnels à la vitesse d'apparition.

Limitation de la fréquence des prises

Des prises fréquentes potentialisent les effets de renforcement. Les médicaments de substitution des pharmacodépendances sont formulés pour éviter les pics plasmatiques répétés (buprénorphine haut dosage, patch nicotinique).

La durée d'action constitue également un paramètre important : une courte durée d'action sera associée à un renforcement et davantage à l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Pour des propriétés pharmacologiques identiques, les médicaments présentant un délai d'action rapide et une courte durée d'action sont associés à un potentiel d'abus plus élevé que ceux ayant un délai et une durée d'action plus longs (McColl et Sellers, 2006).

Modification du délai d'action

Les propriétés pharmacocinétiques d'une substance psychoactive sont déterminantes dans le développement de la pharmacodépendance et le mésusage éventuel qui en résulte. La vitesse d'absorption, le passage de la barrière hémato-encéphalique, et le délai d'action vont influer sur le développement de la dépendance (Mansbach et Moore, 2006).

Une apparition rapide de l'effet et une concentration maximale (Cmax) élevée vont favoriser les effets de récompense, et par conséquent l'abus et la pharmacodépendance (Webster, 2009 ; Webster et coll., 2009).

Un coefficient d'attractivité AQ (*abuse quotient*) a même été proposé pour les opiacés : AQ=Cmax/Tmax[238], selon lequel une Cmax élevée et un temps court pour atteindre ce pic de concentration rendaient le médicament plus attractif et davantage susceptible d'abus (Raffa et Pergolizzi, 2010).

238. Tmax : temps nécessaire pour atteindre la Cmax

Une solution pour limiter le potentiel de dépendance réside dans le développement de formes à libération prolongée. Cependant, la commercialisation de ces formes plus dosées à libération prolongée permet, en cas de mésusage, d'en extraire une plus grande quantité de principe actif. Ainsi, dans ce cas, limiter le potentiel de dépendance reviendrait à favoriser le développement de formes plus propices au détournement (GAO, 2003 ; Webster, 2009).

L'approche cinétique est intéressante uniquement si la spécialité est formulée pour résister à son extraction, son écrasement ou toute modification pouvant être entreprise pour modifier sa forme pharmaceutique initiale.

Développement de prodrogues

Les prodrogues sont des substances pharmacologiques qui sont administrées sous une forme inactive (ou très peu active) ; elles nécessitent une transformation enzymatique pour obtenir le principe actif (Katz, 2008 ; Webster, 2009 ; Wick, 2009).

L'intérêt des prodrogues ne se limite pas à ralentir le délai d'action : si les enzymes nécessaires à la transformation sont intestinales, on peut facilement imaginer que cette transformation n'aura pas lieu en cas de mésusage par voie intraveineuse ou sniff. De plus, si les enzymes sont présentes en faible quantité, on dispose d'un moyen de régulation limitant la quantité de principe actif (Webster, 2009). Des prodrogues d'opioïdes ou d'amphétamines sont en développement aux États-Unis. Le Vyvanse®, dextroamphétamine conjuguée avec la L-Lysine, indiqué pour le traitement du TDAH (trouble déficit de l'attention/hyperactivité), est commercialisé aux États-Unis.

Limiter l'escalade des doses

Aux États-Unis, la première mesure prise pour enrayer les consommations abusives et réduire le développement de la dépendance à la morphine a été, en 1914, de limiter les doses des préparations contenant des opiacés (*Harrisson Narcotic Act*, ou loi Harrisson, sur la régulation de l'importation, la fabrication, la distribution et la prescription des opiacés).

Certaines formulations galéniques posent le problème de doses restantes après la prise par le patient. Par exemple, la dose résiduelle dans les patchs de fentanyl après utilisation reste létale (Tharp et coll., 2004) ; elle représente, selon les prescriptions, entre 28 et 84 % de la dose initiale (Marquardt et coll., 1995).

Le problème de la dose est complexe : elle dépend du patient visé (adulte, enfant), de l'indication, de la libération immédiate ou non. Il est acquis qu'augmenter la dose d'un principe actif doté d'un potentiel de dépendance tend à augmenter le risque. L'évaluation du potentiel d'abus nécessite de disposer de données sur la biodisponibilité. Une faible biodisponibilité peut

être liée à un premier passage hépatique important ou une mauvaise résorption. Dans les deux cas, la dose unitaire du médicament devra être augmentée (Mansbach et Moore, 2006), ce qui majore le risque en cas de détournement de la voie d'usage.

Prévenir le mésusage qui augmente les effets subjectifs

Différentes stratégies ont été développées pour limiter les effets renforçants et les risques de détournement.

Ajout de substances dissuasives ou barrières chimiques

Ces formulations contiennent des substances pharmacologiques ajoutées, afin de réduire le plaisir ressenti lorsque la formulation est chimiquement ou physiquement altérée à la recherche d'effets psychiques positifs. Deux techniques ont été utilisées : l'ajout d'un antagoniste rendant inactif le principe actif ou l'ajout d'une substance aversive qui entraîne des effets désagréables lors de l'utilisation de doses suprathérapeutiques (Webster et coll., 2009).

Dans la première stratégie, des molécules antagonistes du principe actif sont ajoutées à la formulation dans le but de réduire les effets renforçants d'un médicament qui pourraient être provoqués lorsque celui-ci est pris en excès ou par une voie d'administration autre que celle indiquée. L'antagoniste se libère uniquement si l'intégrité du comprimé est altérée, par écrasement, par dissolution, ou tout autre mode d'extraction possible. En 2010, cela concernait uniquement les antagonistes des opiacés, comme la naloxone ou la naltrexone (Coleman et coll., 2005 ; Webster, 2009 ; Wick, 2009 ; Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Ruan et coll., 2010 ; Webster et Fine, 2010).

Dans la seconde stratégie, l'ajout de substances aversives provoque des effets indésirables si l'usager utilise la spécialité écrasée ou en excès (Webster, 2009 ; Webster et coll., 2009 ; Schneider et coll., 2010 ; Webster et Fine, 2010). Pris dans les indications prévues par l'AMM, l'agent aversif reste séquestré dans la formulation et ne produit normalement pas ses effets désagréables. L'Acurox® (oxycodone coformulée avec de la niacine) est en attente d'AMM aux États-Unis.

Prévenir le détournement des formes orales ou barrières physiques

Ces formulations présentent des barrières physiques au détournement afin d'empêcher l'extraction du principe actif par tout moyen physique ou chimique (Coleman et coll., 2005 ; Katz, 2008 ; Webster, 2009 ; Webster et coll., 2009 ; Wick, 2009 ; Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Webster et Fine, 2010).

De nouvelles technologies sophistiquées de comprimés matriciels (Marinol®, Oxycontin®, Remoxy®, Rexista®, COL003, COL172), telles la technologie DETERx ou Securel, ont été développées ainsi que des comprimés réservoirs (Concerta®), technologie OROS® push-pull.

Ce type de formulation est intéressant dans la problématique du détournement car il permet d'avoir un effet cinétique retard associé à une forme pharmaceutique difficile à écraser ou à extraire. C'est la technologie qui a été retenue par Alza corp. pour la formulation de l'hydromorphone (analgésique opioïde), actuellement en phase III et connue sous le nom de Jurnista™ dans l'Union Européenne et d'Exalgo™ aux États-Unis (Webster et coll., 2009).

Inclusion d'excipient

L'approche d'inclusion consiste à ajouter un excipient afin d'alerter une victime potentielle dans le cas de la soumission chimique, ou bien afin de limiter l'extraction chimique du médicament. Les molécules ajoutées peuvent être des gélifiants, des colorants...

Réduire l'accès au mésusage

Afin de limiter le mésusage, il est parfois possible d'envisager le développement de formes galéniques différentes, par exemple l'utilisation de patchs au lieu des comprimés car l'extraction du principe actif est rendue plus difficile (Sellers et coll., 2006 ; Katz, 2008).

Évaluation galénique

Un des points clés de ces développements est l'évaluation du bénéfice de ces nouvelles formes pharmaceutiques en ce qui concerne la réduction du risque d'abus ou de mésusage.

Réglementation générale de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments

L'évaluation du potentiel d'abus des médicaments ne fait pas partie intégrante des phases exigées dans les essais cliniques lors de la demande de commercialisation d'un médicament (AMM) en Europe. En revanche, aux États-Unis, une évaluation du risque d'abus et de dépendance doit être menée avant commercialisation des médicaments agissant sur le système nerveux central (*Code of Federal Regulations*, *Title* 21, *Part* 314.50) (Mansbach et coll., 2003).

La *Food and Drug Administration* (FDA) a publié plusieurs versions du « *Draft Guidelines for Abuse Liability Assessment* », qui décrit l'évaluation du potentiel d'abus des substances psychoactives (Balster et Bigelow, 2003).

Au Canada, a été publiée en 2007 une « ligne directrice » (outil administratif n'ayant pas force de loi) sur l'évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central, décrivant les études

cliniques nécessaires à l'évaluation du potentiel d'abus des nouveaux médicaments, ou des médicaments en cours de réévaluation (Autorité du ministère de la santé Canadien, 2007).

À l'heure actuelle, les autorités européennes commencent à prendre en compte la problématique de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments au cours de leur développement. L'agence européenne du médicament, l'EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*), a diffusé en 2006 des recommandations[239] sur la mise en place d'études précliniques (chez l'animal) visant à évaluer le potentiel d'abus des médicaments.

Problématique spécifique de l'approche galénique et absence de standard

Aux États-Unis, la « *Guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs* » du *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) a proposé en 2010 de considérer la solubilité de la molécule active ainsi que son aptitude à être extraite et suggère des essais cliniques chez l'Homme.

Au Canada, la ligne directrice de 2007 propose l'étude des caractéristiques physicochimiques du produit susceptibles d'augmenter la possibilité des abus par voie injectable ou pulmonaire ; elle recommande des études *in vitro* sur l'extractabilité et des essais cliniques chez l'Homme.

En revanche, il n'existe aucune recommandation spécifique en Europe.

On ne dispose donc à l'heure actuelle que de grands principes (Wright et coll., 2006 ; Webster et coll., 2009).

Études *in vitro*

Ces études visent à évaluer dans quelle mesure il est possible de « trafiquer » la formulation. Le détournement des formes pharmaceutiques est en général réalisé dans le but d'augmenter les effets subjectifs ressentis par le sujet ou d'obtenir une action plus rapide (Cone, 2006 ; McColl et Sellers, 2006).

En 2005, le *College on Problems of Drug Dependence* (CPDD, États-Unis) a organisé une conférence sur la formulation des médicaments et le potentiel d'abus (Anonyme, 2006 ; Grudzinskas et coll., 2006 ; Schuster, 2006). Pour estimer la résistance au mésusage, des publications décrivent des procédures de simulation de l'écrasement, des dissolutions...

Solubilité

L'évaluation de la solubilité du médicament dans différents solvants est fondamentale. Il serait nécessaire de disposer de protocoles standardisés (Mansbach et Moore, 2006).

239. EMEA. Guideline on the Non clinical investigation of the dependence potential of medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/94227/2004. March 2006

Injectabilité

Le caractère « injectable » pour un toxicomane ne correspond pas à la définition d'un médicament injectable : il s'agit pour les usagers de drogues d'une solution qui a un aspect acceptable et qui puisse passer dans une aiguille. Il n'y a évidemment aucune recommandation pour tester cette propriété d'injectabilité.

À titre d'exemple, l'équipe australienne d'Allaham et coll. (2004) propose un appareil composé d'un moteur relié à une seringue de taille standard renfermée dans une chambre thermostatée pour s'affranchir des variations de température pouvant influer sur la viscosité de la formulation. Cet appareil est chargé de mesurer la force à appliquer au piston de la seringue afin que son contenu puisse être aspiré dans le corps de la seringue (« seringabilité ») ou libéré par l'aiguille (injectabilité).

Extractability Rating System (ERS)

Certains auteurs ont essayé de standardiser l'évaluation de l'extractabilité des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques (Katz et coll., 2006). Si les travaux se réfèrent aux opioïdes, ces publications posent les bases de méthodologies intéressantes qui pourraient être appliquées à d'autres substances psychoactives.

Dans cette méthode, l'extraction est caractérisée par sa facilité, la pureté de l'extrait obtenu, l'efficience de l'extraction (pourcentage extrait) et la puissance de l'extraction (nombre de doses contenues dans l'extrait). Les techniques d'extraction sont classées en quatre catégories : extraction par de simples manipulations physiques, extraction par une étape chimique unique, extraction nécessitant plusieurs étapes chimiques et extraction par des techniques complexes.

Après avoir effectué une batterie de tests d'extractabilité du principe actif dans différents solvants et avoir établi les caractéristiques des extraits obtenus, un score est attribué en fonction de la probabilité d'abus pour chaque voie. Ce score va de 1 (très improbable) à 5 (très probable).

Il est nécessaire de standardiser l'évaluation *in vitro* de la résistance physique au détournement et de l'extractabilité du principe actif (Katz et coll., 2007).

Détectabilité

Olsen et collaborateurs ont mené une étude afin d'évaluer la concentration, le goût et l'aspect de 9 médicaments sédatifs introduits sans mélanger dans du Coca-Cola™ ou de l'alcool. Cette étude évoque la possibilité d'anticiper le risque d'utilisation criminelle des médicaments en vérifiant l'alerte potentielle de la victime. Elle pose aussi la problématique importante suivante : qui va tester afin d'évaluer la détectabilité (Olsen et coll., 2005) ?

Relation prix/consommation

Il est important de considérer l'évaluation des usagers abuseurs. Il existe des études qui décrivent la relation entre la consommation et le « coût » de la substance sous forme d'une courbe : la résistance au trafic fait partie du « coût » (Hursh et coll., 2005). La consommation du produit est inversement proportionnelle à son prix. Le coût est mesuré en fonction des efforts nécessaires pour transformer la forme pharmaceutique en une forme abusable (nombre d'étapes, difficultés d'extraction, équipement spécial, prix et énergie dépensée...). Il serait important de valider et de standardiser la réalisation d'études utilisant ces modèles économiques.

Développement d'échelles d'évaluation

Wright et coll. (2006) ont décrit une échelle permettant de classer les formes pharmaceutiques en fonction de la facilité avec laquelle il est possible de les trafiquer. Cette échelle de résistance au mésusage classe les formes pharmaceutiques dans 7 niveaux allant de « *no preparation needed for abuse* » à « *resistant to re-manufacture* ».

Butler et coll. (2006) ont développé et validé une échelle permettant d'évaluer l'attractivité des différentes formes pharmaceutiques d'opioïdes pour les usagers abuseurs. Les 17 items de cette échelle ont été sélectionnés en collaboration avec des usagers abuseurs. Les auteurs affirment que cette échelle pourrait être utilisée pour évaluer l'attractivité des nouvelles formes pharmaceutiques non encore commercialisées (Butler et coll., 2006). Cette échelle a été utilisée par les auteurs pour évaluer en pré-marketing le potentiel d'attractivité du Remoxy®, un analgésique opiacé (Butler et coll., 2010).

Principes d'évaluation du potentiel d'abus chez l'Homme

Dans le développement d'un médicament et afin d'obtenir l'AMM, il faut montrer l'efficacité et la sécurité de ce médicament lors de son utilisation. Pour les formes pharmaceutiques avec ajout d'antagoniste, il est nécessaire de montrer que celui-ci n'est pas libéré. Il n'y a pas d'étude évaluant un éventuel syndrome de sevrage chez des consommateurs d'opiacés qui manipuleraient ces formes pharmaceutiques avec ajout d'antagoniste (Ruan, 2011). En revanche, dans la littérature, un syndrome de sevrage ou une impression de mauvaise expérience lors d'une utilisation détournée de ces formes avec ajout d'antagoniste sont rapportés (Alho et coll., 2007 ; Jang et coll., 2010 ; Ruan et coll., 2010).

Les essais évaluant les effets aigus de différentes doses de substances chez des usagers récréatifs sont considérés aujourd'hui comme le « *gold standard* » en matière d'évaluation initiale du potentiel d'abus des substances (Schoedel et Sellers, 2008). Ils permettent de prédire la probabilité d'abus d'une substance par des sujets abuseurs, et le risque de *deal* et de vente dans la rue. Toutefois, ils ne permettent pas de déterminer dans quelle mesure les patients recevant la

substance pour des raisons thérapeutiques sont susceptibles de présenter un abus ou un mésusage (Griffiths et coll., 2003 ; McColl et Sellers, 2006).

Les études évaluant l'abus chez l'Homme sont réalisées relativement tard dans le développement du médicament, lorsque la dose est fixée, et les principaux effets indésirables connus (Mansbach et coll., 2003).

Ce type d'étude a été réalisé à des fins de comparaison de formulations galéniques ; par exemple pour le méthylphénidate à libération immédiate et la forme à libération prolongée, une différence significative dans les effets subjectifs ressentis a été mise en évidence (Parasrampuria et coll., 2007a et b). Des études de « *drug liking* » ont été menées chez des sujets utilisateurs récréatifs de substances psychoactives qui tendent à montrer une réduction des effets subjectifs, en particulier de l'euphorie, avec des comprimés écrasés du produit Embeda® (combinaison morphine/naltrexone). Une étude chez des usagers occasionnels récréatifs par voie intraveineuse a été menée : elle comparait les effets d'injection de morphine seule et de morphine associée à de la naltrexone afin de simuler au mieux l'injection d'Embeda® ; 71 % des patients ont décrit une diminution de l'euphorie lors de l'injection de l'association (Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Ruan, 2011).

L'apport de ce type d'étude dans l'évaluation du potentiel d'abus des nouvelles formes galéniques est aujourd'hui discuté, principalement parce qu'on ne laisse pas les usagers « trafiquer » eux-mêmes leur formulation dans ces tests (Comer et coll., 2008).

En 2010 a été publiée la première étude prospective (Comer et coll., 2010) comparant la buprénorphine intraveineuse, le mélange buprénorphine/naloxone *versus* héroïne et placebo chez 12 sujets sous traitement de substitution aux opiacés par buprénorphine. Cet essai montre que l'association buprénorphine/naloxone engendre moins fréquemment d'auto-administration ; le « *drug-liking* » et le désir de reprendre le produit étaient aussi plus faibles avec l'association et les sujets seraient prêts à payer l'association beaucoup moins chère que l'héroïne ou la buprénorphine seule.

Implication française importante

Rôle et implication de l'Afssaps dans l'évaluation de la résistance au détournement des médicaments

Actions au niveau national

En février 1997, un groupe de travail sur la soumission chimique a été créé par l'Afssaps. La réflexion menée a conduit à la rédaction d'un rapport adressé au Ministre de la Santé en juillet 1997. La Direction Générale de la Santé a alors

été chargée de piloter un groupe interministériel afin de proposer des mesures d'information et de prévention sur le risque d'usage criminel des médicaments.

À la demande de ce groupe de travail, une première enquête nationale sur l'usage criminel des produits psychoactifs a été menée entre 1998 et 2002.

L'Afssaps a décidé en 2003 la mise en place d'une enquête prospective de suivi des cas de soumission chimique afin d'obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas survenant en France.

En 2001, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) a émis un avis défavorable à la mise sur le marché d'une benzodiazépine sous forme de gouttes buvables et a proposé l'application systématique de mesures galéniques à tous les médicaments impliqués dans la soumission chimique. En 2004, la CNSP a émis un avis défavorable à la mise sur le marché d'une forme de comprimé effervescent de zolpidem.

En octobre 2005, aux Quatrièmes Ateliers de Pharmacodépendance à Biarritz, une table ronde a permis d'initier pour la première fois, une réflexion avec l'industrie pharmaceutique sur les mesures galéniques à appliquer pour limiter le risque de détournement de certains médicaments.

En 2007, sur proposition de la CNSP, le Directeur général de l'Afssaps a décidé la création du groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments », rattaché à la Commission d'AMM.

La même année (2007), l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a émis des recommandations afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à mettre au point des méthodes permettant de déceler la présence de médicaments dans les boissons ou les aliments, pour prévenir les agressions sexuelles.

Actions aux niveaux européen et international

En septembre 2008, à l'occasion de la Présidence Française de l'Union Européenne, l'Afssaps a organisé une conférence afin de présenter les données récentes sur la soumission chimique et les mesures de prise en charge des victimes et de prévention à des experts concernés par ce champ au niveau européen.

En 2009, sous l'impulsion de la France et de l'Argentine, la Commission des stupéfiants de l'ONU a adopté une résolution portant sur l'utilisation des techniques pharmaceutiques pour lutter contre les agressions sexuelles facilitées par la drogue.

En 2010, la Commission des Stupéfiants de l'ONU a adopté une deuxième résolution, initiée par l'Afssaps et présentée par l'Union Européenne, relative à la coopération internationale pour lutter contre l'administration à l'insu de

la victime de substances psychoactives à des fins criminelles. Le dispositif prévoit notamment l'examen par les États de recommandations galéniques pour l'industrie pharmaceutique destinées à prévenir le détournement des médicaments.

En juillet 2010, conformément aux objectifs de la résolution, l'Organe International de Lutte Contre les Stupéfiants (OICS) a adressé un questionnaire à l'ensemble des États Membres afin de collecter des informations sur la soumission chimique et le cas échéant, les actions ayant été mises en œuvre dans les différents pays. L'Afssaps a ainsi transmis à l'OICS et l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC), les résultats des enquêtes relatives à la Soumission chimique et le protocole de l'enquête, ainsi que les recommandations galéniques relatives à la soumission chimique élaborées par le groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement » et validées au niveau national par l'Afssaps et le LEEM (les entreprises du médicament).

Travaux du Groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments »

Le Groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » a élaboré trois projets de recommandations galéniques.

Recommandations relatives à la soumission chimique

Le champ d'application de ces recommandations concerne en priorité les médicaments en développement pour lesquels un risque d'usage à des fins de soumission chimique a été identifié, ainsi que les médicaments commercialisés pour lesquels un usage détourné à des fins de soumission chimique a été montré. Ces recommandations ont été validées au niveau national par l'Afssaps par le biais de ses différentes Commissions (Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et Commission d'AMM) et de ses différents groupes de travail (Comité technique des CEIP et Groupe Pharmaceutique) et par le LEEM.

Recommandations relatives aux intoxications accidentelles

Ces recommandations visent à limiter les intoxications accidentelles chez l'enfant. Ce projet de recommandations a été accueilli favorablement par le Comité d'Orientation Pédiatrique (COP) de l'Afssaps. Il sera soumis à la Commission d'AMM puis au LEEM avant d'être proposé également à l'EMEA.

Recommandations relatives au détournement de la voie d'administration

Ces recommandations sont en cours d'élaboration par le groupe de travail. Elles seront adoptées au niveau national selon le même processus que pour les deux autres projets de recommandations.

Étude sur la galénique intitulée : « Élaboration et validation d'un référentiel permettant d'évaluer de manière standardisée la résistance au détournement des médicaments sur le plan galénique »

L'Afssaps a financé en 2010 une étude en pharmacotechnie. Cette étude a débuté en janvier 2010 et devrait se terminer fin 2011.

L'objectif principal de cette étude est l'élaboration et la validation d'un référentiel permettant d'évaluer de manière standardisée la résistance au détournement des médicaments destinés à une administration par voie orale. Ce référentiel permettra d'assortir les recommandations galéniques visant à limiter le détournement des médicaments « sensibles ».

Les résultats de cette étude seront présentés aux différents groupes de travail et Commissions compétents (Groupe pharmaceutique, Commission d'AMM et Commission nationale de la Pharmacopée) et au LEEM avant d'être soumis au niveau européen au Conseil de l'Europe afin d'inscrire à la Pharmacopée européenne, le prototype, les tests pharmacotechniques à réaliser et l'échelle de résistance au détournement.

Caroline Victorri-Vigneau
Pharmacologie Clinique, CHU de Nantes

BIBLIOGRAPHIE

ALHO H, SINCLAIR D, VUORI E, HOLOPAINEN A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and Alcohol Dependence* 2007, **88** : 75-78

ALLAHAM A, STEWART P, MARRIOTT J, MAINWARING DE. Flow and injection characteristics of pharmaceutical parenteral formulations using a micro-capillary rheometer. *International Journal of Pharmaceutics* 2004, **270** : 139-148

ANONYME. Impact of Drug Formulation on Abuse Liability, Safety and Regulatory Decisions. Proceedings and abstracts of a conference, Bethesda, Maryland, USA, April 2005. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S1-S89

AUTORITÉ DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ CANADIEN. Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central. 2007. Consulté sur le site de la FDA le 1er mai 2010. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfbdgpsa/pdf/prodpharma/abuse_liability_abusif_usage_clin-fra.pdf.

BALSTER RL, BIGELOW GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** : S13-S40

BUTLER SF, BENOIT C, BUDMAN SH, FERNANDEZ KC, MCCORMICK C, et coll. Development and validation of an Opioid Attractiveness Scale: a novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers. *Harm Reduct J* 2006, **3** : 5

BUTLER SF, BLACK R, SERRANO JMG, FOLENSBEE L, CHANG A, KATZ N. Estimating attractiveness for abuse of a not-yet-marketed "abuse-deterrent" prescription opioid formulation. *Pain Med* 2010, **11** : 81-91

COLEMAN JJ, BENSINGER PB, GOLD MS, SMITH DE, BIANCHI RP, DUPONT RL. Can drug design inhibit abuse? *J Psychoactive Drugs* 2005, **37** : 343-362

COMER SD, ASHWORTH JB, FOLTIN RW, JOHANSON CE, ZACNY JP, et coll. The role of human drug self-administration procedures in the development of medications. *Drug and Alcohol Dependence* 2008, **96** : 1-15

COMER SD, SULLIVAN MA, VOSBURG SK, MANUBAY J, AMASS L, et coll. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 2010, **105** : 709-718

COMPTON WM, VOLKOW ND. Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S4-7

CONE EJ. Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: Evolving pseudoscience on the Internet. *Drug and Alcohol Dependence* 2006, **83** : S31-S39

GAO (GENERAL ACCOUNTING OFFICE). Oxycontin abuse and diversion and efforts to address the problem. Report to congressional requesters. 2003

GRIFFITHS RR, BIGELOW GE, ATOR NA. Principles of initial experimental drug abuse liability assessment in humans. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** (suppl 3) : S41-54

GRUDZINSKAS C, BALSTER RL, GORODETZKYC WC, GRIFFITHS RR, HENNINGFIELD JE, et coll. Impact of formulation on the abuse liability, safety and regulation of medications: the expert panel report. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S77-82

HURSH SR, GALUSKA CM, WINGER G, WOODS JH. The economics of drug abuse: a quantitative assessment of drug demand. *Mol Interv* 2005, **5** : 20-28

JANG DH, ROHE JC, HOFFMAN RS, NELSON LS. Severe opioid withdrawal due to misuse of new combined morphine and naltrexone product (Embeda). *Ann Emerg Med* 2010, **55** : 303-304

KATZ N. Abuse-deterrent opioid formulations: are they a pipe dream? *Curr Rheumatol Rep* 2008, **10** : 11-18

KATZ NP, BUSE DC, BUDMAN SH, WING VENUTI S, FERNANDEZ KC, et coll. Development and preliminary experience with an ease of extractability rating system for prescription opioids. *Drug Dev Ind Pharm* 2006, **32** : 727-746

KATZ NP, ADAMS EH, CHILCOAT H, COLUCCI RD, COMER SD, et coll. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations. *Clin J Pain* 2007, **23** : 648-660

MANSBACH RS, MOORE RA Jr. Formulation considerations for the development of medications with abuse potential. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S15-S22

MANSBACH RS, FELTNER DE, GOLD LH, SCHNOLL SH. Incorporating the assessment of abuse liability into the drug discovery and development process. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** (suppl 13) : S73-85

MARQUARDT KA, THARRATT RS, MUSALLAM NA. Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use. *Ann Pharmacother* 1995, **29** : 969-971

MCCOLL S, SELLERS EM. Research design strategies to evaluate the impact of formulations on abuse liability. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S52-S62

OLSEN V, GUSTAVSEN I, BRAMNESS JG, HASVOLD I, KARINEN R, CHRISTOPHERSEN AS, MØRLAND J. The concentrations, appearance and taste of nine sedating drugs dissolved in four different beverages. *Forensic Sci Int* 2005, **151** (2-3) : 171-175

PARASRAMPURIA DA, SCHOEDEL KA, SCHULLER R, GU J, CICCONE P, SILBER SA, SELLERS EM. Assessment of pharmacokinetics and pharmacodynamic effects related to abuse potential of a unique oral osmotic-controlled extended-release methylphenidate formulation in humans. *J Clin Pharmacol* 2007a, **47** : 1476-1488

PARASRAMPURIA DA, SCHOEDEL KA, SCHULLER R, SILBER SA, CICCONE PE, GU J, SELLERS EM. Do formulation differences alter abuse liability of methylphenidate? A placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study in recreational drug users. *J Clin Psychopharmacol* 2007b, **27** : 459-467

RAFFA RB, PERGOLIZZI JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs (Abingdon Engl)* 2010, **70** : 1657-1675

RUAN X. Sustained-release morphine sulfate with sequestered naltrexone for moderate to severe pain: a new opioid analgesic formulation and beyond. *Expert Opin Pharmacother* 2011, **12** : 999-1001

RUAN X, CHEN T, GUDIN J, COUCH JP, CHIRAVURI S. Acute opioid withdrawal precipitated by ingestion of crushed embeda (morphine extended release with sequestered naltrexone): case report and the focused review of the literature. *J Opioid Manag* 2010, **6** : 300-303

SCHNEIDER JP, MATTHEWS M, JAMISON RN. Abuse-deterrent and tamper-resistant opioid formulations: what is their role in addressing prescription opioid abuse? *CNS Drugs* 2010, **24** : 805-810

SCHOEDEL KA, SELLERS EM. Assessing abuse liability during drug development: changing standards and expectations. *Clin Pharmacol Ther* 2008, **83** : 622-626

SCHUSTER CR. History and current perspectives on the use of drug formulations to decrease the abuse of prescription drugs. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S8-14

SELLERS EM, SCHULLER R, ROMACH MK, HORBAY GL. Relative abuse potential of opioid formulations in Canada: a structured field study. *J Opioid Manag* 2006, **2** : 219-227

THARP AM, WINECKER RE, WINSTON DC. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches. *Am J Forensic Med Pathol* 2004, **25** : 178-181

WEBSTER LR. Update on abuse-resistant and abuse-deterrent approaches to opioid formulations. *Pain Med* 2009, **10** (suppl 2) : S124-S133

WEBSTER LR, FINE PG. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J Pain* 2010, **11** : 602-611

WEBSTER LR, BATH B, MEDVE RA. Opioid formulations in development designed to curtail abuse: who is the target? *Expert Opin Investig Drugs* 2009, **18** : 255-263

WICK JY. Drug-abuse deterrent formulations. *Consult Pharm* 2009, **24** : 356-362, 365

WRIGHT CIV, KRAMER ED, ZALMAN MA, SMITH MY, HADDOX JD. Risk identification, risk assessment, and risk management of abusable drug formulations. *Drug and Alcohol Dependence* 2006, **83** : S68-S76

Médicaments psychotropes et insécurité routière

La plupart des médicaments qui ont été montrés ou suspectés comme pouvant avoir un impact sur les capacités de conduite sont des psychotropes, mais l'impact de l'usage des médicaments psychotropes sur le risque d'accident de la route a fait l'objet de peu d'études épidémiologiques. Les médicaments psychotropes les plus étudiés quant à leur possible association avec le risque d'accident sont les benzodiazépines, les antidépresseurs et les antalgiques opioïdes. Quelques études ont mis l'accent sur le rôle possible d'autres classes de médicaments, mais les résultats sont peu nombreux et peu convaincants. Il s'agit essentiellement des médicaments utilisés dans le traitement du diabète, des pathologies cardiovasculaires, des myorelaxants et de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Après la présentation des principaux résultats disponibles dans la littérature épidémiologique, seront décrits les premiers résultats de l'étude CESIR-A en cours actuellement[240]. Il s'agit de la seule étude épidémiologique française d'envergure conduite sur ce thème. Ses résultats n'ont pas encore été tous publiés, notamment ceux qui nous intéressent ici, portant sur le lien entre l'abus de médicament et le risque d'accident.

Revue de la littérature

Plusieurs études mettent en évidence une augmentation du risque d'accident de la route chez les utilisateurs de certains médicaments psychotropes. Il s'agit d'études de cohortes (tableau I), d'études cas-témoins (tableau II) et enfin d'études de responsabilité (tableau III).

Benzodiazépines et apparentés

L'impact des benzodiazépines sur le risque d'accident de la circulation a fait l'objet du plus grand nombre d'études et avec les résultats les plus concluants (*Benzodiazepines/Driving Collaborative Group*, 1993 ; Barbone et coll., 1998). La force de l'association et la reproductibilité des résultats obtenus suggèrent

240. L'étude CESIR-A (Combinaison d'Études sur la Santé et l'Insécurité Routière – Appariement de bases de données nationales) est coordonnée par l'équipe « Prévention et prise en charge des traumatismes » de l'unité Inserm U 897.

fortement que l'utilisation des médicaments de la classe des benzodiazépines, qu'ils soient à visée hypnotique ou anxiolytique, est la cause de certains accidents, même s'il ne peut être exclu qu'une partie de l'effet provienne de l'indication (problèmes de sommeil par exemple). L'effet des benzodiazépines a été montré chez les personnes âgées (Ray et coll., 1992 ; Hemmelgarn et coll., 1997), mais aussi chez les conducteurs plus jeunes (Neutel, 1995 et 1998 ; Barbone et coll., 1998 ; Gustavsen et coll., 2008). Le risque d'accident de la route est plus élevé pendant la période d'initiation d'un traitement par benzodiazépine (Neutel, 1995 et 1998 ; Hemmelgarn et coll., 1997 ; Gustavsen et coll., 2008). Le risque d'hospitalisation suite à un accident de la route associé à la consommation de benzodiazépines diminue en effet en s'éloignant de la date de prescription (Neutel, 1995), reflétant une tolérance progressive. Un effet dose a été également mis en évidence dans des études conduites en *case-crossover*, comparant, pour un même conducteur, la probabilité d'exposition aux benzodiazépines immédiatement avant l'accident à la probabilité d'exposition au cours d'une période antérieure (Barbone et coll., 1998). Les benzodiazépines présentant une demi-vie longue semblent à l'origine d'un risque plus important pour la conduite que les benzodiazépines à demi-vie courte (Hemmelgarn et coll., 1997), suggérant que ces médicaments provoqueraient des somnolences le lendemain de leur prise. Pourtant, les médicaments hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (zopiclone et zolpidem), malgré leur demi-vie très courte, ont un effet sur le risque d'accident de la route significatif selon les résultats de deux études (Neutel, 1998 ; Gustavsen et coll., 2008). L'étude française CESIR-A apporte sur ce sujet un nouvel éclairage. Enfin, les résultats de certaines études ne sont pas significatifs, deux d'entre elles manquant de puissance à cause d'un effectif réduit (Leveille et coll., 1994 ; Drummer et coll., 2004), une troisième se basant sur les seules déclarations des patients (McGwin et coll., 2000). La dernière étude souligne que certaines molécules sont difficilement détectées, notamment le triazolam (*Benzodiazepines/Driving Collaborative Group*, 1993).

Antidépresseurs

Deux études menées chez des conducteurs âgés (≥65 ans) montrent une association significative entre le risque d'accident de la route et la consommation d'antidépresseurs de la classe des tricycliques, avec un risque relatif=2,2 [1,3-3,5] (Ray et coll., 1992) et un *odds ratio*=2,3 [1,1-4,8] (Leveille et coll., 1994). Bramness et coll. (2008) montrent un risque d'accident accru pour les conducteurs ayant reçu une prescription d'antidépresseurs, toutes classes confondues, mais sans ajustement sur les autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur la conduite (Bramness et coll., 2008). Deux autres études ne montrent pas d'association, peut-être à cause d'effectifs trop réduits (McGwin et coll., 2000 ; Movig et coll., 2004). Pourtant, malgré une population de 19 386 conducteurs de plus de 18 ans impliqués dans un accident, Barbone et coll. (1998) ne trouvent pas d'association avec l'utilisation des

inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et des tricycliques (Barbone et coll., 1998).

Lithium

Dans une étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte de personnes âgées (67 ans-84 ans), le risque d'être impliqué dans un accident corporel était multiplié par deux chez les personnes sous lithium. À l'inverse, la carbamazépine, utilisée comme stabilisateur de l'humeur mais aussi dans le traitement de l'épilepsie, ne montrait pas d'association (Etminan et coll., 2004).

Antalgiques opioïdes

L'étude conduite par Engeland et coll. (2007) suggère que le risque d'accident est augmenté chez les utilisateurs de codéine, morphine et oxycodone (SIR[241]=2 [1,7-2,4]), ce risque étant plus élevé chez les 18-54 ans. L'étude cas-témoin de Leveille et coll. (1994) montre également une augmentation du risque d'accident chez les utilisateurs d'antalgiques opioïdes (OR=1,8 [1-3,4]). De même, Mura et coll. (2003) montrent une association, sans distinction entre les dérivés opiacés licites et illicites, l'étude étant basée sur des dosages biologiques. Trois études avec de faibles effectifs ne montrent pas d'association (Skegg et coll., 1979 ; Drummer et coll., 2004 ; Movig et coll., 2004), de même que l'étude conduite chez les personnes âgées par Ray et coll. (1992). L'étude conduite dans la cohorte Gazel auprès de 13 548 salariés français suggérait un possible rôle de la douleur et/ou de son traitement dans le risque d'accident corporel (Lagarde et coll., 2005).

241. *Standardized Incidence Ratio*

Tableau I : Bilan des études de cohorte

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Bramness et coll., 2008 Norvège	Cohorte Avril 2004-Septembre 2006	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec blessure corporelle	Registre Exposés : - prévalents : toute exposition pendant l'étude - incidents : période *washout*[a]=180 jours - DDD Non exposés : - durant la période d'étude - pendant la période *washout*	Âge Genre	Antidépresseurs cycliques, antidépresseurs sédatifs Antidépresseurs les plus récents, antidépresseurs non sédatifs	SIR=1,4 [1,2-1,6] SIR=1,6 [1,5-1,7]	Moyenne
Gustavsen et coll., 2008 Norvège	Cohorte Janvier 2004-Septembre 2006	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec blessure corporelle	Registre Exposés : - 7 ou 14 jours après délivrance du médicament - incidents : période *washout*=180 jours - usages simultanés autorisés ou non Non exposés : - au psychotrope ou aux autres médicaments psychotropes prescrits	Âge Genre Autres médicaments prescrits	Zopiclone + zolpidem Nitrazépam Flunitrazépam	SIR=2,3 [2,0-2,7] SIR=2,7 [1,8-3,9] SIR=4,0 [2,4-6,4]	Bonne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Bramness et coll., 2007 Norvège	Cohorte Avril 2004-Septembre 2005	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec blessure corporelle	Registre Exposés : 7 ou 14 jours après délivrance du médicament - incidents : période *washout*=180 jours - usages simultanés autorisés ou non - DDD Non exposés : - durant la période d'étude - pendant la période *washout*	Âge Genre Autres médicaments prescrits	Carisoprodol Diazépam Salbutamol	SIR=3,7 [2,9-4,8] SIR=2,8 [2,2-3,6] SIR=1,1 [0,6-1,8]	Bonne
Engeland et coll., 2007 Norvège	Cohorte Avril 2004-Septembre 2005	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec blessure corporelle	Registre Exposés : - 7 ou 14 jours après délivrance du médicament - nombre de DDDs distribuées Non exposés : - non exposé ou non précédemment exposé au psychotrope ou à un médicament prescrit	Âge Genre Autres médicaments prescrits	Alcaloïdes naturels de l'opium BZD tranquillisants BZD hypnotiques NSAIDs (*Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*)	SIR=2,0 [1,7-2,4] SIR=2,9 [2,5-3,5] SIR=3,3 [2,1-4,7] SIR=1,5 [1,3-1,9]	Bonne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Neutel, 1998 Saskatchewan, Canada	Cohorte 1979-1986	323 658 > 20 ans	Registre Hospitalisation pour blessure liée à l'accident	Registre Exposés : - incidents : période *washout*=6 mois - usage répété : 3 prescriptions sur une période de 5 mois Non exposés : pas de prescription dans les 6 mois avant la prescription index	Âge Genre Autres médicaments prescrits	BZDs Triazolam Flurazépam Oxazépam Lorazépam Diazépam	OR=3,1 [1,5-6,2] OR=3,2 [1,4-7,3] OR=5,1 [2,3-11,6] OR=1,0 [0,3-3,7] OR=2,4 [1,0-6,3] OR=3,1 [1,4-6,5]	Moyenne
Neutel, 1995 Saskatchewan, Canada	Cohorte 1979-1986	323 658 > 20 ans	Registre Hospitalisation pour blessure liée à l'accident	Registre Exposés : - incidents : période *washout*=6 mois Non exposés : pas de prescription dans les 6 mois avant la prescription index	Âge Genre Précédent d'abus d'alcool Autres médicaments prescrits	BZD hypnotiques BZD anxiolytiques	OR=6,5 [1,9-22,4] OR=5,6 [1,7-18,4]	Moyenne
Ray et coll., 1992 Tennessee, États-Unis	Cohorte et *case-crossover* 1984-1988	16 262 65-84 ans	Registre Accident avec blessure corporelle	Registre - usage actuel (dose et durée) - usage indéterminé - usage antérieur - pas d'usage	Âge Genre Race Adresse Année Suivi de soins médicaux Médicaments non psychotropes	BZDs Antidépresseurs cycliques Antihistamines Analgésiques opioïdes	RR=1,5 [1,2-1,9] RR=2,2 [1,3-3,5] RR=1,2 [0,6-2,4] RR=1,1 [0,5-2,4]	Bonne

[a] La période *washout* correspond à une période de non-consommation.
BZD : Benzodiazépines ; DDD : *Defined Daily Dose* ; OR : *Odds Ratio* ; RR : *Relative Risk* ; SIR : *Standardized Incidence Ratio*.

Tableau II : Bilan des études cas-témoins

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Delaney et coll., 2006 Québec	Cas-témoin nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 12 911 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conducteurs impliqués dans un accident avec au moins une blessure Témoins : échantillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : - aucun usage dans les 30 jours précédents - aucun usage dans l'année - usage fréquent : ≥ 5 prescriptions	Âge Genre Adresse Accident antérieur Score de maladie chronique Autres médicaments prescrits Évènements cardio-vasculaires	Warfarin	*Rate Ratio*=0,74 [0,55-1,05]	Bonne
Hemmelgarn et coll., 2006 Québec	Cas-témoin nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 13 300 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conducteurs impliqués dans un accident avec au moins une blessure Témoins : échantillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : - usage au cours des 12 derniers mois - exposition actuelle : usage durant les 30 derniers jours - DDD et dose-réponse	Âge Genre Adresse Accident antérieur Score de maladie chronique Autres médicaments prescrits	Insuline seule Hypoglycémiques oraux seuls Insuline + hypoglycémiques oraux Sulfonylurées Metformin Sulfonylurées + metformin Sulfonylurées + metformin (dose élevée)	*Rate Ratio*=1,4 [1,0-2,0] *Rate Ratio*=1,0 [0,9-1,2] *Rate Ratio*=1,0 [0,5-2,0] *Rate Ratio*=1,0 [0,8-1,1] *Rate Ratio*=1,0 [0,7-1,6] *Rate Ratio*=1,3 [1,0-1,7] *Rate Ratio*=1,4 [1,0-2,0]	Bonne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Etminan et coll., 2004 Québec	Cas-témoin nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 13 300 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conducteurs impliqués dans des accidents avec au moins une blessure Témoins : échantillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : - aucun usage au cours de l'année précédente - nombre de prescriptions - usage actuel : durant les 60 derniers jours	Âge Genre Adresse Accident antérieur Autres médicaments prescrits Score de maladie chronique	Lithium Carbamazépine	*Rate Ratio*=2,08 [1,11-3,90] *Rate Ratio*=0,83 [0,48-1,44]	Bonne
Movig et coll., 2004 Pays-Bas	Cas-témoin Mai 2000-Août 2001	110 cas 816 témoins	Urgences Cas : conducteurs de voiture ou de camionnette blessés Témoin : choisi au hasard dans le trafic routier	Échantillons urine/sang	Âge Genre Concentration d'alcool sanguin Autres médicaments prescrits Saison Moment de la journée	BZDs Opiacés	OR=5,05 [1,82-14,04] OR=2,35 [0,87-6,32]	Moyenne
Mura et coll., 2003 France	Cas-témoin Juin 2000-Septembre 2001	900 cas 900 témoins	Urgences Cas : impliqué dans un accident de la route non fatal Témoin : possédant un permis de conduire et suivi pour une raison non traumatique	Échantillons de sang et urine (ou sueur)	Âge Genre	Opiacés (licites et illicites) BZDs	OR=8,2 [2,5-27,3] OR=1,7 [1,2-2,4]	Moyenne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Hemmelgarn et coll., 1997 Québec	Cas-témoin nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 55 790 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conducteurs impliqués dans un accident avec au moins une blessure Témoins : échantillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : durée du traitement Nouvelle utilisation : période *washout*[a]=3 jours	Âge Genre Adresse Accident antérieur Autres médicaments prescrits Score de maladie chronique	BZDs à longue demi-vie BZDs à courte demi-vie	*Rate Ratio*=1,45 [1,04-2,03] *Rate Ratio*=1,04 [0,81-1,34]	Bonne
Leveille et coll., 1994 Puget Sound, États-Unis	Cas-témoin 1987-1988	234 cas 447 témoins ≥ 65 ans	Registre Cas : traités des suites d'un accident de véhicule à moteur au cours des 7 jours suivant l'accident Témoins : indemnes d'accident avec blessure corporelle depuis un an	Registre Évaluation de l'exposition : - quantité/jours - usage actuel : durant les derniers 60 jours - usage passé : entre les 2 derniers mois et 6 mois - nombre de médicaments psychotropes prescrits durant les 6 mois	Âge Genre Adresse Score de maladie chronique et passé médical Habitudes de conduite Race Statut marital Éducation Diabétique recevant un traitement	BZDs Antidépresseurs Opioïdes Antihistamines	OR=0,9 [0,4-2,0] OR=2,3 [1,1-4,8] OR=1,8 [1,0-3,4] OR=0,7 [0,3-1,7]	Excellente

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Honkanen et coll., 1980 Helsinki, Finlande	Cas-témoin 1977 (16 semaines)	201 cas 325 témoins	Urgences Cas : conducteurs blessés arrivant aux urgences dans les 6 heures Témoins : sélectionnés aléatoirement dans les stations essence	Échantillons de sang et interview	Jour de la semaine Heure du jour Lieu	Diazépam	Plus fréquemment retrouvé chez les patients que chez les témoins p=0,03	Moyenne
Skegg et coll., 1979 Oxford, Royaume-Uni	Cas-témoin Mars 1974-Février 1976	57 cas 1 425 témoins	Registre Cas : admissions hospitalières ou décès suite aux blessures dues à l'accident Témoin : sélectionnés aléatoirement dans le même hôpital	Registre Évaluation de l'exposition : médicaments prescrits au cours des 3 mois précédents	Âge Genre Adresse	Sédatifs et tranquillisants Tranquillisants mineurs	RR=5,2 [2,2-12,6] RR=4,9 [1,8-13,0]	Moyenne

[a] La période *washout* correspond à une période de non-consommation.
BZD : Benzodiazépines ; OR : *Odds Ratio* ; RR : *Relative Risk*.

Tableau III : Bilan des études de responsabilité

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Drummer et coll., 2004 3 États de Victoria, Australie	Responsabilité 1990-1999	3 398	Registre Conducteurs mortellement blessés	Toxicologie médico-légale	Âge Genre Alcool et drogues illicites Type d'accident Lieu Année	BZDs Opiacés (licites et illicites) Autres substances médicinales psychoactives	OR=1,27 [0,5-3,3] OR=1,41 [0,7-2,9] OR=3,78 [1,3-11]	Bonne
Longo et coll., 2000 Australie du sud	Responsabilité Avril 1995-Août 1995 Décembre 1995-Août 1996	2 500 conducteurs non mortellement blessés	Hôpital, service des urgences et des accidents Victimes d'accidents de la route non fatals ou qui survivent plus de 30 jours	Échantillons de sang	Alcool et drogues illicites	BZDs	Augmentation significative de la culpabilité	Moyenne
McGwin et coll., 2000 Alabama, États-Unis	Responsabilité et cas-témoin 1996	901 conducteurs ≥ 65 ans	Registre Responsabilité : sujets impliqués dans au moins un accident de voiture Cas-témoin : comparaison avec des conducteurs non impliqués dans des accidents	Questionnaire	Âge Genre Autres médicaments prescrits Kilométrage annuel Maladies associées	BZDs Antidépresseurs Anti-inflammatoires non stéroïdiens Inhibiteurs ACE Anticoagulants Bloqueur des canaux calciques Vasodilatateurs Hypoglycémiques oraux Insuline	OR=5,2 [0,9-30,0] OR=0,3 [0,1-1,0] OR=1,7 [1,0-2,6] OR=1,6 [1,0-2,7] OR=2,6 [1,0-7,3] OR=0,5 [0,2-0,9] OR=0,3 [0,1-1,0] OR=1,3 [0,7-2,4] OR=0,9 [0,4-1,8]	Moyenne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Jick et coll., 1981 Seattle, États-Unis	Responsabilité Janvier 1977-Décembre 1978	244 personnes avec un accident de voiture 15-64 ans	Registre Hospitalisation pour blessure suite à un accident de voiture	Registre Évaluation de l'exposition : au moins une prescription durant les 3 mois	Âge Genre	Médicaments sédatifs	Pas d'association	Faible

BZD : Benzodiazépines ; OR : *Odds Ratio.*

Résultats de l'étude française CESIR-A

L'étude CESIR-A consiste à apparier les données de remboursement de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (Cnamts) avec les données sur les accidents corporels recueillies par les forces de l'ordre (Bulletins d'Analyse des Accidents Corporels et Procès-Verbaux) (figure 1).

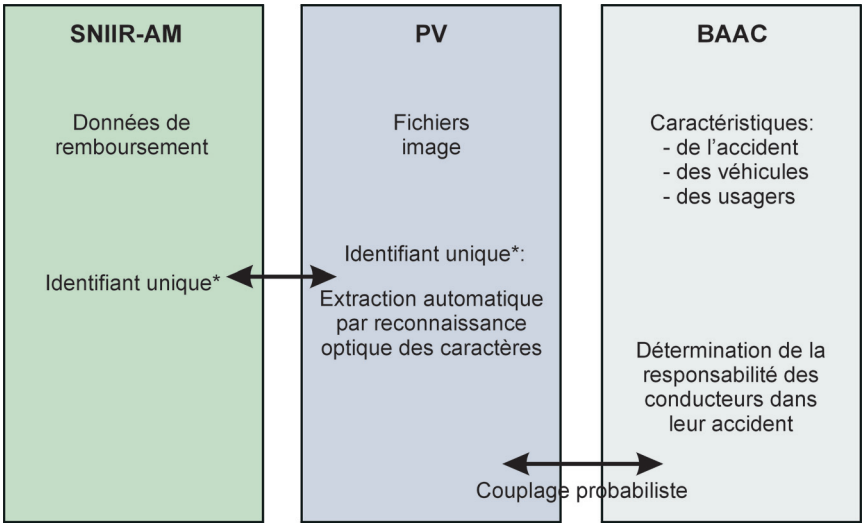


Figure 1 : Appariement des données de remboursement de la Cnamts avec les données sur les accidents corporels

SNIIR-AM : Système national d'informations inter-régimes de l'Assurance Maladie ; PV : Procès-verbaux ; BAAC : Bulletin d'analyse des accidents corporels

L'échantillon d'analyse est constitué de tous les conducteurs et piétons impliqués dans un accident corporel sur la période juillet 2005 à mai 2008, pour lesquels l'appariement est rendu possible par l'identification du numéro de sécurité sociale dans le procès-verbal d'accident.

Ce projet a permis de montrer qu'un peu plus de 3 % des accidents de la route en France étaient attribuables à une consommation de médicament, ce qui correspond à 120 morts et 2 500 blessés chaque année. Un risque accru d'accident a été mis en évidence pour les deux derniers niveaux du pictogramme (rouge et orange) apposé sur les boîtes de médicaments (Afssaps) (figure 2).

Analyse des médicaments selon le niveau 4 du classement ATC

Sur la période juillet 2005-mai 2008, la procédure globale d'extraction a permis de collecter des informations pour 72 685 conducteurs et 9 618 piétons accidentés. Une première analyse a consisté à rechercher parmi les

100 classes ATC[242] les plus consommées, celles qui étaient associées à une plus forte probabilité de responsabilité d'accident. Les résultats figurent dans le tableau IV. Il apparaît que les médicaments qui augmentent le risque de responsabilité d'un accident appartiennent à la classe des médicaments du système nerveux : anxiolytiques et hypnotiques, antidépresseurs, traitements de substitution aux opiacés et antiépileptiques.

Tableau IV : Classes ATC associées au plus fort risque d'accident de la route

	Odds Ratio [IC 95 %]	Fraction attribuable (%)
Psycholeptiques (N05)		
Anxiolytiques, dérivés des benzodiazépines (N05BA)	1,49 [1,36-1,63]	1,47
Hypnotiques, apparentés aux benzodiazépines N05CF)	1,29 [1,13-1,47]	0,42
Psychoanaleptiques (N06)		
Antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (N06AB)	1,44 [1,30-1,79]	0,90
Autres antidépresseurs (N06AX)	1,61 [1,38-1,87]	0,58
Autres médicaments du système nerveux (N07)		
Désordres addictifs, dépendance aux opiacés (N07BC)	1,88 [1,45-2,44]	0,33
Antiépileptiques (N03)		
Dérivés carboxamide (N03AF)	2,06 [1,41-2,99]	0,14
Dérivés acides gras (N03AG)	2,50 [1,75-3,57]	0,19

Odds ratios ajustés sur l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, l'année, le mois, le jour, l'heure, la localisation de l'accident, le type de véhicule, la gravité des blessures et le niveau d'alcool.

Analyse des médicaments selon le classement Afssaps utilisé pour définir le niveau du pictogramme apposé sur les emballages

Depuis 2005, l'Afssaps procède à l'établissement d'un pictogramme gradué en 3 niveaux apposé sur les emballages des médicaments présentant un risque pour la conduite afin de mettre en garde patients et prescripteurs (figure 2).

Figure 2 : Trois niveaux du pictogramme apposé sur les boîtes de médicaments

Les utilisateurs de médicaments de niveau 2 (OR=1,31 [1,24-1,40]) et de niveau 3 (OR=1,25 [1,12-1,40]) présentaient un risque plus élevé de responsabilité d'accident. L'association persistait après ajustement sur les affections

242. Classification anatomique, thérapeutique et chimique

de longue durée. Aucune association n'était mise en évidence avec le niveau 1 de la gradation. La fraction attribuable totale a été estimée à 3,3 % [2,7%-3,9%] (Orriols et coll., 2010).

Impact des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

L'analyse en *case crossover*[243], qui permet de mettre en évidence les effets aigus des médicaments, révèle un risque accru d'accident pour les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques (OR=1,13 [1,03-1,23]), mais pas d'association pour le zolpidem et la zopiclone. Les benzodiazépines hypnotiques auraient donc un effet sur le risque d'accident chez les nouveaux utilisateurs (ceux qui sont sous l'effet de la molécule). Les accidents chez les sujets exposés aux benzodiazépines hypnotiques se produisant plus fréquemment le matin, sur autoroute, suggèrent que ces accidents sont dus à la somnolence du conducteur. Un effet résiduel de ces médicaments le lendemain de la prise pourrait être une des causes de cette somnolence. Aucun effet du zolpidem ou de la zopiclone n'a été mis en évidence par cette même analyse. Il n'y aurait donc pas d'effet résiduel au lendemain d'une prise de ces médicaments qui présentent une demi-vie très courte (Orriols et coll., 2011).

L'utilisation du zolpidem était associée à un risque accru d'être responsable d'un accident de la route (OR=1,29 [1,08-1,54]), contrairement à l'utilisation de zopiclone et de benzodiazépines hypnotiques. Le risque de responsabilité n'était augmenté que parmi ceux qui avaient pris plus d'un comprimé de zolpidem par jour pendant les cinq mois avant l'accident. L'*odds ratio* correspondant était de 2,38 [1,61-3,52] par rapport à 1,07 [0,88-1,31] pour les patients avec une moindre consommation. Ce risque est donc probablement lié aux effets du médicament lorsqu'il est utilisé de façon inappropriée mais peut également être lié au comportement à risque de la population concernée (Orriols et coll., 2011).

Impact des traitements de substitution aux opiacés

L'altération potentielle des fonctions cognitives et psychomotrices des conducteurs sous l'effet d'opiacés est controversée, particulièrement dans le cadre d'un traitement de substitution pour lequel aucune étude populationnelle n'a été spécifiquement menée en France. Au total, 196 conducteurs participants de l'étude CESIR-A étaient exposés à au moins l'un des deux traitements de substitution aux opiacés (buprénorphine haut dosage ou méthadone) le jour de leur accident. Cette sous-population était jeune, essentiellement masculine, avec des co-consommations importantes, notamment

243. Le principe d'une étude en *case crossover* est de comparer la probabilité d'exposition aux médicaments pendant une période qui précède immédiatement l'accident (période cas) à la probabilité d'exposition aux médicaments pendant une période antérieure durant laquelle le sujet n'a pas eu d'accident (période témoin). Chaque cas est ainsi son propre témoin.

d'alcool et de médicaments correspondant aux pictogrammes de niveaux 2 et 3 (hypnotiques, anxiolytiques et antidépresseurs). Les conducteurs exposés à la buprénorphine haut dosage ou à la méthadone le jour de leur accident étaient significativement plus à risque d'être responsables de cet accident (OR=2,22 [1,54-3,20]). Les études expérimentales ou en simulateur de conduite ne montrant que peu ou pas d'effet significatif des opiacés chez les patients dépendants, il est peu probable que le risque observé soit directement lié au traitement. En revanche, chez les patients sous buprénorphine ou méthadone, la consommation de substances illicites ou le détournement de l'usage de certains médicaments disponibles sans ordonnance et contenant de la codéine sont fréquents. L'augmentation du risque d'être responsable d'un accident est donc probablement le résultat de la consommation de plusieurs substances pouvant avoir un effet délétère sur la conduite combinée à un comportement à risque d'une population aux caractéristiques particulières.

Impact des antidépresseurs

Les études épidémiologiques sur l'impact des antidépresseurs sur le risque d'accident de la route sont confrontées au problème de la confusion par l'indication. Alors que les études expérimentales montrent que certains médicaments antidépresseurs (par exemple : amitriptyline, mirtazapine) ont un effet délétère sur les capacités de conduite, la dépression peut elle-même les altérer.

Les résultats de l'analyse *case crossover* suggèrent que les conducteurs sont particulièrement à risque pendant les périodes d'initiation de traitement (OR=1,49 ; [1,24-1,79]) et de changement de traitement (OR=1,32 ; [1,09-1,60]). Ces résultats indiquent qu'il y a un effet des antidépresseurs. L'augmentation du risque d'accident de la route suite à un changement de traitement pourrait également être le signe d'un état dépressif instable ou aggravé. Notre étude montre une augmentation du risque d'être responsable d'un accident chez les conducteurs exposés aux antidépresseurs (OR=1,34 ; [1,22-1,47]). Cette estimation du risque étant relative aux conducteurs non exposés aux antidépresseurs, la plupart de ces derniers étant non déprimés, l'analyse de responsabilité va dans le sens d'un effet de la dépression, combiné à l'effet des médicaments retrouvé dans l'analyse *case crossover*.

Impact des antiépileptiques

Les crises d'épilepsie peuvent être la cause d'accidents de la route. Les études sur l'impact de l'épilepsie et des antiépileptiques sont contradictoires. Ce sujet a été exploré dans la base de données CESIR-A. Les informations sur les affections longue durée (ALD) étant disponibles dans la base de données de l'Assurance Maladie, les patients souffrant d'épilepsie sévère (code G40 de la Classification internationale des maladies, version 10) ont pu être identifiés.

Les conducteurs exposés aux antiépileptiques le jour de leur accident étaient significativement plus à risque d'être responsables de leur accident (OR=1,35 ; [1,15-1,58]). L'association était augmentée chez les patients épileptiques sévères (OR=2,14 ; [1,26-3,64]). L'étude des médicaments classés selon l'indication pour laquelle ils sont le plus fréquemment prescrits montre une association significative pour ceux utilisés le plus souvent dans le traitement de l'épilepsie alors qu'aucune association n'a été mise en évidence pour les médicaments utilisés principalement dans d'autres indications (troubles bipolaires, anxiété généralisée). L'analyse en *case crossover* ne montrait aucune association entre le risque d'accident et la prescription d'antiépileptiques, indiquant qu'il n'y aurait pas d'effet aigu de ces médicaments. Les résultats suggèrent donc que le risque d'accident chez les patients épileptiques est lié à la pathologie.

En conclusion, la prise de certains médicaments représente un risque pour la sécurité routière, les benzodiazépines et les antidépresseurs étant ceux pour lesquels nous disposons des données les plus convaincantes. La part des accidents de la route attribuables à la consommation de médicaments reste cependant relativement faible comparée à celle de l'alcool ou de la vitesse, mais ce risque pourrait être évité. En France, depuis plusieurs années, les patients sont mis en garde par la présence du pictogramme sur les emballages des médicaments.

Ludivine Orriols et Emmanuel Lagarde
Prévention et prise en charge des traumatismes, Inserm U 897, ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux

BIBLIOGRAPHIE

BARBONE F, MCMAHON AD, DAVEY PG, MORRIS AD, REID IC, et coll. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998, **352** : 1331-1336

BENZODIAZEPINE/DRIVING COLLABORATIVE GROUP. Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug Alcohol Depend* 1993, **33** : 19-22

BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, MORLAND J, ENGELAND A. The risk of traffic accidents after prescriptions of carisoprodol. *Accid Anal Prev* 2007, **39** : 1050-1055

BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, NEUTEL CI, MORLAND J, ENGELAND A. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry* 2008, **69** : 1099-1103

DELANEY JA, OPATRNY L, SUISSA S. Warfarin use and the risk of motor vehicle crash in older drivers. *Br J Clin Pharmacol* 2006, **61** : 229-232

DRUMMER OH, GEROSTAMOULOS J, BATZIRIS H, CHU M, CAPLEHORN J, et coll. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev* 2004, **36** : 239-248

ENGELAND A, SKURTVEIT S, MORLAND J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007, **17** : 597-602

ETMINAN M, HEMMELGARN B, DELANEY JA, SUISSA S. Use of lithium and the risk of injurious motor vehicle crash in elderly adults: case-control study nested within a cohort. *BMJ* 2004, **328** : 558-559

GUSTAVSEN I, BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, ENGELAND A, NEUTEL I, et coll. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008, **9** : 818-822

HEMMELGARN B, SUISSA S, HUANG A, BOIVIN JF, PINARD G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997, **278** : 27-31

HEMMELGARN B, LEVESQUE LE, SUISSA S. Anti-diabetic drug use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *Can J Clin Pharmacol* 2006, **13** : e112-e120

HONKANEN R, ERTAMA L, LINNOILA M, ALHA A, LUKKARI I, et coll. Role of drugs in traffic accidents. *Br Med J* 1980, **281** : 1309-1312

JICK H, HUNTER JR, DINAN BJ, MADSEN S, STERGACHIS A. Sedating drugs and automobile accidents leading to hospitalization. *Am J Public Health* 1981, **71** : 1399-1400

LAGARDE E, CHASTANG JF, LAFONT S, COEURET-PELLICER M, CHIRON M. Pain and pain treatment were associated with traffic accident involvement in a cohort of middle-aged workers. *J Clin Epidemiol* 2005, **58** : 524-531

LEVEILLE SG, BUCHNER DM, KOEPSELL TD, MCCLOSKEY LW, WOLF ME, et coll. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994, **5** : 591-598

LONGO MC, HUNTER CE, LOKAN RJ, WHITE JM, WHITE MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev* 2000, **32** : 623-632

MCGWIN G, JR., SIMS RV, PULLEY L, ROSEMAN JM. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 424-431

MOVIG KL, MATHIJSSEN MP, NAGEL PH, VAN ET, DE GIER JJ, et coll. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev* 2004, **36** : 631-636

MURA P, KINTZ P, LUDES B, GAULIER JM, MARQUET P, et coll. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int* 2003, **133** : 79-85

NEUTEL CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995, **5** : 239-244

NEUTEL I. Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998, **13** : 115-123

ORRIOLS L, DELORME B, GADEGBEKU B, TRICOTEL A, CONTRAND B, et coll. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med* 2010, **7** : e1000366

ORRIOLS L, PHILIP P, MOORE N, CASTOT A, GADEGBEKU B, et coll. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther* 2011, **89** : 595-601

RAY WA, FOUGHT RL, DECKER MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992, **136** : 873-883

SKEGG DC, RICHARDS SM, DOLL R. Minor tranquillisers and road accidents. *Br Med J* 1979, **1** : 917-919

Traitement des dépendances en prison

L'usage de drogues est très souvent évoqué dans les travaux français sur les prisons (Chauvenet et coll., 1996 ; OIP, 2000 et 2005 ; Combessie, 2001 ; Chantraine et Mary, 2006) mais il en constitue rarement l'objet à part entière (Bouhnik et Touzé, 1996 ; Fernandez, 2010). Parmi les nombreux travaux qui ont étudié la santé en milieu carcéral (RFAS, 1997 ; HCSP, 2004), peu se sont interrogés sur la définition d'une politique de réduction des risques (RDR) spécifiquement adaptée au contexte d'enfermement de la prison (Lebeau, 1997 ; Michel et coll., 2008). En 2010, une expertise collective de l'Inserm a, pour la première fois, questionné l'application du concept de RDR dans le champ pénitentiaire. Elle a conclu que, si différents outils de prévention existent en France, « il n'y a pas aujourd'hui de politique réelle de réduction des risques en prison » (Inserm, 2010). Elle a aussi souligné que le principe d'une équivalence des soins entre milieu libre et prison, inscrit dans la loi et recommandé par l'OMS, n'est pas effectif dans les prisons françaises, alors que l'enjeu d'une politique adaptée au contexte carcéral est crucial : près d'un quart de la population toxicomane française passe par la prison chaque année (Hyest et Cabanel, 2000).

En France, l'inégalité d'accès aux soins des usagers de drogues en prison, par rapport au milieu libre, s'explique par différents facteurs, d'abord liés aux conditions de fonctionnement du système carcéral et aux pratiques d'organisation des soins en prison. Les objectifs posés par la loi d'une part, la réalité des pratiques de soins en détention d'autre part, seront donc d'abord confrontés, puis mis en rapport avec les recommandations de pratique clinique et les standards de qualité de l'offre de prise en charge élaborés en France, afin d'éclairer la discussion sur les moyens de garantir l'égalité d'accès aux soins entre le milieu libre et la prison.

Organisation des soins en milieu carcéral

L'organisation des soins en prison est régie par la loi du 18 janvier 1994[244] qui a transféré les compétences liées à la prise en charge sanitaire des détenus de

244. Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale complétée par le décret du 27 octobre 1994 et la circulaire interministérielle du 8 décembre 1994.

l'administration pénitentiaire vers le service public hospitalier. En séparant les fonctions de soin et de surveillance, la loi de 1994 a permis l'entrée de l'hôpital dans les prisons françaises grâce à la mise en place d'un système de conventions entre les hôpitaux et les prisons. Aujourd'hui, chaque établissement pénitentiaire est lié à un établissement hospitalier responsable de la prise en charge sanitaire des détenus. Cette réforme représente une véritable rupture avec la situation d'avant 1994 : elle a permis de structurer la filière de soins en milieu carcéral, en organisant de façon séparée les soins somatiques et les soins en santé mentale.

La mise en place des unités de consultation et de soins ambulatoires (UCSA), chargées des soins somatiques aux détenus, a constitué le premier volet de la réforme de 1994. Aménagées au sein de chaque prison, ces unités sont des services hospitaliers, placés sous la responsabilité d'un chef de service, chargés d'assurer pour les personnes incarcérées les examens de diagnostic et les soins en milieu pénitentiaire et, si nécessaire, en milieu hospitalier. Ils sont chargés aussi de mettre en place les actions de prévention et d'éducation pour la santé dans les établissements. L'UCSA a donc remplacé l'infirmerie. Dans les établissements de plus de 1 000 détenus, un pharmacien peut organiser et gérer une pharmacie à usage interne ; dans les autres établissements, la pharmacie de l'hôpital est utilisée. On dénombre aujourd'hui 178 UCSA, soit une UCSA dans chaque établissement pénitentiaire, à l'exception des centres de semi-liberté.

Le deuxième volet de la réforme prévoit un schéma national d'hospitalisation des personnes détenues (officialisé par l'arrêté interministériel du 24 août 2000). Celui-ci crée des unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) dans huit pôles[245], afin de faciliter l'hospitalisation des détenus. La compétence de soins somatiques des UCSA inclut en effet les soins ambulatoires nécessitant des ressources techniques localisées à l'hôpital (pour les consultations, les examens spécialisés ou les hospitalisations), qui ne peuvent être mis à la disposition des détenus qu'avec des moyens spécifiques (escorte pénitentiaire pour les transferts vers l'hôpital, présence des forces de l'ordre en cas d'hospitalisation), coûteux en temps et en personnels, nécessitant la coordination de multiples partenaires et institutions. C'est pour limiter ces difficultés que les UHSI ont été mises en place en février 2004, de façon à accueillir les détenus devant subir une hospitalisation programmée de plus de 48 heures (capacité totale : 170 lits d'hospitalisation de court séjour). Dotées d'une compétence médico-chirurgicale, les 7 UHSI ouvertes depuis 2004 sont implantées dans les centres hospitalo-universitaires.

Pour les soins en santé mentale, les détenus sont pris en charge par le service médico-psychologique régional (SMPR), avec, dans quelques uns d'entre eux,

245. Nancy, Lille, Lyon, Bordeaux, Toulouse, Marseille, Paris Pitié Salpêtrière. La 8ème UHSI était prévue à Rennes fin 2011.

une possibilité d'hospitalisation de jour. Créés en 1986[246], les 26 SMPR (un par région administrative) sont des services rattachés à un établissement public de santé liés par convention à l'établissement pénitentiaire et qui y sont installés. Ils assurent les soins psychiatriques courants au bénéfice des personnes détenues : en plus de leurs missions de psychiatrie générale, ils sont responsables de la prise en charge de l'alcoolisme et de la toxicomanie. Comme les UCSA, ils sont également chargés de dépister les pathologies mentales, d'œuvrer à la prévention des suicides, de dispenser aux détenus des soins d'une qualité équivalente à ceux prodigués à la population générale, de favoriser l'accès aux soins pour certains détenus qui ont habituellement, en milieu libre, peu ou pas recours au dispositif de soins psychiatriques et aussi d'organiser la continuité des soins à l'occasion des transferts et à l'issue de l'incarcération.

Pour prendre en charge les problèmes spécifiquement liés à la toxicomanie, 16 établissements pénitentiaires sont dotés, depuis 1987, de centres de soins spécialisés aux toxicomanes intra-muros (autrefois dénommés « antennes toxicomanie »), qui complètent le dispositif de soins psychiatriques et qui dépendent des SMPR. Implantés dans les grandes maisons d'arrêt (couvrant un quart de la population incarcérée), ces centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (Csapa, ex-CSST ou ex-CCAA, ainsi rebaptisé depuis 2008) ont officiellement pour missions le repérage des personnes détenues toxicomanes, le recueil épidémiologique, leur suivi et leur préparation à la sortie. Depuis 1994, les SMPR sont suppléés par les secteurs de psychiatrie générale intervenant au sein des UCSA, au nombre de 152 fin 2010 (contre 93 fin 2009).

Enfin, depuis 2010, des unités spécialement aménagées (UHSA) ont été mises en place. Implantées en milieu hospitalier[247], elles doivent permettre les hospitalisations psychiatriques (avec ou sans consentement) de détenus atteints de troubles mentaux, lorsqu'il s'avère impossible de les maintenir dans une structure pénitentiaire classique. La création des UHSA doit notamment faciliter la mise en œuvre des dispositions de l'hospitalisation d'office prévues par la loi de 2002[248].

Cette architecture institutionnelle doit permettre de satisfaire aux obligations posées par la loi. Ainsi, toute personne qui arrive en prison doit rencontrer un médecin « dans les délais les plus brefs » (art. D 285 du Code de procédure pénale). Cette visite médicale d'entrée obligatoire doit être l'occasion pour le

246. Décret n° 86-602 du 14 mars 1986 relatif à la lutte contre les maladies mentales et à l'organisation de la sectorisation psychiatrique et arrêté du 14 décembre 1986 portant création des secteurs de psychiatrie en milieu pénitentiaire.
247. La première a été ouverte à Lyon-Le Vinatier en mai 2010. Les UHSA de Toulouse et Nancy devaient être livrées en 2011.
248. La loi n° 2002-1138 du 9 septembre 2002 d'orientation et de programmation pour la justice prévoit, dans son article 48, que « l'hospitalisation avec ou sans son consentement d'une personne détenue atteinte de troubles mentaux est réalisée dans un établissement de santé, au sein d'une unité spécialement aménagée ».

détenu de signaler toute pathologie nécessitant un traitement. Si le détenu entrant a un traitement médicamenteux en cours, le médecin doit en être avisé afin de décider de l'usage qui doit en être fait (art. D 335 du Code de procédure pénale).

Face à la diversité d'interprétation des textes en vigueur, le sevrage pouvant par exemple être entendu comme unique modalité de traitement envisageable, un certain nombre de textes sont venus préciser l'organisation des soins spécifiquement dédiés aux toxicomanes en milieu carcéral. Les circulaires du 5 décembre 1996 et du 30 janvier 2002 spécifient l'organisation de la délivrance de traitements de substitution aux opiacés (TSO). Elles indiquent que les TSO peuvent être initiés et poursuivis en prison. Cela a d'abord été le cas de la buprénorphine haut dosage (BHD), qui peut être prescrite par tout médecin exerçant en milieu carcéral depuis le 5 décembre 1996, puis de la méthadone, qui peut être prescrite dans les mêmes conditions depuis le 30 janvier 2002.

Équivalence des soins

Inspirée par les recommandations du Haut comité de santé publique (HCSP) de 1993, la réforme de 1994 va au-delà d'une simple réorganisation des soins : elle pose le principe d'une équivalence des soins entre le milieu carcéral et le milieu libre en affichant l'objectif d'« assurer aux détenus une qualité et une continuité de soins équivalentes à celles offertes à l'ensemble de la population ». Dans cette perspective, la loi de 1994 accorde aux détenus une couverture sociale (article 3), ce qui traduit une reconnaissance du détenu en tant que citoyen, doté de droits équivalents à ceux de toute personne libre. Le principe juridique d'équivalence des soins instauré par la loi du 18 janvier 1994, selon lequel les détenus devraient pouvoir bénéficier des mêmes droits que ceux de la population générale, a été réaffirmé dans la loi pénitentiaire du 24 novembre 2009[249] : « la qualité et la continuité des soins sont garanties aux personnes détenues dans des conditions équivalentes à celles dont bénéficie l'ensemble de la population » (article 46).

Le principe général d'équivalence des soins qui prévaut est donc difficile à mettre en œuvre en pratique, même si l'État encadre la prise en charge des personnes présentant une dépendance aux drogues en détention en la confiant à deux services (médecine générale et psychiatrie) qui dépendent du service hospitalier : l'UCSA et le SMPR, auxquels s'ajoutent les centres de soins spécialisés aux toxicomanes intra-carcéraux qui fonctionnent sous la responsabilité du SMPR.

249. Loi n° 2009-1436 du 24 novembre 2009 pénitentiaire (NOR: JUSX0814219L)

Prise en charge et traitement des dépendances

Les UCSA et les SMPR, responsables du respect des règles d'hygiène et de la mise en œuvre des actions de prévention, d'éducation à la santé et de prophylaxie (mise à disposition de traitements post-exposition auprès du personnel et des détenus), sont également chargés de rendre accessibles en prison les outils de prévention et de RDR. Tous les établissements sont tenus de proposer à l'entrée un traitement de substitution aux usagers de drogues dépendants aux opiacés : la prescription de médicaments de substitution, théoriquement possible dans les mêmes conditions qu'en milieu libre, pour initier ou poursuivre un traitement à la buprénorphine haut dosage (Subutex® depuis 1994 et/ou, ensuite, génériques Arrow® et Mylan®) ou à la méthadone, est cependant mise en œuvre de façon disparate selon les établissements. En pratique, l'accès aux traitements de substitution dépend, le plus souvent, des médecins des UCSA.

L'entretien avec le médecin lors de la visite médicale d'entrée obligatoire permet une évaluation de l'état de santé et des besoins du détenu usager de drogues ou alcoolo-dépendant. Le médecin prend alors les décisions qu'il juge appropriées : sevrage, poursuite ou initiation d'un traitement de substitution, orientation vers des spécialistes, cure de désintoxication... Il peut aussi orienter le détenu vers les intervenants de psychiatrie (secteur de psychiatrie générale ou SMPR, qui fonctionnent en collaboration avec le service médical, c'est-à-dire l'UCSA). Les 16 SMPR dotés d'un Csapa (placé sous la responsabilité du psychiatre en charge du SMPR) lui délèguent la prise en charge des addictions, en collaboration avec l'UCSA. Les autres SMPR (dépourvus de Csapa) ont pour missions de favoriser la prise en charge médico-psychologique des détenus toxicomanes et leur suivi socio-éducatif, en collaboration avec l'équipe d'insertion et de probation. Cependant, comme le note le rapport Pradier (Pradier, 1999), la multiplicité des acteurs de lutte contre la toxicomanie peut parfois être contre-productive, du point de vue de l'accès aux soins, si l'articulation entre les acteurs n'est pas garantie : UCSA, SMPR, Csapa, Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH), associations... Depuis l'instruction DGS/MC2/DGOS/R4/2010/390 du 17 novembre 2010 relative à l'organisation de la prise en charge des addictions en détention, qui vise à clarifier les rôles des différents intervenants au niveau local en précisant les modalités de coordination et d'organisation de la prise en charge des addictions en détention, le pilotage et la coordination des soins en addictologie sont confiés à l'UCSA, pouvant cependant l'être également par convention à une personne prodiguant les soins psychiatriques dans l'établissement ou au SMPR quand il existe. L'instruction du 17 novembre 2010 détaille les principaux temps de la prise en charge, en confiant le repérage des personnes ayant des problèmes d'addiction aux UCSA, la définition d'un projet de soins adapté au médecin addictologue intervenant dans l'établissement, au professionnel d'une équipe de liaison du centre hospitalier de rattachement de l'UCSA, ou au Csapa référent pour la

prison et la préparation à la sortie au personnel du Csapa de référence ou au professionnel référent de la prise en charge.

Offre de soins de la dépendance, nombre et caractéristiques des patients recevant un traitement

L'offre de traitements disponibles en milieu carcéral comprend les traitements de substitution aux opiacés, l'accompagnement médical au sevrage et le counselling. Aucune communauté thérapeutique n'existe en prison.

Sources disponibles

Sept sources principales permettent de documenter l'évolution de l'offre de substitution aux opiacés en milieu carcéral, les deux premières émanant directement des services du ministère de la Santé.

La première source est issue des enquêtes menées par la Drees, en 1997 puis en 2003, dans la totalité des 134 maisons d'arrêt et quartiers maison d'arrêt des centres pénitentiaires. Elle fournit la proportion d'entrants déclarant un traitement de substitution en cours par buprénorphine ou par méthadone lors de la visite médicale d'entrée.

La deuxième source s'appuie sur les enquêtes sur l'accès aux traitements de substitution en milieu carcéral régulièrement menées par la Direction générale de la santé et la Direction des hôpitaux du ministère de la Santé (DGS / DHOS), entre 1998 et 2004, un jour donné, auprès des médecins responsables d'UCSA, de SMPR ou des secteurs de psychiatrie générale. Ces enquêtes ont été prolongées par l'enquête Prevacar (voir infra).

La troisième source est issue du bilan de la note interministérielle du 9 août 2001 réalisé en 2003 par l'OFDT (Obradovic, 2004). Celui-ci a été mené sur la base d'un questionnaire conçu par l'OFDT au printemps 2003, en lien avec la Mildt, la DGS, la DHOS et la DAP2, et adressé à l'ensemble des directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS) de métropole et d'outre-mer, qui ont répondu pour les établissements. Cette enquête s'est attachée à mesurer l'état d'avancement de la réflexion sur la prise en charge en détention dans chaque département, mais également à pointer quelques tendances quant aux carences et aux disparités du dispositif de prise en charge sanitaire et sociale proposé aux personnes détenues, tout au long de l'incarcération et à leur sortie.

La quatrième source résulte du système d'information RECAP (REcueil Commun sur les Addictions et les Prises en charge) mis en place depuis 2005 par l'OFDT. Le recueil de données porte sur les patients venus chercher de l'aide auprès des structures de soins aux toxicomanes intervenant en prison : il

intègre donc uniquement les 16 maisons d'arrêt pourvues d'un Csapa intra-carcéral, représentant un quart de la population pénale.

La cinquième source est une enquête spécifique, conduite en 2006 auprès des UCSA et des SMPR, à la demande de la DHOS, de la DGS et de la Mildt qui ont missionné l'OFDT pour réaliser une évaluation d'impact de la circulaire du 30 janvier 2002 ouvrant à tout médecin exerçant en établissement de santé la possibilité de proposer un traitement de substitution à base de méthadone aux toxicomanes dépendants aux opiacés : cette enquête a intégré un volet hospitalier mais aussi un volet pénitentiaire.

La sixième source, complémentaire, est l'inventaire des mesures de réduction des risques infectieux réalisé en 2010 auprès de l'ensemble des établissements pénitentiaires français dans le cadre du programme ANRS-PRI2DE (Programme de Recherche et Intervention sur la Prévention du Risque Infectieux en milieu Pénitentiaire). Cet inventaire explorait, à travers un questionnaire adressé à l'ensemble des Chefs de Service d'UCSA et SMPR, l'existence et l'accessibilité aux mesures de réduction des risques infectieux (dont eau de Javel, traitements de substitution aux opiacés, préservatifs, prophylaxie post-exposition, dépistage, information-éducation-communication, mais aussi l'existence de soins dispensés pour des pratiques à risques potentiellement liées à l'usage de drogues). Parmi les 171 établissements pénitentiaires auxquels un questionnaire a été adressé, 103 ont retourné des informations complètes, couvrant 69 % de la population incarcérée au moment de l'enquête.

Enfin, une septième source pourra être mobilisée prochainement : l'enquête Prevacar, mise en place en juin 2010 par la DGS et l'InVS, permettra de produire, en 2011, les premières données de prévalence du VIH, du VHC et des TSO en milieu pénitentiaire représentatives au niveau national, grâce à la mise en œuvre d'un plan de sondages. L'enquête comprend également un volet sur l'offre de soins, exploité en 2010, qui permet de décrire l'offre de TSO disponible dans les établissements pénitentiaires, l'offre de soins et le dépistage du VIH et de l'hépatite C, ainsi que l'offre de vaccination de l'hépatite B : les résultats de ce deuxième volet seront présentés ici. L'enquête prévoit par ailleurs d'analyser les caractéristiques sociodémographiques des personnes incarcérées bénéficiant d'un TSO, dans un échantillon de 2 000 personnes détenues dans 27 établissements pénitentiaires tirées au sort pour être interrogées par questionnaire.

Accès aux TSO en milieu carcéral

En 2010, 9 % de l'ensemble des détenus bénéficient d'un traitement de substitution (Michel et coll., 2011). On sait par ailleurs qu'à leur arrivée en prison, environ 7 % des détenus déclarent avoir un traitement de substitution en cours, dont 8 fois sur 10 par Subutex® (comme en population générale)

(Mouquet, 2005). Ce chiffre diminue pendant l'incarcération car les traitements ne sont pas systématiquement poursuivis, malgré les préconisations de la loi du 18 janvier 1994. Les interruptions de traitement, indice de l'importance prêtée à la continuité des soins en prison, concernent ainsi environ un détenu sur dix, même si ce chiffre a baissé entre 1998 et 2004 (tableau I). Alors qu'en 2003, l'accès aux traitements de substitution aux opiacés n'était pas garanti dans tous les établissements, le principe d'équivalence des soins avec l'extérieur semble avoir progressé au cours de la décennie 2000 (Obradovic, 2004).

Tableau I : Accès aux traitements de substitution en milieu carcéral

	Mars 1998	Novembre 1999	Décembre 2001	Février 2004
Établissements pénitentiaires	160/168 (95 %)	159/168 (95 %)	168 (100 %)	165/168 (98 %)
Pop. incarcérée au moment de l'enquête	52 937	50 041	47 311	56 939
Nombre de traitements de substitution	1 036	1 653	2 548	3 793
Subutex®	879 (85 %)	1 381 (84 %)	2 182 (86 %)	3 020 (80 %)
Méthadone	157 (15 %)	272 (16 %)	366 (14 %)	773 (20 %)
Total population pénale sous substitution	2,0 %	3,3 %	5,4 %	6,6 %
Personnes sous substitution parmi les entrants	Non collecté	5,8 %	12,4 %	7,5 %
Traitements initiés				
Subutex®	Non collecté	Non collecté	88 %	70 %
Méthadone	Non collecté	Non collecté	12 %	30 %
Traitements poursuivis				
Subutex®	Non collecté	86 %	85 %	82 %
Méthadone	Non collecté	14 %	15 %	18 %
Traitements interrompus	21 %	19 %	5,5 %	11,2 %
Services médicaux qui ne pratiquent pas la substitution	Non collecté	34	19	6
Population générale bénéficiaire d'un traitement de substitution (plan national)	Non collecté	70 000	92 000	100 000
Subutex®	Non collecté	Non collecté	80 000 (87 %)	85 000 (85 %)
Méthadone	Non collecté	Non collecté	12 000 (13 %)	15 000 (15 %)

Source : Enquêtes DGS / DHOS de mars 1998, novembre 1999, décembre 2001 et février 2004

Si, dans neuf cas sur dix, le traitement de substitution est poursuivi à l'entrée en prison, l'enjeu d'une prise en charge cohérente des dépendances aux opiacés consiste à rendre accessibles en prison l'ensemble des traitements disponibles en milieu libre. Au cours des dernières années, le nombre total de détenus sous traitement de substitution a augmenté et le nombre de services

médicaux refusant de prescrire des TSO a baissé[250] ; cependant, l'accessibilité à ces traitements demeure disparate. Il reste encore en France un « noyau dur » d'établissements qui déclarent ne pas initier de TSO[251] (Morfini et Feuillerat, 2004 ; Michel et Maguet, 2005 ; Obradovic et Canarelli, 2008), tandis que d'autres recourent à des pratiques susceptibles de compromettre l'efficacité du traitement (pilage ou mise en solution) (Michel et Maguet, 2003). Dans l'inventaire Pri2de réalisé en 2010 (Michel et coll., 2011), 19 % des établissements déclaraient piler ou diluer la buprénorphine haut dosage, essentiellement dans l'objectif de limiter son détournement. Par ailleurs, les posologies de méthadone étaient plafonnées dans 17 % des établissements alors qu'aucune limitation posologique n'est prévue dans l'AMM. Malgré les circulaires ministérielles et les recommandations de pratique clinique répétées, l'accès aux traitements de substitution pour les détenus héroïnomanes reste, malgré de réels progrès, plus restreint qu'en milieu libre, alors même qu'il a été montré que le nombre d'incarcérations (ou de réincarcérations) est plus faible chez les personnes ayant bénéficié avant ou pendant l'incarcération d'un traitement de substitution (Rotily et coll., 2000 ; Levasseur et coll., 2002). L'enquête Prevacar permet d'actualiser les connaissances sur l'offre de soins, notamment en matière de TSO en France. Réalisée en juin 2010 auprès de 145 établissements pénitentiaires, cette enquête bénéficie d'un taux de participation de 86 %, représentant 56 011 personnes détenues, soit 92 % de la population incarcérée au 1er juillet 2010. Concernant l'offre en matière de TSO, elle montre que 100 % des UCSA délivrent un accès à au moins un des deux types de TSO, buprénorphine haut dosage (68,5 % des établissements) ou méthadone. Quelques établissements ne proposent toutefois qu'un seul traitement : BHD seule dans 4 établissements, méthadone seule dans 4 autres. Un tiers (31 %) des TSO a été initié pendant l'incarcération (40 % pour la BHD et 13 % pour la méthadone). La continuité des soins à la sortie, en matière de TSO, ne concerne que la moitié des établissements (55 %), 38 % des établissements déclarant ne pas mettre en œuvre de procédure formalisée.

Le très bon taux de participation des établissements à l'enquête Prevacar, grâce à la mobilisation des personnels des équipes soignantes, permet de

250. Entre 1998 et 2004, le nombre de détenus sous traitement de substitution a augmenté plus rapidement encore que la population incarcérée. La population pénale sous substitution est ainsi passée de 2 % en 1998 à 6,6 % en 2004. Parallèlement, la part des services médicaux (UCSA, SMPR ou CSST) ne pratiquant pas la substitution a diminué.

251. En 2004, 9 établissements pénitentiaires, représentant 20 % de la population carcérale, prescrivaient à eux seuls un tiers des traitements de substitution, l'un d'entre eux en assurant plus de 10 %. Les éditions successives de l'enquête ont montré qu'il persistait des établissements pénitentiaires où aucun traitement de substitution n'était prescrit, même si leur nombre était en baisse, et que certains établissements ne pratiquaient les TSO que sous forme de méthadone. Des études qualitatives complémentaires ont corroboré ces éléments en montrant l'application, dans certains sites, de quotas pour les traitements de substitution, de critères pour être substitué (durée estimée de la peine par exemple) ou de modalités d'administration ne correspondant pas aux bonnes règles de prescription : Subutex® pilé ou dilué avant d'être administré, par exemple (Delfraissy, 2002).

disposer de données épidémiologiques fortement représentatives de la population des détenus (le taux de données manquantes n'excédant pas 3 %). Les principales limites de l'enquête résident dans le mode déclaratif du recueil de données et l'existence d'un biais de désirabilité sociale de la part des répondants, renforcé par le caractère institutionnel de l'enquête. Cette enquête étant coordonnée par le ministère de la Santé, il est possible que les intervenants l'aient perçue comme un contrôle de pratiques, les incitant à valoriser leur conformité aux bonnes pratiques en matière de TSO et d'éducation à la santé. De plus, le questionnaire était renseigné par le médecin responsable de l'UCSA qui n'est pas toujours au plus près de la réalité des pratiques constatées sur le terrain, du fait de sa moindre proximité avec les personnes détenues. Enfin, le caractère imprécis de certaines questions, en particulier sur l'existence de procédures formalisées pour la continuité des soins à la sortie, a pu rendre difficile la compréhension de certaines questions par les répondants. Les informations portant plus spécifiquement sur les seringues, dont l'UCSA n'a pas toujours connaissance, proviennent de propos rapportés par d'autres intervenants que ceux de l'UCSA (administration pénitentiaire) : ils constituent donc un indicateur de pratiques d'injection en détention.

Ces pratiques d'injection ne sont pas systématiquement sécurisées. L'enquête Pri2de, réalisée auprès de 116 établissements sur 171, couvrant 77 % de la population française incarcérée, montre que dans plus de 60 % des établissements, l'information des détenus sur l'utilisation d'eau de Javel à des fins de RDR n'est pas disponible ou considérée comme non intelligible par les médecins.

Si l'on ne connaît pas la part des détenus initiés aux TSO pendant leur incarcération, on sait en revanche que la part du Subutex® (70 %) tend à baisser parmi les initialisations en détention, ce qui s'explique en partie par les risques associés à la prise de ce traitement[252]. Par ailleurs, depuis le Plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool 2004-2008, les pouvoirs publics visent l'objectif d'améliorer l'accès aux TSO par méthadone en la rendant accessible dans tous les établissements pénitentiaires. Cet objectif, affirmé dans une circulaire du ministère de la Santé du 30 janvier 2002, a été évalué par l'OFDT (Obradovic et Canarelli, 2008). L'enquête menée auprès des UCSA et des SMPR (avec un taux de réponse de 65 %) a mis en évidence une remarquable progression de l'accès à la méthadone. En 2006, 35 % des détenus dépendants aux opiacés étaient pris en charge dans le cadre d'un TSO à base de méthadone, *versus* 22 % en 2004

252. Si la buprénorphine est le principal traitement prescrit en ville (Canarelli et Coquelin, 2009), elle est, en milieu carcéral, « relativement facile à détourner de son indication » (Pradier, 1999), outre le fait qu'elle peut être « injectée » ou « sniffée ». Le mode de dispensation de la méthadone (sous forme de solution buvable à ingérer quotidiennement au centre médical sous les yeux du personnel soignant) ne se prêtant pas à ce genre de manipulation, le Ministère de la santé a autorisé en 2002 la primo-prescription de méthadone dans tous les établissements de santé, y compris dans les UCSA et les SMPR.

(Obradovic et Canarelli, 2008 ; DGS/DHOS, Ministère de la Santé, 2004), si bien qu'ils représentaient 40 % de l'ensemble de la population pénale dépendante aux opiacés en prison. En 2010, cette proportion reste stable (2/3 de détenus substitués le sont par buprénorphine haut dosage et 1/3 par méthadone) (Michel et coll., 2011). L'évolution des pratiques médicales s'incarne dans un deuxième chiffre : environ 70 % des établissements interrogés déclaraient au moins une primo-prescription de méthadone au cours du second semestre 2006 (plus souvent parmi les maisons d'arrêt, de taille importante, où le mode d'organisation des soins était simplifié de façon à ne prévoir qu'un service prescripteur unique). Cependant, en 2010, 13 % des établissements ayant répondu à l'inventaire Pri2de déclaraient ne jamais initier de traitement de substitution (Michel et coll., 2011). L'évaluation de l'OFDT a également montré que, si les règles d'organisation de la prescription étaient hétérogènes, les pratiques médicales de délivrance et de suivi différaient peu d'un établissement à l'autre[253]. Il apparaît en outre qu'environ 8 % des établissements privilégient une stratégie de sevrage et près de 10 % des professionnels envisagent le risque d'overdose comme un obstacle à la prescription de méthadone (Obradovic et Canarelli, 2008), le risque létal connu étant établi à environ 1 mg/kg/j pour un sujet non tolérant aux opiacés (Michel, 2006). La structure de l'offre de TSO accessibles en milieu carcéral a donc évolué au cours des dix dernières années : bien que la BHD reste prédominante parmi les traitements poursuivis en prison, la part de la méthadone est en hausse, tout particulièrement depuis la circulaire du 30 janvier 2002 ouvrant aux médecins la possibilité de prescrire la méthadone en première intention : en 2004, 30 % des initialisations effectuées étaient à base de méthadone (contre 12 % à la veille de la circulaire). Les avancées dans la prise en charge et la continuité des soins aux détenus continuent d'être encouragées par les pouvoirs publics, qui ont impulsé, dans le cadre du Plan gouvernemental 2008-2011, l'élaboration d'un guide de bonnes pratiques professionnelles concernant les TSO en détention.

253. Dans près de deux tiers des cas, la prescription de méthadone est partagée ou déléguée à un autre service que l'UCSA, service pourtant désigné comme compétent dans les textes (l'UCSA n'exerçant sa mission que dans un tiers des cas). Les modalités de délivrance des traitements à base de méthadone sont, à l'inverse, très homogènes : majoritairement, la délivrance est quotidienne ; elle a lieu dans un local de soins (délivrance en cellule dans moins de 10 % des établissements) et en général sous contrôle médical ou infirmier (sauf cas rares de remise du traitement au détenu en mains propres, sans contrôle de la prise). Les niveaux moyens de prescription initiale en milieu fermé sont proches de ceux observés en milieu ouvert (hospitalier), c'est-à-dire compris entre 23 mg/jour et 76 mg/jour (minimum/maximum), ce qui traduit une bonne application des indications thérapeutiques incitant à la prudence : 60% des unités de soins déclarent des niveaux de posologie minimale d'initiation en deçà des doses initiales quotidiennes indiquées dans la circulaire de 2002 (« 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique »). À l'inverse, un quart des services (en général des UCSA) déclarent des posologies d'initiation maximales fortes, d'au moins 100 mg par jour. Ce constat fait écho aux résultats enregistrés dans la littérature internationale, qui font état de hauts, voire de très hauts dosages de méthadone (de plus de 100 mg à plus de 1 000 mg par jour), justifiés par une nécessité pharmacologique pour certains patients (Maremmani et coll., 2000 ; Leavitt et coll., 2000).

Caractéristiques des détenus bénéficiant d'un TSO

Les caractéristiques des détenus bénéficiant d'un traitement de substitution sont documentées par l'enquête Prevacar et par l'enquête Recap (OFDT) qui porte sur les usagers de drogues reçus dans les Csapa intervenant en prison. L'enquête Prevacar montre ainsi que les patients sous TSO, âgés en moyenne de 34,9 ans, se caractérisent par une surreprésentation féminine (16,5 % des femmes sous TSO, *versus* 7,7 % des hommes) et par une situation précaire vis-à-vis de l'emploi au moment de la détention (46 % au chômage, situation inconnue pour 31,7 %, seulement 16,5 % en situation d'activité professionnelle). Parmi les patients sous TSO, 3,6 % sont atteints du VIH et 26,3 % du VHC.

L'enquête Recap montre de plus que, dans les 9 Csapa en milieu fermé ayant répondu à la dernière édition de l'enquête (sur 16 au total), le public accueilli est plus homogène qu'en milieu libre (tableau II).

Tableau II : Substitution dans les 9 Csapa intervenant en milieu pénitentiaire ayant répondu à l'enquête Recap, 2009

	Csapa prisons		Csapa hors prisons		Csapa total 2009	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Répartition suivant le traitement de substitution aux opiacés en cours						
Non	1 808	70,0	37 651	56,9	39 459	57,4
Oui, Méthadone	255	9,9	14 882	22,5	15 137	22,0
Oui, Subutex®	515	19,9	12 973	19,6	13 488	19,6
Oui, autre	6,0	0,2	611	0,9	617	0,9
Total réponses « utiles » substitution	2 584	100,0	66 117	100,0	68 701	100,0
Taux de réponse		85,1		76,9		77,2
Répartition suivant la durée des traitements de substitution aux opiacés en cours						
Depuis moins de 6 mois	49	12,1	2 958	18,0	3 007	17,9
De 6 mois à 1 an	39	9,6	1 722	10,5	1 761	10,5
De 1 an à 2 ans	51	12,6	2 343	14,3	2 394	14,2
De 2 à 5 ans	89	22,0	4 221	25,7	4 310	25,6
Depuis plus de 5 ans	177	43,7	5 155	31,4	5 332	31,7
Total réponses « utiles » durée substitution	405	100,0	16 399	100,0	16 804	100,0
Taux de réponse (en référence au nombre total des patients en traitement de substitution)		52,2		57,6		57,5

Source : OFDT, RECAP 2009

Le public accueilli comprend une majorité d'hommes (96 % *versus* 79 %), dont plus de la moitié est âgée de 25 à 40 ans, souvent inactifs avant l'incarcération (un tiers environ), d'un niveau d'études faible (près de 40 % déclarant un niveau d'études inférieur ou égal au BEPC). Ils déclarent deux fois plus souvent que les patients reçus en Csapa à l'extérieur un problème d'alcool et une polyconsommation de drogues. À noter que les patients reçus pour un problème d'opiacés dans un Csapa en milieu fermé sont moins nombreux à bénéficier d'un TSO que les patients en milieu ouvert. En outre, si la part des patients reçus pour un problème d'opiacés bénéficiant d'un TSO à base de BHD est comparable dans les Csapa des milieux libre et fermé (près de 20 %), ceux qui sont pris en charge à l'aide de méthadone sont beaucoup moins nombreux en prison (10 % *versus* 22,5 %). Enfin, l'ancienneté dans la substitution est plus importante parmi les patients détenus : 44 % d'entre eux sont substitués depuis plus de 5 ans, *versus* 31 % des substitués reçus dans un Csapa en milieu libre.

Préparation de la sortie et de la continuité des soins

La sortie de prison est associée à un important risque de rechute, parfois mortelle, des détenus sous traitement de substitution (Harding-Pink, 1990 ; Seaman et coll., 1998 ; Marzo et coll., 2009). D'après une étude effectuée en 2001 auprès des sortants de la Maison d'arrêt de Fresnes, le risque de décès par overdose chez les anciens détenus serait multiplié par plus de 120, si on le compare à la population générale (Prudhomme et coll., 2001 ; Verger et coll., 2003). Cette même étude établit une surmortalité par overdose particulièrement élevée chez les sortants de moins de 55 ans.

Le relais de prise en charge des toxicomanes à la sortie de prison est désigné comme une question « fondamentale » dans l'ensemble des textes organisant les soins en prison, depuis la loi du 18 janvier 1994. La loi de 1994 prône ainsi la préparation du suivi sanitaire des détenus à la sortie, en coordination avec le Service Pénitentiaire d'Insertion et de Probation (SPIP), orientation reprise ensuite par la note interministérielle du 9 août 2001 puis par la circulaire du 30 janvier 2002 qui pose que le relais de prise en charge à la sortie doit être « envisagé avec le patient dès l'indication de la prescription ». Plus récemment encore, les recommandations de la « Conférence de consensus sur le suivi des personnes placées sous traitement de substitution »[254] préconisent d'améliorer « l'anticipation de la sortie en lien avec les partenaires extérieurs, la généralisation des consultations en addictologie, visant en particulier à favoriser l'accès aux soins, réduire les risques et prévenir la survenue de surdoses à la sortie ».

254. Conférence de consensus, Lyon 24-25 juin 2004 (http://extra.istnf.fr/portail-site/_upload/ISTNF/e-mediatheque/a_docs_ISTNF/substitution220206.pdf).

Le Guide méthodologique relatif à la prise en charge sanitaire des personnes détenues (2004) mis en place par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins pour aider les professionnels récapitule très précisément les conditions de prise en charge sanitaire des détenus aux différentes étapes de leur trajectoire en détention. Il spécifie que « les modalités concernant la sortie doivent être envisagées suffisamment tôt avant la date de libération définitive prévue. La préparation à la sortie doit mobiliser de façon coordonnée, en interne, les équipes sanitaires et pénitentiaires et en externe, les structures spécialisées. Les relais nécessaires doivent être mis en place pour l'accompagnement sanitaire et social lors de la sortie (hébergement, soins, protection sociale...) ainsi que pour la réinsertion sociale et professionnelle. Pour les personnes prévenues, bénéficiant d'une ordonnance de mise en liberté, un support d'information sur les relais sanitaires et sociaux extérieurs doit leur être remis au moment de leur sortie ». Lors de la libération, une ordonnance prescrivant le traitement de substitution, méthadone ou BHD, doit être délivrée au détenu, afin d'éviter toute interruption en l'attente d'une consultation. Cela nécessite que l'UCSA ou le SMPR soit informé à l'avance de la libération par le greffe de l'établissement, ce qui n'est pas toujours le cas. Pour être pris en charge à sa sortie, le patient doit connaître un prescripteur identifié et prévenu à l'extérieur, auquel il pourra être adressé pour son suivi médical et/ou psychiatrique : il peut s'agir d'une structure spécialisée (Csapa), d'une structure hospitalière ou d'un médecin généraliste (appartenant de préférence à un réseau avec lequel un contact aura été préalablement établi). Pour favoriser ce relais, des rencontres doivent donc être organisées et des contacts pris pendant la détention – ce qui s'avère souvent complexe, en pratique – car certaines structures exigent parfois un courrier de l'UCSA pour recevoir un ancien détenu. La personne détenue qui souhaite bénéficier d'un suivi à sa sortie peut en faire la demande auprès des médecins de l'UCSA ou du SMPR. Le SPIP et les personnels de l'UCSA ou du SMPR sont chargés d'informer la personne détenue des possibilités de prise en charge à la sortie. Les pratiques de préparation à la sortie et de continuité des soins restent disparates selon les établissements.

Compte tenu de ces pré-requis complexes à garantir en milieu fermé, en pratique, les recommandations ne sont pas systématiquement appliquées et la prise en charge sanitaire des sortants de prison souffre de nombreuses carences. En 2003, seuls 30 % des sortants accueillis dans les appartements du service addiction de l'association ARAPEJ 93 disposaient d'une couverture maladie universelle de base accompagnée d'une CMU complémentaire, or seule la CMU permet de bénéficier d'une prise en charge à 100 % des dépenses de santé[255]. En outre, l'évaluation de la mise en œuvre de la note de 2001 relative à la prise en charge des personnes incarcérées ayant des problèmes d'addiction conduite par l'OFDT a relevé que la « continuité des soins à la

255. Source : OIP, 2005

sortie de prison » figure parmi les « contextes de prise en charge identifiés comme les plus problématiques » dans deux tiers des 157 établissements observés (Obradovic, 2004). Souvent, les détenus toxicomanes sortent avec un comprimé de Subutex® pour la journée et doivent se débrouiller sans ordonnance les jours suivants.

Face aux difficultés de mise en œuvre d'un accompagnement de la sortie, des dispositifs spécifiques ont été mis en œuvre. En 1992, des structures, dépendant des SMPR, ont été créées en vue de préparer les détenus toxicomanes à leur sortie de prison : 7 unités pour sortants (UPS), dont il ne reste aujourd'hui que la moitié, ont été mises en place dans les établissements les plus importants, ainsi qu'un quartier intermédiaire sortant (QIS) au centre pénitentiaire de Fresnes (Val-de-Marne), fermé depuis plusieurs années. Composées d'éducateurs spécialisés, d'assistants sociaux, de psychologues et d'infirmiers, les équipes des UPS doivent faciliter l'accès des détenus dépendants à un hébergement et leur permettre de développer un projet professionnel, tout en garantissant la mise à jour de leurs droits sociaux. En principe, et « dans toute la mesure du possible », les personnes sortant d'UPS peuvent, si elles le désirent, continuer à être suivies pendant au moins trois mois après la libération. Les « stagiaires » sont recrutés, sur la base du volontariat, au sein des établissements pénitentiaires de la région d'intervention du SMPR. Les personnes désirant intégrer une UPS, mais incarcérées dans une région où il n'en existe pas, doivent pouvoir demander un transfert en invoquant ce motif.

Ce dispositif spécifique visant les détenus toxicomanes a fait l'objet d'une évaluation en deux volets, menée de 1999 à 2003 (Prudhomme et coll., 2001 et 2003). L'évaluation a pointé les difficultés de fonctionnement des UPS : insuffisance des effectifs de « stagiaires », mauvaise acceptation du projet par les équipes pénitentiaires, mauvaise intégration des UPS dans la vie des établissements, difficulté à atteindre le public-cible des détenus le plus en difficulté, difficultés de recrutement des stagiaires, dysfonctionnements liés aux contraintes carcérales, problème de coordination des intervenants (SPIP, administration pénitentiaire, SMPR, UCSA…). Des pistes d'amélioration ont alors été envisagées par la Mildt mais le dispositif a peu évolué, en dehors de la suppression de quelques UPS (comme Metz ou Lyon).

Plus récemment, l'évaluation de la primo-prescription de méthadone par les UCSA a montré qu'en 2007, les professionnels des UCSA jugeaient que le relais à la sortie est correctement assuré pour les patients sous méthadone, le plus souvent sous la forme d'une orientation post-pénale vers un Csapa extérieur, les orientations vers un médecin généraliste ou vers un service hospitalier arrivant loin derrière (Obradovic et Canarelli, 2008). En l'absence de données complémentaires sur la continuité des soins à la sortie, il faudra attendre la mise en œuvre des mesures nouvelles envisagées par la Mildt et le ministère de la Santé dans le cadre du futur Plan gouvernemental 2012 pour relancer une réflexion sur les conditions d'accompagnement des détenus

dépendants aux opiacés à la sortie de prison. La mise en œuvre des « programmes d'accueil courts et d'accès rapide pour les sortants de prisons au sein de structures sociales et médico-sociale existantes avec hébergement, en lien avec l'hôpital de rattachement de la prison »[256] sera examinée de près dans les années qui viennent. Enfin, le plan d'actions stratégiques 2010-2014 portant sur la politique de santé pour les personnes placées sous main de justice prévoit la mise en œuvre d'une politique globale en détention, ayant pour objectif d'améliorer la connaissance de l'état de santé des personnes détenues, de renforcer les dispositifs de soins existants et de les faire évoluer, et de prévoir des dispositifs renforcés pour certaines catégories de personnes détenues (comme les personnes adoptant des comportements addictifs)... Tout particulièrement, ce plan se penche sur la continuité des soins après la détention et prévoit, outre la création d'appartements de coordination thérapeutique ou de lits halte soins santé, d'organiser de façon cohérente l'accès à l'hébergement des personnes sortant de détention, afin de permettre la poursuite des soins et de mettre en place des référentiels et des formations communs. Le plan prévoit en outre la création d'un mi-temps d'éducateur spécialisé au sein de Csapa référents dans les établissements pénitentiaires pour accompagner le détenu dans sa démarche de continuité des soins.

La question de la préparation à la sortie et de l'accompagnement après libération doit être envisagée en lien avec les perspectives de réinsertion du détenu. L'administration pénitentiaire accomplit ses missions de réinsertion via les SPIP, en partenariat avec une quinzaine d'associations, au niveau local et national, dont par exemple Sidaction, qui propose des programmes de lutte contre le VIH et les hépatites en détention, ou AIDES qui conduit des actions au sein des établissements pénitentiaires autour du VIH, des hépatites et des infections sexuellement transmissibles. En 2010, 5,4 M€ ont été versés par l'administration pénitentiaire au secteur associatif.

Ivana Obradovic
Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

256. Ces programmes d'accueil pour sortants de prisons ont été créés par la circulaire interministérielle n° DGS/MC2/MILDT/2009/63 du 23 février 2009 relative à l'appel à projet pour la mise en œuvre des mesures relatives aux soins, à l'insertion sociale et à la réduction des risques du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011 concernant le dispositif médico-social en addictologie. Il s'agit de créer des unités d'hébergement collectif d'environ 10 places, qui constituent un lieu d'accueil immédiat à la sortie de prison, sans temps de latence entre le jour de la sortie et le jour de l'accueil, permettant l'accompagnement et la mise en place de relais médico-sociaux et d'insertion.

BIBLIOGRAPHIE

BOUHNIK P, TOUZÉ S. Héroïne, sida, prison, système de vie et rapport aux risques des usagers d'héroïne incarcérés. RESSCOM, ANRS, Paris, 1996

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. *Tendances*, **n° 65**, mai 2009, 4p

CHANTRAINE G, MARY P. Prisons et mutations pénales, nouvelles perspectives d'analyse. *Déviance et Société* 2006, **30** : 267-271. DOI : 10.3917/ds.303.0267

CHAUVENET A, FAUGERON C, COMBESSIE P. Approches de la prison. Bruxelles, De Boeck-Université/Montréal, Presses de l'Université de Montréal/Ottawa, 1996

COMBESSIE P. Prisons in France: Stalemate or Evolution? The Question is still Topical. *In* : Imprisonment Today and Tomorrow. International Perspectives on Prisoners' Rights and Prison Conditions. VAN ZYL SMIT D, DÜNKEL F (dir.). La Haye, Londres & Boston: Kluwer Law International, 2001253-287

DELFRAISSY J.-F. (ED.). Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2002. Recommandations du groupe d'experts. Paris, Flammarion, 2002

DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS (DHOS). Enquête un jour donné sur les personnes détenues atteintes par le VIH et le VHC en milieu pénitentiaire : résultats de l'enquête de juin 2003. 2004

FERNANDEZ F. Emprises. Drogues, errance, prison : figures d'une expérience totale. Bruxelles, Larcier, 2010

HARDING-PINK D. Mortality Following Release From Prison. *Med Sci Law* 1990, **30** : N° 1

HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE (HCSP). La santé en prison. Actualité Dossier Santé Publique (adsp), n° 44, La Documentation française, 2004

HYEST J-J, CABANEL G-P. Rapport de la commission d'enquête sur les conditions de détention dans les établissements pénitentiaires en France. Les rapports du Sénat, n° 449, Sénat, 2000

INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE). Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Collection Expertise collective, Éditions Inserm, 2010

LEAVITT SB, SHINDERMAN M, MAXWELL S, EAP C, PARIS P. "When "enough" is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *The Mount Sinai Journal Of Medicine* 2000, **67** : 404-411

LEBEAU B. La réduction des risques et l'esprit des lois. *Psychotropes* 1997, **4**

LEVASSEUR L, MARZO J-N, ROSS N, BLATIER C, LOWENSTEIN W. Fréquence des réincarcérations dans une même maison d'arrêt : rôle des traitements de substitution. *Annales de Médecine Interne* 2002, **153**

MAREMMANI I, ZOLESI O, AGLIETTI M, MARINI G, TAGLIAMONTE A, et coll. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with axis i psychiatric comorbidity. *Journal of Addictive Diseases* 2000, **19** : 29-41

MARZO J-N, ROTILY M, MEROUEH F, VARASTET M, HUNAULT C, et coll. Maintenance therapy and three-year outcome of opioid-dependent prisoners: a prospective study in France (2003-2006). *Addiction* 2009, **104** : 1233-1240

MICHEL L. Addictions aux substances psychoactives illicites-polytoxicomanies. *Annales médico-psychologiques* 2006, **164** : 247-254

MICHEL L, MAGUET O. L'organisation des soins en matière de traitements de substitutions en milieu carcéral. Rapport pour la Commission Nationale Consultative des Traitements de Substitution, 2003

MICHEL L, MAGUET O. Guidelines for substitution treatments in prison populations. *Encephale* 2005, **31** : 92-97

MICHEL L, CARRIERI P, WODAK A. Preventive measures and equity of access to care for French prison inmates: still limited knowledge, but urgent need for action. *Harm Reduction Journal* 2008, **5** : 17

MICHEL L, JAUFFRET-ROUSTIDE M, BLANCHE J, MAGUET O, CALDERON C, et coll. Limited access to HIV prevention in French prisons (ANRS PRI2DE): implications for public health and drug policy. *BMC Public Health* 2011, May 27, **11** : 400

MORFINI H, FEUILLERAT Y. Enquête sur les traitements de substitution en milieu pénitentiaire. Ministère de la Santé, décembre 2001 et février 2004

MOUQUET M-C. La santé des personnes entrées en prison en 2003. Drees, Études et Résultats, mars 2005, n° 386

OBRADOVIC I. Addictions en milieu carcéral. Enquête sur la prise en charge sanitaire et sociale des personnes détenues présentant une dépendance aux produits licites ou illicites ou ayant une consommation abusive. OFDT, 2004

OBRADOVIC I, CANARELLI T. Initialisation de traitements par méthadone en milieu hospitalier et en milieu pénitentiaire. Analyse des pratiques médicales depuis la mise en place de la circulaire du 30 janvier 2002 relative à la primoprescription de méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé. OFDT, Saint-Denis, 2008, 79p

OBSERVATOIRE INTERNATIONAL DES PRISONS (OIP). Prisons : un état des lieux. L'Esprit Frappeur, Paris, 2000

OBSERVATOIRE INTERNATIONAL DES PRISONS (OIP). Les conditions de détention en France. Rapport 2005. La Découverte, Paris, 2005

PRADIER P. La gestion de la santé dans les établissements du programme 13 000 : évaluation et perspectives. Administration pénitentiaire, Paris, 1999

PRUDHOMME J, BEN DIANE M-K, ROTILY M. Évaluation des Unités pour sortants. OFDT, 2001

PRUDHOMME J, VERGER P, ROTILY M. Fresnes – Mortalité des sortants. Étude rétrospective de la mortalité des sortants de la maison d'arrêt de Fresnes. Second volet de l'évaluation des unités pour sortants (UPS), 2003, OFDT

RFAS (Revue Française des Affaires Sociales). Numéro spécial « La santé en prison : un enjeu de santé publique », janvier-mars 1997

ROTILY M. Stratégies de réduction des risques de l'infection à VIH et des hépatites en milieu carcéral : prévalences des pratiques : synthèse. *In* : Rapport de la mission santé-justice sur la réduction des risques de transmission du VIH et des hépatites en milieu carcéral. STANKOFF S, DHEROT J (eds). Direction de l'Administration pénitentiaire, Direction générale de la santé, 2000

SEAMAN SR, BRETTLE RP, GORE SM. Mortality from overdose among injecting drug users recently released from prison : Database linkage study. *BMJ* 1998, **316** : 426-428

VERGER P, ROTILY M, PRUDHOMME J, BIRD S. High mortality rates among inmates during the year following their discharge from a french prison. *J Forensic Science* 2003, **48 :** N° 3

Annexes

ANNEXE 1

Expertise collective Inserm : principes et méthode

L'Expertise collective Inserm[257] a pour mission d'établir un bilan des connaissances scientifiques sur un sujet donné dans le domaine de la santé à partir de l'analyse critique de la littérature scientifique internationale. Elle est réalisée à la demande d'institutions (ministères, organismes d'assurance maladie, agences sanitaires...) souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique.

L'expertise collective est une mission de l'Inserm depuis 1994. Plus de soixante dix expertises collectives ont été réalisées dans de nombreux domaines de la santé. L'Inserm est garant des conditions dans lesquelles l'expertise est réalisée (pertinence des sources documentaires, qualification et indépendance des experts, transparence du processus) en accord avec sa Charte de l'expertise qui en définit la déontologie[258].

Le Centre d'expertise collective Inserm rattaché à l'Institut thématique multi-organismes Santé publique d'Aviesan[259] assure la coordination scientifique et technique des expertises selon une procédure établie comprenant six étapes principales.

Instruction de la demande du commanditaire

La phase d'instruction permet de préciser la demande avec le commanditaire, de vérifier qu'il existe une littérature scientifique accessible sur la question posée et d'établir un cahier des charges qui définit le cadrage de l'expertise (périmètre et principales thématiques du sujet), sa durée et son budget à travers une convention signée entre le commanditaire et l'Inserm. La demande du commanditaire est traduite en questions scientifiques qui seront discutées et traitées par les experts.

Constitution d'un fonds documentaire

À partir de l'interrogation des bases de données bibliographiques internationales et du repérage de la littérature grise (rapports institutionnels...), des articles et documents sont sélectionnés en fonction de leur pertinence pour

257. Label déposé par l'Inserm
258. Charte de l'expertise Inserm accessible sur : http://extranet.inserm.fr/integrite-scientifique
259. Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

répondre aux questions scientifiques du cahier des charges, puis sont remis aux experts. Ce fonds documentaire est actualisé durant l'expertise et complété par les experts selon leur champ de compétences.

Constitution du groupe multidisciplinaire d'experts

Pour chaque expertise, un groupe d'experts de 10 à 15 personnes est constitué. Sa composition tient compte d'une part des domaines scientifiques requis pour analyser la bibliographie et répondre aux questions posées, et d'autre part de la complémentarité des approches et des disciplines.

Les experts sont choisis dans l'ensemble de la communauté scientifique française et parfois internationale. Ce choix se fonde sur leurs compétences scientifiques attestées par leurs publications dans des revues à comité de lecture et la reconnaissance par leurs pairs. Les experts doivent être indépendants du partenaire commanditaire de l'expertise et de groupes de pression reconnus. Chaque expert doit compléter et signer avant le début de l'expertise une déclaration de lien d'intérêt conservée à l'Inserm.

La composition du groupe d'experts est validée par la Direction de l'Institut de santé publique d'Aviesan.

Le travail des experts dure de 12 à 18 mois selon le volume de littérature à analyser et la complexité du sujet.

Analyse critique de la littérature par les experts

Au cours des réunions d'expertise, chaque expert est amené à présenter son analyse critique de la littérature qui est mise en débat dans le groupe. Cette analyse donne lieu à la rédaction des différents chapitres du rapport d'expertise dont l'articulation et la cohérence d'ensemble font l'objet d'une réflexion collective.

Des personnes extérieures au groupe d'experts peuvent être auditionnées pour apporter une approche ou un point de vue complémentaire. Selon la thématique, des rencontres avec les associations de la société civile peuvent être également organisées par le Centre d'expertise afin de prendre connaissance des questions qui les préoccupent et des sources de données dont elles disposent.

Synthèse et recommandations

Une synthèse reprend les points essentiels de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force.

La plupart des expertises collectives s'accompagnent de recommandations d'action ou de recherche destinées aux décideurs. Les recommandations,

formulées par le groupe d'experts, s'appuient sur un argumentaire scientifique issu de l'analyse. L'évaluation de leur faisabilité et de leur acceptabilité sociale n'est généralement pas réalisée dans le cadre de la procédure d'expertise collective. Cette évaluation peut faire l'objet d'un autre type d'expertise.

Publication de l'expertise collective

Après remise au commanditaire, le rapport d'expertise constitué de l'analyse, de la synthèse et des recommandations, est publié par l'Inserm.

En accord avec le commanditaire, plusieurs actions de communication peuvent être organisées : communiqué de presse, conférence de presse, colloque ouvert à différents acteurs concernés par le thème de l'expertise (associations de patients, professionnels, chercheurs, syndicats, institutions...).

Les rapports d'expertise sont disponibles en librairie et sont accessibles sur le site Internet de l'Inserm[260].

260. http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/sante-publique/expertises-collectives

ANNEXE 2

Médicaments psychotropes cités dans l'expertise collective

Liste établie selon l'ordre alphabétique des substances actives des médicaments psychotropes (ou de médicaments ayant des effets psychotropes)

Substance active	Principales spécialités commercialisées	Classe pharmaco-thérapeutique
Acide valproïque	Dépakine®	Antiépileptique
Alfentanil	Rapifen®	Analgésique morphinique
Alprazolam	Xanax®	Anxiolytique (benzodiazépine)
Amineptine	Survector® (AMM suspendue depuis le 31/01/1999)	Antidépresseur
Atomoxétine	Stattera® (non commercialisé en France)	Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (non psychostimulant)
Bromazépam	Lexomil®	Anxiolytique (benzodiazépine)
Buprénorphine (faible dosage)	Temgésic®	Antalgique
Buprénorphine (haut dosage)	Subutex®	Médicament de substitution aux opiacés
Bupropion	Zyban®	Antidépresseur (mais AMM uniquement dans le sevrage tabagique en France)
Buspirone	Buspar®	Anxiolytique
Carbamazépine	Tégrétol®	Antiépileptique
Chlordiazépoxide hydrochlorure	Librium®, Librax®	Anxiolytique
Clobazam	Urbanyl®	Antiépileptique, anxiolytique (benzodiazépine)
Clomipramine	Anafranil®	Antidépresseur
Clonazépam	Rivotril®	Antiépileptique (benzodiazépine)
Clorazépate dipotassique	Tranxène®	Anxiolytique (benzodiazépine)
Codéine	Néocodion® Paracétamol codéine®	Antitussif opiacé Antalgique
Cyamémazine	Tercian®	Neuroleptique
Dextroamphétamine	Non commercialisé en France	Psychostimulant
Dextropropoxyphène	Retrait du marché depuis le 1er mars 2011	Antalgique
Diazépam	Valium®	Anxiolytique (benzodiazépine)

Dihydrocodéine	Dicodin®	Antalgique opiacé faible
Diphénhydramine	Actifed Rhume®	Antihistaminique
Escitalopram	Seroplex®	Antidépresseur
Fentanyl	Durogesic®	Antalgique
Flunitrazépam	Rohypnol®	Hypnotique
Fluoxétine	Prozac®	Antidépresseur
Flurazépam	Dalmane®	Hypnotique (benzodiazépine)
GHB (gamma-hydroxybutyrate de sodium)	Gamma-OH®	Anesthésique général
Halopéridol	Haldol®	Neuroleptique
Hydrate de chloral	Préparation magistrale	Hypnotique, analgésique
Hydrocodone	Non commercialisé en France	Analgésique
Hydromorphone	Sophidone®	Antalgique
Hydroxyzine	Atarax®	Anxiolytique
Kétamine	Kétalar®	Anesthésique
Lithium	Théralithe®	Thymorégulateur
Lorazépam	Temesta®	Anxiolytique (benzodiazépine)
Lormétazépam	Noctamide®	Hypnotique (benzodiazépine)
Méprobamate	Équanil® (retrait du marché depuis le 10 janvier 2012)	Anxiolytique (carbamate)
Méthadone	Méthadone AP-HP®	Médicament de substitution aux opiacés
Méthylphénidate	Ritaline®, Concerta®	Psychostimulant
Miansérine	Athymil®	Antidépresseur
Midazolam	Hypnovel®	Prémédication anesthésique (benzodiazépine)
Mitrazapine	Remeron®	Antidépresseur
Modafinil	Modiodal®	Psychostimulant
Morphine (sulfates)	Skénan®, Moscontin®	Antalgique
Naloxone	Nalorex®	Antagoniste des opiacés
Nortriptyline	ATU nominative[1]	Antidépresseur
Olanzapine	Zyprexa®	Neuroleptique, normothymique
Oxazépam	Séresta®	Anxiolytique (benzodiazépine)
Oxycodone	Oxycontin®	Antalgique
Oxymorphone	Non commercialisé en France	Antalgique
Paroxétine	Deroxat®	Antidépresseur
Péthidine	Générique (pas de nom de spécialité)	Antalgique
Phénobarbital	Gardénal®	Antiépileptique barbiturique
Prazépam	Lysanxia®	Anxiolytique (benzodiazépine)

Prégabaline	Lyrica®	Algies, antiépileptique, anxiolytique
Propiram	Non commercialisé	Analgésique opiacé
Propofol	Diprivan®	Anesthésique général
Protoxyde d'azote	Kalinox®	Anesthésique général
Rémifentanil	Ultiva®	Analgésique morphinique
Secobarbital	Plus commercialisé en France depuis 1990	Hypnotique (barbiturique)
Sertraline	Zoloft®	Antidépresseur
Sufentanil	Sufenta®	Analgésique morphinique
Témazépam	Normison®	Hypnotique (benzodiazépine)
Tétrazépam	Myolastan®	Myorelaxant (benzodiazépine)
Tianeptine	Stablon®	Antidépresseur
Tilétamine	Zolétil®	Anesthésique vétérinaire
Topiramate	Epitomax®	Antiépileptique
Tramadol	Topalgic®	Antalgique opiacé faible
Triazolam	Arrêt de commercialisation depuis 2005	Hypnotique (benzodiazépine)
Trihexyphénidyle	Artane®	Antiparkinsonien
Venlafaxine	Effexor®	Antidépresseur
Zolpidem	Stilnox®	Hypnotique (apparenté aux benzodiazépines)
Zopiclone	Imovane®	Hypnotique (apparenté aux benzodiazépines)

ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) du Nortrilen

ANNEXE 3

Liste des sigles des institutions citées dans l'expertise

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 1er mai 2012
ANRS	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ARS	Agences régionales de santé
Caarud	Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogue
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance
CépiDC	Centre d'épidémiologie des causes médicales de décès
Cnamts	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNSP	Commission nationale des stupéfiants et psychotropes
Csapa	Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (anciennement CSST)
DEA	*Drug Enforcement Administration*
EMA	Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*)
FDA	*Food and Drug Administration*
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
Mildt	Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie
NIAAA	*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*
NIDA	*National Institute on Drug Abuse*
OCRTIS	Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants
OEDT (ou EMCDDA)	Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*)

OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDCP	*Office of National Drug Control Policy*
SMPR	Service médico-psychologique régional
UCSA	Unité de consultation de soins ambulatoires

Annexe 4

Sources de données utilisées pour estimer la consommation de certaines classes de médicaments psychotropes (analgésiques opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, psychostimulants) dans différents pays d'Europe en nombre de DDJ/1 000 habitants et par jour

Pays	Diffuseur	Source de données	Type	Description	Niveau de désagrégation	Périodes disponibles	Secteur hospitalier inclus	Couverture (population, secteur)
Allemagne	AOK (WIdO) *German Drug Index*	Centres régionaux rattachés au système national de protection santé (GVK)	Prescription	Prescriptions présentées au remboursement	5	2004-2009	Non	Échantillons aléatoires représentatifs de l'ensemble des prescriptions (couverture 100 %)
Belgique	Inami	Pharmanet	Prescription	Prescriptions présentées au remboursement (ensemble des prescripteurs)	5	2002-2008	Non	>99 %
Bosnie-Herzégovine	Article original	Système national de santé	Prescription	Prescriptions présentées au remboursement	5	2002-2008	Non	Population totale (système d'assurance santé obligatoire)
Bulgarie	*Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University,* Sofia	Département « *Narcotic substances* » Ministère de la santé	Délivrance	Délivrance des produits soumis à prescription spéciale	5	2002-2009	Oui	100 %

Pays	Diffuseur	Source de données	Type	Description	Niveau de désagrégation	Périodes disponibles	Secteur hospitalier inclus	Couverture (population, secteur)
Croatie	*Agency for Medicinal Products and Medical Devices*	82,27 % des pharmacies du territoire	Délivrance	Données de délivrance en officines Nombre d'Unités délivrées converti en DDJ/1 000 hab/j	5	2004-2008	Oui	Valeurs globales obtenues par extrapolation à partir de 82,27 % des officines du territoire
Danemark	*Danish Medicines Agency* Nomesco	*Register of Medicinal Product Statistics maintained by the Danish Medicines Agency*	Vente	Déclaration de vente des pharmacies d'officines et autres lieux agréés	5	MedAg : 2006-2009 Nomesco : 2004-2008	Non	Secteur extrahospitalier
Espagne	*Observatorio del Uso de Medicamentos* de la AEMPS	Base de données de dispensation gérée par l'*Agencia española del medicamento*	Prescription/ délivrance	Quantités dispensées en pharmacies collectées	5	2002-2006	Non	Ensemble des communautés autonomes
Estonie	*State Agency of Medicines*	Déclarations des grossistes répartiteurs	Vente	Vente des grossistes distributeurs aux pharmacies d'officines et hospitalières et autres institutions de soins	5	2002-2009	Oui	100 %
Finlande	*National Agency for Medicines and Social Insurance*	Déclarations des grossistes répartiteurs	Vente	Données de vente	5	MedAg : 2005-2008 Nomesco : 2004-2008	Oui	>99 % quantités vendues
France	Afssaps	Déclaration annuelle des données de vente des titulaires d'AMM	Vente	Données de vente Unités déclarées : nombre de boîtes vendues	5	2002-2008	Oui	Ensemble de produits entrant dans le marché

Pays	Diffuseur	Source de données	Type	Description	Niveau de désagrégation	Périodes disponibles	Secteur hospitalier inclus	Couverture (population, secteur)
Hongrie	*National Institute for strategic Health research*	*Hungarian national Health Fund* (OEP)	Remboursement	Quantités présentées au remboursement par système national de soins	3	2002-2008	Jusqu'à 2006 : oui Dès 2007 : non	>2006 : pharmacies et hôpitaux >2007 : pharmacies et hôpitaux subventionnés
Islande	*Icelandic Medicine Agency* Nomesco	Déclarations des grossistes répartiteurs	Vente	Quantités vendues	5	2002-2003 et 2007-2009 Nomesco : 2004-2008	Oui	Ensemble de produits entrant dans le marché
Italie	Osmed	Osmed	Prescription		5	2002-2009		
Lettonie	*State Agency of Medicines*	Déclarations des grossistes distributeurs	Vente	Quantités vendues	5	2003-2009	Oui	Ensemble de produits entrant dans le marché
Lituanie	*State Medicines Agency*	Déclarations des grossistes distributeurs	Vente	Quantités vendues	5	2008-2009	Oui	Ensemble de produits entrant dans le marché
Monténégro	Fond de république pour la protection de santé du Monténégro	Fond de république pour la protection de santé du Monténégro	Remboursement	Remboursement	3	2005, 2007	Non	100 % secteur extrahospitalier
Norvège	*Norwegian Institute of Public Health*	Déclarations mensuelles des grossistes distributeurs	Vente	Vente des grossistes distributeurs aux pharmacies d'officines, hospitalières et autres institutions de soins	5	MedAg : 2006-2009 Nomesco : 2004-2008	Oui	Ensemble des produits entrant dans le marché
Pays-bas	GIP Databank	18 organismes d'assurance santé	Prescriptions	Prescriptions présentées au remboursement	5	2005-2009	Non	100 % population assurée

Pays	Diffuseur	Source de données	Type	Description	Niveau de désagrégation	Périodes disponibles	Secteur hospitalier inclus	Couverture (population, secteur)
Portugal	*Infarmed-Autoridade National do Medicamento e Produtos de saute*		Prescriptions	Médicaments prescrits et délivrés aux personnes prises en charge en ambulatoire par le système national de soins	5	2002-2009	Non	Population assurée par le système national de soins
République Tchèque	*State Institute for Drug Control*	Déclarations de vente des grossistes répartiteurs (4/an)	Vente	Quantités distribuées aux pharmacies d'officines et autres structures	5	2002-2009	Oui	Ensemble des produits entrant dans le marché
Royaume-Uni	*National Health Service (NHS)*	*NHS prescription service*	Remboursement	Prescriptions présentées au remboursement par NHS	5	2002-2009	Non	100 % Angleterre et prescriptions écrites au Royaume-Uni mais délivrées en Angleterre
Serbie	*Medicines and Medical Devices Agency of Serbia* (*National Agency of Medicines*)	Déclarations périodiques des fabricants et distributeurs	Vente	Quantités vendues par grossistes et fabricants	5	OrArt: 2002-2004 Alims : 2002-2009	Oui	Ensemble des produits entrant dans le marché
Slovaquie	*Department of Organisation and Management in Pharmacy, Faculty of Pharmacy - Comenius Universitz*, Bratislava	*State Institute for Drug Control* (SIDC)	Vente	Déclaration de vente des grossistes répartiteurs	5	2002-2009	Oui	100 %

Pays	Diffuseur	Source de données	Type	Description	Niveau de désagrégation	Périodes disponibles	Secteur hospitalier inclus	Couverture (population, secteur)
Slovénie	*Inštitutu za varovanje zdravja Republike Slovenije*	*Inštitutu za varovanje zdravja Republike Slovenije*	Vente	Vente	5	2006-2009	Non	
Suède	Läkemedelsverket	*Swedish Prescribed Drug Register* Apotekens Service AB. *National Corporation of Swedish Pharmacies*	Délivrance	Quantités délivrées	5	Apotekens AB : 2006-2009 Nomesco : 2004-2008	Oui	

ANNEXE 5

Questions posées pour l'évaluation de la consommation de médicaments psychotropes dans différentes enquêtes

Tableau I : Principales questions dans l'étude ESEMeD[261] (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*)

1. DRUG UTILIZATION :

- FROM STANDARD BOOKLET[1]:

(PH3). Did you take any of the medicines on this card at any time in the past 12 months ?
Include medicines even if you took them only once.

- IN ADDITION TO STANDARD BOOKLET:

(PH3b). (Not including any you've already reported) Did you take any prescription medicines (not listed on the card), to raise your spirits at any time in the past 12 months?

(PH3c). (Not including any you've already reported) Did you take any prescription medicines (not listed on the card), to help you relax or keep your calm at any time in the past 12 months?

(PH3d). (Not including any you've already reported) Did you take any prescription medicines (not listed on the card), to help you concentrate or give you energy at any time in the past 12 months?

(PH3e). (Not including any you've already reported) Did you take any prescription medicines (not listed on the card), to help you sleep at any time in the past 12 months?

(PH3f). (Not including any you've already reported) Did you take any prescription medicines (not listed on the card), to help you with emotions, nerves, or mental health at any time in the past 12 months?

2. CHARACTERISTICS FOR EACH REPORTED MEDICINE

(PH5). What was the medicine name?

(PH6). About how many days out of 30 in the past month did you take the medicine?

(PH7). About how many days out of 365 in the past year did you take the medicine?

1 Un livret de photos présentant les boîtes, les blisters et les produits pour les spécialités les plus utilisées dans chaque pays, a été utilisé par les enquêteurs afin de faciliter la remémoration des participants au questionnaire. Les médicaments psychotropes identifiés ont ensuite été regroupés en 5 classes pharmacologiques à partir de la classification ATC (antidépresseurs, anxiolytiques/hypnotiques, antipsychotiques, thymorégulateurs).

261. ALONSO J, ANGERMEYER MC, BERNERT S, BRUFFAERTS R, BRUGHA TS, et coll. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004, 109 (suppl. 20) : 55-64

Tableau II : Questions posées dans le Baromètre santé 2005 (Inpes, 2007)[262], reprises dans le Baromètre santé 2010

Q319	**Au cours de votre vie, avez-vous pris des médicaments pour les nerfs, pour dormir, comme des tranquillisants, des somnifères ou des antidépresseurs, etc. ?**
	1. Souvent ; 2. Parfois ; 3. Rarement ; 4. Jamais
	▶ *Si oui*
Q320	**En avez-vous pris au cours des derniers mois ?**
	1. Souvent ; 2. Parfois ; 3. Rarement ; 4. Jamais
Q321	**Au cours des douze derniers mois, avez-vous déjà pris des antidépresseurs ?**
	1. Oui ; 2. Non ; NSP
	▶ *Si oui*
Q322	**Le(s)quel(s) ?**
	1. Deroxat® ; 2. Prozac® ; 3. Anafranil® ; 4. Laroxyl® ; 5. Seropram® ; 6. Divarius® ; 7. Floxyfral® ; 8. Athymil® ; 9. Autre, en clair ; NSP
Q323	**En prenez-vous toujours actuellement ?**
	1. Oui ; 2. Non
Q324	**Combien de temps en avez-vous pris ?**
	... mois
Q325	**Depuis combien de temps en prenez-vous ?**
	... mois
Q326	**Au cours des douze derniers mois, avez-vous déjà pris des anxiolytiques ou des tranquillisants ?**
	1. Oui ; 2. Non ; NSP
	▶ *Si oui*
Q327	**Le(s)quel(s) ?**
	1. Temesta® ; 2. Valium® ; 3. Lexomil® ; 4. Xanax® ; 5. Buspar® ; 6. Autre, en clair ; NSP
Q328	**En prenez-vous toujours actuellement ?**
	1. Oui ; 2. Non
Q329	**Combien de temps en avez-vous pris ?**
	... mois
Q330	**Depuis combien de temps en prenez-vous ?**
	... mois
Q331	**Au cours des douze derniers mois, avez-vous déjà pris des stabilisants-régulateurs de l'humeur ?**
	1. Oui ; 2. Non ; NSP
	▶ *Si oui*
Q332	**Au cours des douze derniers mois, avez-vous déjà pris des somnifères ou des hypnotiques ?**
	1. Oui ; 2. Non ; NSP
Q333	**Au cours de votre vie, avez-vous déjà pris des neuroleptiques ?**
	1. Oui ; 2. Non ; NSP
	▶ *Si oui*
Q334	**Le(s)quel(s) ? (en clair)**

262. INPES. Baromètre santé 2005 - Attitudes et comportements de santé. BECK F, GUILBERT P, GAUTIER A (Dir.). Baromètre santé, Éditions Inpes, 2007 : 574p

Tableau III : Enquête Escapad 2008 (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de la journée d'Appel de Préparation à la Défense)[263]

Question 17 : Avez-vous déjà pris... *(Trois croix par ligne)*	**Au cours de votre vie ?**		**Au cours des 12 derniers mois ?**		**Au cours des 30 derniers jours**	
	Non	**Oui**	**Non**	**Oui**	**Non**	**Oui**
Un **tranquillisant** (anxiolytique) ? Atarax, Lysanxia, Tranxène, Stresam, Equanil, Valium, Xanax, Lexomil, Seresta, Temesta, etc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Un **antidépresseur** ? Zoloft, Deroxat, Seropram, Seroplex, Prozac, Stablon, Effexor, Anafranil, Laroxyl, etc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Un **somnifère** (hypnotique) ? Donormyl, Imovane, Noctamide, Stilnox, Théralène, Phenergan, etc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Un **neuroleptique** ? Risperdal, Zyprexa, Tercian, Haldol, Solian, Abilify, etc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Un **régulateur de l'humeur** (thymorégulateur) ? Dépakote, Neurolithium, Téralithe, etc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
De la **Ritaline** ? Ritaline, Ritaline LP, Concerta LP, Modiodal, Olmifon, etc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
De la **phytothérapie** ou de **l'homéopathie** ? Euphytose, Tranquital, Spasmine, Sédatif PC, Millepertuis, Vagostabyl, Passiflore, etc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Un autre médicament pour les nerfs, pour dormir : /...../	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Si vous avez déjà pris l'un de ces médicaments, répondez aux questions 18a et 18b.

18a La dernière fois que vous avez pris un de ces médicaments, lequel était-ce ?

☐ un tranquillisant
☐ un antidépresseur
☐ un somnifère
☐ un neuroleptique
☐ un régulateur de l'humeur
☐ de la ritaline
☐ de la phytothérapie ou de l'homéopathie
☐ un autre médicament pour les nerfs, pour dormir
☐ vous ne savez pas

18b Comment avez-vous eu ce dernier médicament ? *(une seule réponse possible)*

☐ Un médecin vous l'a prescrit
☐ Un de vos parents vous l'a donné
☐ Un(e) de vos ami(e)s vous l'a donné
☐ Personne : vous l'avez pris tout(e) seul(e)
☐ Autre situation, précisez : /...../

263. Questionnaire complet consultable à l'adresse suivante : www.ofdt.fr/BDD/Bd_stats/Questionnaires_rep/Escapad2008.pdf

Tableau IV : Enquête Espad 2007 (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*)[264]

22 Have you ever taken tranquillisers or sedatives because a doctor told you to take them?

☐ No, never

☐ Yes, but for less than 3 weeks

☐ Yes, for 3 weeks or more

27 How difficult do you think it would be for you to get tranquillisers or sedatives, if you wanted?

☐ Impossible ☐ Very difficult ☐ Fairly difficult ☐ Fairly easy ☐ Very easy ☐ Don't know

30 On how many occasions in your lifetime (if any) have you used any of the following drugs?

	0	1-2	3-5	6-9	10-19	20-39	40 or more
Tranquillisers or sedatives (without a doctor's prescription)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Alcohol together with pills (medicaments) in order to get high	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

31 When (if ever) did you FIRST do each of the following things

Mark one box for each line

	Never	9 years old	10 years old	11 years old	12 years old	13 years old	14 years old	15 years old	16 years or older
Try tranquillisers or sedatives (without a doctor's prescription)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Try alcohol together with pills (medicaments) in order to get high	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

34 How many of your friends would you estimate take tranquillisers or sedatives (without a doctor's prescription)

None	A few	Some	Most	All
☐	☐	☐	☐	☐

35 Do any of your older siblings take tranquillisers or sedatives (without a doctor's prescription)

Yes	No	Don't know	Don't have any older siblings
☐	☐	☐	☐

264. HIBELL B, GUTTORMSSON U, AHLSTRÖM S, BALAKIREVA O, BJARNASON T, et coll. The 2007 ESPAD report. Substance use among students in 35 european countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and the Pompidou Group at the Council of Europe. Stockholm: Sweden. 2009, 408p

ANNEXE 6

Critères d'abus et dépendance à une substance selon le DSM-IV

Tableau I : Abus d'une substance selon le DSM-IV

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze 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
2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance
4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents

Tableau II : Dépendance à une substance selon le DSM-IV

Présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Tolérance (quantité ou effet)
2. Sevrage (syndrome)
3. Substance souvent prise en quantité plus importante ou prolongée
4. Désir persistant
5. Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance
6. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées
7. Utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent

ANNEXE 7

Durées maximales de prescription des médicaments classés comme stupéfiants, anxiolytiques ou hypnotiques en France

Tableau I : Durée maximale de prescription des médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants (ou à une partie de la réglementation des stupéfiants) en France pour la prescription et/ou la délivrance (d'après Afssaps, 2009[265])

Durée de prescription	DCI	Liste	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Renouvelable dans un délai maximal de 12 mois	Buprénorphine[4]	Liste I	Comprimé sublingual	Orale
12 semaines non renouvelables	Clonazépam[12]	Liste I	Comprimé/solution buvable	Orale
28 jours prescription non renouvelable	Méthylphénidate[1]	Stupéfiant/PIH	Comprimé et comprimé à libération prolongée	Orale
	Morphine[1] sous forme de préparations à libération prolongée	Stupéfiant	Gélule à libération prolongée/ Comprimé à libération prolongée	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Morphine[7] sous forme de préparations orales autres que les formes à libération prolongée	Stupéfiant	Solution buvable/Comprimé/ Gélule	Orale
	Hydromorphone[7]	Stupéfiant	Gélule	Orale
	Oxycodone[10]	Stupéfiant	Comprimé à libération prolongée/Gélule	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Clorazépate dipotassique (dosages unitaires ≥ 20 mg)[11]	Liste I	Comprimé	Orale
	Oxybate de sodium	Stupéfiant	Solution buvable	Orale
28 jours mais fractionnement pour 14 jours	Fentanyl[9]	Stupéfiant	Dispositif transdermique et transmuqueux	Transdermique

265. Document disponible à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/content/download/656/6836/version/8/file/Duree-max-prescription-stup-082009.pdf
L'arrêté du 9 mars 2012 publié au Journal officiel du 20 mars 2012 vise à harmoniser les conditions de prescription et de délivrance des médicaments soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants.

28 jours mais fractionnement pour 7 jours	Buprénorphine[3]	Liste I	Comprimé	Orale
	Fentanyl[9]	Stupéfiant	Dispositif transmuqueux	Transmuqueux
14 jours mais fractionnement pour 7 jours	Méthadone[5,6]	Stupéfiant	Sirop	Orale
	Flunitrazépam[8]	Liste I	Comprimé	Orale
7 jours	Alfentanyl[2]	Stupéfiant/RH	Solution injectable (ampoule)	Injectable
	Fentanyl[2] sous forme de préparations injectables	Stupéfiant/RH	Solution injectable (ampoule)	Injectable
			Solution injectable (ampoule/ réserve hospitalière)	
	Morphine[2] sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (ampoule)	Injectable
	Pentazocine[2] sous forme de préparations injectables	Stupéfiant	Solution injectable (ampoule)	Injectable
	Péthidine[2]	Stupéfiant	Solution injectable (ampoule)	Injectable
	Phénopéridine[2]	Stupéfiant/RH	Solution injectable (ampoule)	Injectable
	Oxycodone[10] sous forme de préparations par voie rectale	Stupéfiant	Suppositoire	Rectale
	Oxycodone[10] sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (ampoule)	Injectable
	Rémifentanil[2]	Stupéfiant/RH	Lyophilisat pour solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable
	Sufentanil[2]	Stupéfiant/RH	Solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable

DCI : Dénomination commune internationale ; PIH : Prescription initiale hospitalière ; RH : Réserve hospitalière

[1] Article R. 5132-30 du Code de la santé publique issu du décret n° 99-249 du 31 mars 1999 (publié au J.O.R.F du 1er avril 1999)

[2] Arrêté du 20 septembre 1999 (publié au J.O.R.F. du 24 septembre 1999) fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

[3] Arrêté du 20 septembre 1999 (publié au J.O.R.F. du 24 septembre 1999) relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine. Concerne les spécialités contenant plus de 0,2 mg de buprénorphine (haute dose)

[4] Arrêté du 20 septembre 1999 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de buprénorphine. Concerne les spécialités contenant au plus 0,2 mg de buprénorphine (faible dose)

[5] Arrêté du 8 février 2000 (publié au J.O.R.F. du 16 février) modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

[6] Arrêté du 8 février 2000 (publié au J.O.R.F. du 16 février) relatif au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de méthadone

[7] Arrêté du 20 octobre 2000 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

[8] Arrêté du 1er février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale et arrêté du 1er février 2001 relatif à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale

[9] Arrêté du 23 avril 2002 (publié au J.O.R.F. du 3 mai 2002) relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de fentanyl

[10] Arrêté du 12 juin 2009 (publié au J.O.R.F. du 17 juin 2009) modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

[11] Arrêté du 7 avril 2005 (publié au J.O.R.F du 15 avril 2005) portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale

[12] Arrêté du 24 août 2011 (publié au J.O.R.F du 6 septembre 2011) portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale

Tableau II : Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques (Arrêté du 7 octobre 1991 modifié fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques dont la durée de prescription est réduite[266]) (d'après Afssaps, 2007[267])

Durée de prescription	DCI	Forme pharmaceutique
12 semaines	Alprazolam	Comprimés
	Bromazépam	Comprimés
	Buspirone	Comprimés
	Chlordiazépoxide	Comprimés
	Clobazam	Gélules - Comprimés
	Clorazépate dipotassique (dosages unitaires < à 20 mg)	Gélules – Comprimés – Préparation injectable
	Clotiazépam	Comprimés
	Diazépam	Comprimés – Solution buvable – Solution injectable
	Etifoxine	Gélules
	Hydroxyzine	Comprimés – Sirop – Ampoules injectables
	Loflazépate d'éthyle	Comprimés
	Lorazépam	Comprimés
	Méprobamate	Comprimés – Ampoules injectables
	Nordazépam	Comprimés
	Oxazépam	Comprimés
	Prazépam	Comprimés
	Tofisopam	Comprimés
4 semaines	Clorazépate dipotassique (dosages unitaires ≥ 20 mg)	Comprimés

DCI : Dénomination commune internationale

266. Modifié par : Arrêté du 28 janvier 1992 (JO du 22 février 1992), Arrêté du 18 août 1992 (JO du 4 septembre 1992), Arrêté du 3 septembre 1992 (JO du 13 septembre 1992), Arrêté du 1er février 2001 (JO du 7 février 2001), Arrêté du 7 avril 2005 (JO du 15 avril 2005)

267. Document disponible à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/content/download/15989/186740/version/4/file/duree_prescription_anxiolitiq.pdf

Tableau III : Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques (Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques dont la durée de prescription est réduite[268]) (d'après Afssaps, 2002[269])

Durée de prescription	DCI	Forme pharmaceutique
4 semaines	Butobarbital	Suppositoires
	Clorazépate dipotassique	Comprimés
	Estazolam	Comprimés
	Loprazolam	Comprimés
	Lormétazépam	Comprimés
	Méprobamate	Comprimés
	Nitrazépam	Comprimés
	Témazépam	Capsules
	Zopiclone	Comprimés
	Zolpidem	Comprimés
2 semaines	Triazolam	Comprimés
	Zaléplone	Comprimés
2 semaines mais fractionnement sur 7 jours	Flunitrazépam	Comprimés

DCI : Dénomination commune internationale

268. Modifié par : Arrêté du 28 janvier 1992 (JO du 22 février 1992), Arrêté du 18 août 1992 (JO du 4 septembre 1992), Arrêté du 3 septembre 1992 (JO du 13 septembre 1992), Arrêté du 1er février 2001 (JO du 7 février 2001)

269. Document disponible à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/content/download/15987/186714/version/4/file/duree_prescription_hypnotiq.pdf

ANNEXE 8

CIM-10 : Codes sélectionnés pour définir une intoxication

Tableau I : Intoxications par des médicaments et des substances biologiques (T36-T50)

T36 Intoxication par antibiotiques systémiques
T37 Intoxication par d'autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques
T38 Intoxication par hormones et leurs substituts synthétiques et antagonistes, non classés ailleurs
T39 Intoxication par analgésiques non opioïdes, antipyrétiques et antirhumatisants
T40 Intoxication par narcotiques et psychodysleptiques [hallucinogènes]
T41 Intoxication par anesthésiques et gaz thérapeutiques
T42 Intoxication par anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques et anti-parkinsoniens
T43 Intoxication par médicaments psychotropes, non classés ailleurs
T44 Intoxication par médicaments agissant essentiellement sur le système nerveux autonome
T45 Intoxication par substances essentiellement systémiques et hématologiques, non classées ailleurs
T46 Intoxication par substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire
T47 Intoxication par substances agissant essentiellement sur le tractus gastro-intestinal
T48 Intoxication par substances agissant essentiellement sur les muscles lisses et striés et l'appareil respiratoire
T49 Intoxication par substances à usage topique agissant essentiellement sur la peau et les muqueuses et par médicaments à usage ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique et dentaire
T50 Intoxication par diurétiques et médicaments et substances biologiques, autres et sans précision

Tableau II : F10 à F19 (Avec .0 : Intoxication aiguë) : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives

F10.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool
F11.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés
F12.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de dérivés du cannabis
F13.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques
F14.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de cocaïne
F15.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine
F16.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes
F17.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation du tabac
F18.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils
F19.- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psychoactives

Tableau III : Auto-intoxication par des substances médicamenteuses

X60	**Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits**
	Dérivés (du) 4-aminophénol Dérivés (du) pyrazolés Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] Salicylés
X61	**Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs**
	Antidépresseurs Barbituriques Dérivés de l'hydantoïne Iminostilbènes Méthaqualone et dérivés Neuroleptiques Psychostimulants Succinimides et oxazolidine-diones Tranquillisants
X62	**Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysleptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs**
	Cannabis (dérivés) Cocaïne Codéine Héroïne Lysergide [LSD] Mescaline Méthadone Morphine Opium (alcaloïdes)
X63	**Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits**
	Parasympatholytiques [anticholinergiques et antimuscariniques] et spasmolytiques Parasympathomimétiques [cholinergiques] Sympatholytiques [anti-adrénergiques] Sympathomimétiques [adrénergiques]
X64	**Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, autres et sans précision**
	Anesthésiques (généraux) (locaux) Antibiotiques systémiques et autres médicaments anti-infectieux Gaz thérapeutiques Hormones et leurs substituts synthétiques Médicament agissant sur l'appareil cardio-vasculaire Médicament agissant sur le tractus gastro-intestinal Médicaments intervenant dans le métabolisme de l'eau, des sels minéraux et de l'acide urique Médicaments systémiques et hématologiques Produits agissant principalement sur les muscles lisses et striés et sur l'appareil respiratoire Topiques Vaccins

Imprimé par JOUVE, 1, rue du Docteur Sauvé, 53100 MAYENNE
N° 846466F — Dépôt légal : Mai 2012