



HAL
open science

Pharmacodépendance et détournement de médicaments psychoactifs à la recherche d'un effet psychique positif: attitude du pharmacien d'officine et mise en place d'un support d'information

Adrien Laban

► To cite this version:

Adrien Laban. Pharmacodépendance et détournement de médicaments psychoactifs à la recherche d'un effet psychique positif: attitude du pharmacien d'officine et mise en place d'un support d'information. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01287805

HAL Id: dumas-01287805

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01287805>

Submitted on 14 Mar 2016

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n°39

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par
Adrien LABAN
Né le 26 Mai 1988 à Mont de Marsan
Le 25 mars 2015 à l'Université de Bordeaux

Titre de la thèse :
Pharmacodépendance et détournement de médicaments
psychoactifs à la recherche d'un effet psychique positif :
attitude du pharmacien d'officine et mise en place d'un
support d'information.

Directeur de thèse :
Madame GENIAUX Hélène

Jury :

Madame DUFOURCQ Pascale, *Professeur de Biochimie et Biothérapie, Bordeaux.*
Monsieur FAGOT Jean-Paul, *Pharmacien chargé d'études (Cnamts), Paris.*

Président
Juge

Remerciements

À **Mme Géniaux Hélène** pour avoir accepté d'encadrer cette thèse. Si l'officine me lasse et que j'opère une reconversion réussie dans la critique rock et/ou ciné vous en serez la première informée.

À **Mme Dufourcq** pour avoir accepté de présider cette thèse.

À **Jean-Paul**, qui nous a humiliés par sa hardiesse à la vallée du paradis, Maroc. Quel bonheur d'avoir partagé des leachs hors d'âge, un hammam et un 4X4 grand confort pendant ces quelques jours.

À **ma mère** qui m'a soutenu en toute circonstance.

À **mon père** dont le sens de la formule n'a d'égal que la précision du shuffle.

Au deuxième enfant de la famille, **Félix**, qui repose éternellement sous l'eucalyptus au 18 rue de la Providence.

À **Mémé d'Arcachon** pour son soutien pendant ces années d'études malgré ses considérations capillaires à mon égard et mon refus de porter ses pulls.

À **Patrick** dont les émoluments ont financé ma consommation de bière. Pratique cristallisée par une parution sur l'attrait des jeunes pour les pubs.

À **mon grand père** maternel dont la maladie a effacé le souvenir des vacances passées ensemble . Ils restent intacts pour moi.

À **ma grand mère** maternelle pour sa gentillesse.

À **Paul** et ses considérations sur nos vies parfaitement décosues. Je suis pas sur que ça s'arrange.

À **Monguis**, et à ses efforts pour que le mouvement Sikh soit enfin reconnu à sa juste valeur.

« We want freedom »

À **Maëlle** dont les talents de designer m'ont épargné une humiliation publique.

À **Cédric** dont l'exacerbation des cinq sens fait de lui la sentinelle la plus prolifique de Sore. Les recherches se poursuivent pour retrouver ta bibliographie.

À **Sylvain**, dont la passion pour les vagues scélérates aurait pu lui coûter la vie à Anza beach, Maroc. C'était sans compter sur tes talents de nageur. Je continuerai à te taxer des vagues aussi longtemps que tu seras aux cabinets.

À **Cécile** et à sa team de surf dont les prouesses n'ont d'égal que la terreur qu'ils font régner sur la côte Atlantique.

À **Étienne** et à tes prouesses à Fontaine-bloc.

À **Gaby** qui a su donner tort à nos profs de physique-chimie.

À **Alex** et à ta future reconversion dans la culture d'oliviers et l'élevage de taureaux en Andalousie.

À **Depert**, le blédard de Paname.

À **Antoine**, et à notre future pharmacie, attenante au plus bowl le plus radical de la côte basque.

Aux polyphénols, keep on cruisin'

À **Mathilde** « patata », dont l'expertise Zototo et le soutien m'ont épargné une prise massive d'anxiolytiques. À tes sempiternelles plaintes, cristallisées dans une chanson éponyme au texte d'une rare profondeur.

À **Estelle**, « best », à notre virée étasunienne et à nos piètres capacités de copilote à travers l'ouest américain.

À **Stouph**, qui partage mes passions, exception faite du bricolage.

À **Romain** pour ton intervention auprès du chauffeur de bus de Yosemite park.

À **Lucie**, keep on bluesin'.

À **M. Nadal** et à **Hélène**. « Ce qui se conçoit bien s'énonce clairement et les mots pour le dire arrivent aisément ». Cet adage que vous me répétiez m'est resté, j'essaye de l'appliquer aussi souvent que mes propos deviennent confus : je pense donc beaucoup à vous.

Les termes « panier moyen, vente associée » m'ont été étrangers pendant toutes ses années à vos cotés. La désillusion du monde du travail n'en a été que plus grande.

À **M. Morga** qui m'a accordé sa confiance.

À son équipe, **Estelle et Irène** et au sobriquet dont elles m'ont rapidement affublé et dans lequel je vois une marque d'amitié.

À **Manon** et nos challenges huiles essentielles.

À **Jérémy**, « homme cherche homme »

Au développeur d'Open Office et aux milliers d'ordinateurs qui ont été jetés à travers la fenêtre par sa faute.

Liste des abréviations

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

ASOS: Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées.

BHD: Buprénorphine Haut Dosage.

CAARUD: Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues.

CEIP-a : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.

CJC: Consultations Jeunes Consommateurs de substances psychoactives.

CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes.

CRPV: Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

CSAPA: Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie.

CSP: Code de la Santé Publique.

DRAMES: Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances.

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

ELSA: Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie.

EMA :Agence Européenne du Médicament.

EMCDDA: Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies.

GABA: Acide Gamma Aminobutyrique.

HPST: Hôpital, Patients, Santé et Territoire.

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

MILDECA: Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives.

MPH: Méthylphénidate.

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONUDC: Office des Nations Unies Contre le Crime et la Drogue.

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.

RTU: Reconnaissance Temporaire d'Utilisation.

SINTES: Système d'Identification National des Toxiques et Substances.

SISA: Les sociétés inter professionnelles de soins ambulatoire.

Introduction

Les médicaments psychoactifs sont ainsi désignés car ils exercent leur action au niveau du système nerveux central en modulant certains processus cérébraux. Ces propriétés sont mises à profit dans la prise en charge de troubles mentaux plus ou moins importants ou dans le traitement des douleurs.

Dans la majorité des cas, les consommations se limitent à un usage thérapeutique et raisonné, sous contrôle des professionnels de santé mais leurs propriétés psychoactives en font des médicaments susceptibles d'entraîner une dépendance. La surconsommation des psychotropes en France dont témoignent les rapports des autorités de santé augmente les risques de voir se répandre les situations de mésusage, le marché noir et les conduites addictives.

Le sujet qui peut sembler très cloisonné au premier abord s'avère assez délicat à appréhender. L'addiction est une notion complexe mêlant des facteurs de risques génétiques, environnementaux qui interagissent les uns aux autres. Le développement d'une dépendance relève aussi de la nature de la substance consommée, de ses capacités à induire des comportements déviants qui semble différer au sein d'une même famille de molécules. On s'attachera à décrire pour chaque médicament évoqué, le potentiel d'abus intrinsèque et l'ampleur de la consommation à l'échelle nationale et internationale.

Par ailleurs, l'addiction médicamenteuse revêt différents aspects et ne se cantonne pas aux exhortations d'un client invoquant une toux rebelle pour justifier sa demande en Néo-Codion®. Elle peut survenir chez toutes les catégories de population, à l'occasion d'une prescription justifiée ou de mésusage : l'adolescent en quête d'ivresse avec le dextrométhorphane, la patient algique avec dérivés morphiniques, l'insomniaque sous zolpidem, *etc.*

L'objectif de cette thèse est de décrire ces phénomènes et de donner au pharmacien d'officine des outils pour appréhender au mieux les cas d'abus et de détournement dans son exercice quotidien. Une plaquette d'information conclut ce travail.

Table des matières

1 Généralités.	10
1.1 Les notions de dépendance, d'abus, détournement et de circuit de la récompense.	10
1.1.1 Définition de la pharmacodépendance.	10
1.1.2 Définition de l'abus.	11
1.1.3 Le détournement des médicaments.	13
1.1.4 Mécanismes impliqués dans la dépendance : le circuit de la récompense.	13
1.2 Facteurs de vulnérabilité à la pharmacodépendance: la rencontre un être un sujet, un environnement et une substance.	14
1.2.1 Les facteurs liés à l'individu.	14
1.2.1.1 Vulnérabilité génétique :	14
1.2.1.2 Traits de caractères.	15
1.2.1.3 Comorbidités psychiatriques.	15
1.2.1.4 Les événements de la vie.	15
1.2.2 Facteurs liés à la substance.	16
1.2.2.1 Potentiel intrinsèque.	16
1.2.2.2 Mode d'administration.	17
1.2.2.3 Le délai d'action, la vitesse d'élimination.	18
1.2.3 L'environnement.	18
1.3 Le système d'addictovigilance.	18
1.3.1 L'organisation à l'échelle nationale, européenne et internationale.	19
1.3.2 Le recueil des données.	19
1.3.2.1 La notification spontanée.	19
1.3.2.2 La mise en place d'enquêtes coordonnées :	20
1.3.3 Missions des CEIP-a.	21
2 Les substances impliquées dans les cas d'abus, de dépendance et/ou de détournement.	22
2.1 Médicaments disponibles sans ordonnance.	22
2.1.1 Les préparations antitussives.	22
2.1.1.1 L'association prométhazine/codéine.	23
2.1.1.2 Le dextrométhorphan.	24
2.1.1.2.1 Pharmacologie.	24
2.1.1.2.2 Règles de délivrance.	24
2.1.1.2.3 Épidémiologie.	24
2.1.1.2.4 Potentiel de dépendance et de détournement.	25
2.1.1.3 Le Néo-Codion®.	26
2.1.1.3.1 Pharmacologie.	26
2.1.1.3.2 Règles de délivrance.	26
2.1.1.3.3 Epidémiologie.	27
2.1.1.3.4 Potentiel de dépendance et de détournement.	27
2.1.1.4 La pseudoéphédrine.	27
2.1.1.4.1 Pharmacologie.	27
2.1.1.4.2 Règles de délivrance.	27
2.1.1.4.3 Potentiel de dépendance et de détournement.	28
2.1.1.4.4 En France.	29
2.1.1.5 Antihistaminiques : Nausicalm®, Mercalm® (dimenhydrinate) et Nausicalm® (diphenhydramine).	30
2.1.1.5.1 Pharmacologie.	30
2.1.1.5.2 Règles de délivrance.	30

2.1.1.5.3	Épidémiologie.....	30
2.1.1.5.4	Potentiel d'abus et de détournement.....	31
2.1.1.6	Le Decontractyl® (méphénésine).....	32
2.1.1.6.1	Pharmacologie.....	32
2.1.1.6.2	Règles de délivrance.....	32
2.1.1.6.3	Épidémiologie.....	32
2.1.1.6.4	Potentiel d'abus et de détournement.....	32
2.2	Les médicaments soumis à prescription médicale.....	33
2.2.1	Les Antidépresseurs.....	33
2.2.1.1	Le Stablon® (tianeptine).....	33
2.2.1.1.1	Pharmacologie.....	33
2.2.1.1.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	33
2.2.1.1.3	Épidémiologie.....	33
2.2.1.1.4	Potentiel d'abus et de détournement.....	34
2.2.2	Les Benzodiazépines.....	35
2.2.2.1	Pharmacologie.....	35
2.2.2.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	35
2.2.2.3	Épidémiologie.....	35
2.2.2.4	Potentiel de dépendance et détournement.....	36
2.2.2.5	La situation actuelle en France.....	37
2.2.2.6	Le cas du Rohypnol® (flunitrazépam).....	38
2.2.2.7	Le cas du Rivotril® (clonazépam).....	39
2.2.3	Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines: zolpidem et zopiclone.....	40
2.2.3.1.1	Pharmacologie.....	40
2.2.3.1.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	40
2.2.3.1.3	Épidémiologie.....	40
2.2.3.1.4	Potentiel d'abus et détournement.....	41
2.2.4	Les Antiparkinsoniens anticholinergiques.....	42
2.2.4.1	Pharmacologie et indications.....	42
2.2.4.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	42
2.2.4.3	Épidémiologie.....	42
2.2.4.4	Potentiel d'abus et de détournement.....	43
2.2.5	Les stimulants.....	43
2.2.5.1	Méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®).....	43
2.2.5.1.1	Pharmacologie.....	43
2.2.5.1.2	Règles de délivrance.....	43
2.2.5.1.3	Épidémiologie.....	44
2.2.5.1.4	Potentiel d'abus de détournement.....	45
2.2.5.2	Le Modiodal® (modafinil).....	45
2.2.5.2.1	Pharmacologie.....	45
2.2.5.2.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	46
2.2.5.2.3	Épidémiologie.....	46
2.2.5.2.4	Potentiel d'abus.....	46
2.2.6	Les Antalgiques opioïdes et dérivés.....	47
2.2.6.1	La situation à l'échelle internationale.....	47
2.2.6.2	Le Skenan® à libération prolongée (sulfate de morphine).....	48
2.2.6.2.1	Pharmacologie et indications.....	48
2.2.6.2.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	48
2.2.6.2.3	Épidémiologie.....	48
2.2.6.3	Le fentanyl.....	50

2.2.6.3.1	Pharmacologie.....	50
2.2.6.3.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	50
2.2.6.3.3	Épidémiologie, potentiel d'abus et de détournement.....	50
2.2.6.4	le Topalgic® (tramadol).....	51
2.2.6.4.1	Pharmacologie.....	51
2.2.6.4.2	Épidémiologie.....	51
2.2.6.4.3	Potentiel d'abus et détournement.....	52
2.2.7	Les Médicaments de substitution aux opiacés.....	53
2.2.7.1	Historique des Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO).....	53
2.2.7.2	La Buprénorphine Haut Dosage (BHD).....	54
2.2.7.2.1	Pharmacologie.....	54
2.2.7.2.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	54
2.2.7.2.3	Épidémiologie.....	54
2.2.7.2.4	Potentiel d'abus et de détournement.....	56
2.2.7.3	La Suboxone® (buprénorphine/naloxone).....	56
2.2.7.3.1	Pharmacologie.....	56
2.2.7.3.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	56
2.2.7.3.3	Potentiel d'abus et de détournement.....	56
2.2.7.4	la méthadone.....	57
2.2.7.4.1	Pharmacologie et indications.....	57
2.2.7.4.2	Conditions de prescription et de délivrance.....	57
2.2.7.4.3	Potentiel d'abus et de détournement.....	57
2.2.7.4.4	La méthadone en gélule.....	58
2.2.8	Divers.....	59
2.2.8.1	Le Lyrica® (prégabaline).....	59
2.2.8.1.1	Pharmacologie et indications.....	59
2.2.8.1.2	Épidémiologie.....	59
2.2.8.1.3	Potentiel d'abus et de détournement.....	59
2.2.8.2	L'Acupan® (néfopam).....	60
2.2.8.2.1	Pharmacologie et indications.....	60
2.2.8.2.2	Épidémiologie.....	60
2.2.8.2.3	Potentiel d'abus et de dépendance.....	60
3	Les cas d'abus et de détournement : information, détection, et attitude.....	62
3.1	Les sources d'information.....	62
3.1.1	Le support d'information.....	62
3.1.2	L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT).....	62
3.1.3	L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA).....	62
3.1.4	La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA).....	63
3.1.5	Le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-a).....	63
3.1.6	L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).....	64
3.1.7	L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).....	64
3.1.8	Revue spécialisées.....	64
3.2	Repérage par le pharmacien.....	65
3.2.1	La falsification et le vol d'ordonnances.....	65
3.2.2	Le nomadisme pharmaceutique.....	65
3.2.3	Signes physiques.....	66
3.2.4	Critères comportementaux.....	66
3.3	Connaissance des structures spécialisées.....	67

3.3.1	Les Consultations Jeunes Consommateurs de substances psychoactives (CJC)	67
3.3.2	Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues (CAARUD)	67
3.3.3	Les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)	67
3.3.4	Équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA)	67
3.4	Appréhender les cas d'abus et de détournement	68
3.4.1	À l'échelle du laboratoire : la galénique comme facteur limitant le détournement et la pharmacodépendance.	68
3.4.2	Attitude du pharmacien face à la pharmacodépendance et au détournement	69
3.4.2.1	Repérer	70
3.4.2.2	Notifier	71
3.4.2.3	Prévenir, informer	71
3.4.2.4	Orienter	72
3.4.2.5	L'implication dans un réseau	72
3.4.2.5.1	Les sociétés inter professionnelles de soins ambulatoire (SISA)	72
3.4.2.5.2	Le réseau des pharmaciens sentinelles :	73
3.4.2.5.3	Faire partie d'un réseau : exemple d'addictlim	73
3.4.2.5.4	Les interactions entre pharmaciens et médecins généralistes	73
3.4.3	À l'échelle du médecin	74

1 Généralités.

1.1 Les notions de dépendance, d'abus, détournement et de circuit de la récompense.

1.1.1 Définition de la pharmacodépendance.

Le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) est un système officiel de classification des signes et symptômes des maladies mentales internationalement reconnu.
(1)

La dépendance est définie par le DSM IV comme « *un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois* ». (2)

➤ Tolérance

La tolérance est un processus d'adaptation de l'organisme face à l'exposition répétée d'une substance. Elle se manifeste par la diminution de la réponse de l'organisme au fur et à mesure que l'individu y est confronté. La tolérance s'explique par 2 mécanismes :

- la tolérance pharmacodynamique : l'exposition répétée entraîne une diminution du nombre de récepteurs ciblés par la substance. C'est le phénomène de «*down regulation*» Pour ressentir les effets de la substance l'individu est contraint d'augmenter les doses.
- la tolérance pharmacocinétique, liée à l'augmentation de l'élimination de la substance par activation du système enzymatique hépatique. (3)

- Sevrage. Le sevrage s'exprime sous forme de divers symptômes, à l'arrêt d'une consommation généralement massive et prolongée de substance psychoactive.
- Usage supérieur à celui prévu.
- Tentative d'abandon ou de réduction de l'usage.
- Temps passé en rapport avec la substance.
- Répercussions sociales et professionnelles.
- Usage en dépit des conséquences néfastes.

Diverses circonstances peuvent conduire à une dépendance :

- L'usage dans un contexte de détournement. C'est le cas de l'utilisateur employant un médicament à des fins récréatives, et dont la consommation qui pouvait être ponctuelle initialement évolue du fait du potentiel addictif et d'une susceptibilité individuelle vers une véritable pharmacodépendance.
- La prise initiale dans un but thérapeutique. L'exemple type est celui des antalgiques morphiniques qui sont initialement prescrits (à juste titre) dans le cadre de douleurs. La prise sur une longue période est susceptible de conduire à l'installation insidieuse d'une dépendance dont le sujet lui-même est conscient ou non. La poursuite du traitement va alors être motivée par la recherche d'effets agréables ressentis initialement ou par la volonté de ne pas subir les symptômes du sevrage qui ont pu être constatés à l'arrêt volontaire ou non du traitement.

1.1.2 Définition de l'abus.

Le DSM IV définit l'abus comme le «*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*» : (2)

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.

La frontière entre la notion d'abus et de dépendance est assez étroite.

La nouvelle version du DSM (le DSM V) apporte des modifications sur les notions d'addiction .

(4)

Le DSM V supprime les 2 notions d'abus et de dépendance au profit d'un diagnostic commun : les troubles liés à l'utilisation d'une substance «Substance Use Disorders». (5) Ces troubles sont définis par:

- Un mode de consommation conduisant à une dégradation ou une souffrance cliniquement significative,
- La présence « *au cours d'une période d'un an* » d'au moins 2 des 11 critères du nouveau jeu diagnostique.

Les 11 nouveaux critères sont quasiment identiques à ceux décrits dans l'ancienne version du DSM IV à l'exception de :

- La suppression du critère évoquant les problèmes judiciaires liés à l'utilisation d'une substance.
- L'ajout de la notion de craving, définie comme le désir intense et compulsif de consommer la substance. (6)

Le DSM V introduit également la notion de sévérité dans le diagnostic. Le nombre de critères positifs parmi les 11 définit différents degrés d'atteintes. Les troubles sont jugés légers pour 2 à 3 critères positifs, modérés pour 4 à 5 critères positifs et sévères pour 6 critères ou plus.(7)

La nouvelle version du DSM définit la rémission précoce (aucun critère présent pendant au moins 3 mois à l'exception de l'envie de consommer) et la rémission prolongée (durée supérieure à 12 mois). (5)

1.1.3 Le détournement des médicaments.

Le détournement d'un médicament consiste en son utilisation en dehors du cadre dans lequel il est initialement prévu. Cette définition englobe des pratiques différentes qu'on peut classer en fonction de l'intérêt du détournement.

Des médicaments peuvent être détournés pour des raisons pécuniaires et alimentent ainsi le marché noir. C'est notamment le cas de la buprénorphine dont les conditions de prescription relativement souples la rendent accessible dans le trafic de rue, phénomène attesté par l'OFDT . (8)

Le dopage constitue également une forme de détournement. L'utilisation dans le milieu sportif des érythropoïétines en est le parfait exemple.

Certains médicaments sont employés à des fins criminelles, de soumission chimique ou d'euthanasie. Les benzodiazépines, par leurs propriétés amnésiantes, myorelaxantes et sédatives en font des molécules de choix. L'usage de chlorure de potassium est associé à certaines affaires d'euthanasie (9) et les faits divers relatant des suicides par prise massive des médicaments sont nombreux.

Des spécialités peuvent être utilisées dans un cadre thérapeutique sans pour autant être conformes aux indications prévues. Il s'agit de l'utilisation hors AMM. Le cas le plus médiatisé est probablement l'utilisation du Lioresal® (baclofène) dans le maintien de l'abstinence alcoolique. Il bénéficie désormais d'une RTU (Reconnaissance Temporaire d'Utilisation) reconnaissant son utilisation dans ce cadre. (10)

La RTU est accordée par l'ANSM pour une durée maximale de 3 ans. Elle répond à un besoin thérapeutique (absence d'alternative médicamenteuse appropriée) ou un impact de santé publique ou économique. Cette disposition permet d'encadrer les pratiques hors AMM. (11)

1.1.4 Mécanismes impliqués dans la dépendance : le circuit de la récompense.

Situé dans le cerveau, le circuit de la récompense détermine l'état psychique d'un individu face à une situation. Son activation procure chez l'individu une sensation de satisfaction, de plaisir. Il a un rôle fondamental, notamment dans la survie de l'espèce en récompensant

l'accomplissement des fonctions vitales : manger, se reproduire, boire etc..(12)

Ce système est constitué d'un ensemble complexe de structures neuronales, dont les plus importantes semblent être l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens, interagissant par le biais de neurones dopaminergiques. La libération de dopamine est à l'origine du sentiment de satisfaction. (13) Toutes les substances à l'origine d'abus activent le circuit de la récompense par la libération de dopamine, de manière directe ou indirecte. Cette surstimulation par augmentation des taux de dopamine intervient dans l'installation de dépendance, mais n'est pas suffisante. Il doit également se produire des modifications persistantes dans les transmissions synaptiques du circuit de la récompense. (14)

Il est admis que dopamine a un rôle majeur dans l'installation de la dépendance mais d'autres neurotransmetteurs interagissant avec le système dopaminergique sont également impliqués.

1.2 Facteurs de vulnérabilité à la pharmacodépendance: la rencontre un entre un sujet, un environnement et une substance.

Tous les sujets exposés à des substances psychoactives ne développent pas de comportement addictif. Le développement d'une pharmacodépendance est multifactoriel. L'association de différents facteurs liés au produit, à l'individu et à l'environnement conditionnent l'exposition et le passage de l'usage thérapeutique à l'abus et/ou à la pharmacodépendance. La dépendance à des substances licites et illicites est souvent liée. Cela permet de mettre au jour l'existence de facteurs de risques communs pour l'ensemble des comportements addictifs liés à des substances. (15)

1.2.1 Les facteurs liés à l'individu.

1.2.1.1 Vulnérabilité génétique :

De nombreuses études, notamment sur le comportement de jumeaux, ont conclu que le risque de développer une dépendance à des médicaments psychotropes est en partie lié à des facteurs génétiques qui interagissent avec l'environnement du sujet. Les gènes concourant au développement d'une pharmacodépendance sont multiples et ont chacun un rôle mineur. Ils interviennent à plusieurs niveaux dans l'installation de l'addiction : lors de la phase d'initiation à la substance, lors de l'installation d'une consommation régulière et lors du

passage de l'usage à la dépendance Certains déterminent une vulnérabilité aux addictions en général, d'autres sont spécifiques à une substance déterminée. (16)

Le rôle de la génétique dans le développement a clairement été démontré pour l'alcool, les opiacés et les benzodiazépines.(17)

1.2.1.2 Traits de caractères.

Certains traits de caractère jouent un rôle prédictif dans la survenue de troubles liés à des substances parmi lesquels l'impulsivité, l'anhédonie et la recherche de sensations sont les plus documentées. L'intensité de chacun de ces 3 caractères a été quantifiée grâce à une échelle numérique et étudiée en par attribution d'un score. Les scores étaient significativement plus importants chez les sujets ayant des troubles liés aux substances. (18)

1.2.1.3 Comorbidités psychiatriques.

L'association des pathologies psychiatriques aux troubles de l'usage de substances psychoactives a été largement étudiée et demeure complexe. L'apparition précoce de troubles psychiatriques serait susceptible de multiplier par 2 le risque d'abus ou de dépendance à une substance psychoactive. Les pathologies psychiatriques étant traitées par des médicaments psychoactifs, l'exposition à ces substances parmi les sujets malades est naturellement plus importante que dans la population n'ayant aucun trouble psychiatrique. En étant plus exposés à ces substances, les sujets sont plus enclins à développer des comportements d'abus ou de dépendance.

Certaines pathologies psychiatriques prédisposent spécifiquement à l'abus d'une substance. Les sujets traités par neuroleptiques sont plus susceptibles d'abuser des anticholinergiques, qui entraînent une diminution des symptômes extrapyramidaux fréquemment associés à la prise de neuroleptiques. (19) (20)

1.2.1.4 Les événements de la vie.

Les événements de la vie ont un rôle prépondérant dans l'exposition et le développement d'abus et de dépendance aux substances psychoactives. Il peut s'agir de deuil, de ruptures (exposition aux anxiolytiques) de maltraitance, de maladies somatiques (douleurs et dépendance aux antalgiques opiacés). (19)

1.2.2 Facteurs liés à la substance.

1.2.2.1 *Potentiel intrinsèque.*

Les drogues, et par extension les médicaments psychotropes, possèdent un potentiel d'abus intrinsèque. Ce potentiel d'abus peut être quantifié par diverses expériences réalisées sur des modèles animaux ou humains.

Le renforcement positif témoigne du potentiel d'abus. Il est mis en évidence par des modèles d'auto-administration. Il s'agit schématiquement d'un rat, qui par une action donnée qu'il pourra réitérer, recevra des injections du produit que l'on veut étudier. Si l'animal reproduit compulsivement le geste qui lui permettra de recevoir des injections de produit, alors l'effet renforçant sera établi.

Les études de discriminations, sont également utilisées pour évaluer le potentiel d'abus. La préférence de place conditionnée est basée sur l'association entre un stimulus positif (la drogue) et un stimulus neutre (un des compartiments de la cage).

Le potentiel de dépendance peut être confirmé par l'existence de syndromes de sevrage. Une expérience sur des modèles animaux consiste à soumettre l'animal à un produit pendant un temps donné et à l'arrêter brutalement. L'apparition de syndromes de sevrage entérine le potentiel de dépendance.

Les effets subjectifs (euphorie, bien-être) liés à la consommation de médicaments psychotropes laissent présager un potentiel d'abus.

(21)

1.2.2.2 Mode d'administration.

La pharmacocinétique dépend du mode d'administration d'une substance. La voie intraveineuse est caractérisée par une biodisponibilité de 100% et un délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) très court. La biodisponibilité de la voie orale varie entre 0 et 100% et la concentration plasmatique maximale est atteinte plus progressivement qu'avec la voie parentérale.

En influant sur la pharmacocinétique, le mode d'administration conditionne la dépendance. L'influence des paramètres pharmacocinétique sur les conduites addictives a notamment été mise en évidence par des études de neuro-imagerie qui comparaient les effets renforçants de la voie orale par rapport à la voie intraveineuse. L'expérience consistait à administrer chez 2 groupes distincts des doses de méthylphénidate par voie orale et des doses par voie intraveineuse pour atteindre des concentrations extracellulaires en dopamine équivalentes. La voie intraveineuse était associée à des effets renforçants alors que la voie orale n'était pas perçue comme telle. (14)

La vitesse d'injection conditionne également la dépendance. L'injection d'une dose équivalente d'oxycodone chez différents sujets en 2, 15, 30 et 60 minutes montre que les effets renforçants sont uniquement ressentis pour les injections rapides (2 et 15 minutes). (22)

Un autre exemple est celui de la cocaïne dont le potentiel addictif est supérieur lorsqu'elle est fumée plutôt que sniffée. (23)

La durée de consommation de substances psychoactives favorise l'installation d'une dépendance. Les benzodiazépines illustrent ce lien : bien qu'elles soient responsables d'un syndrome de sevrage chez 1/3 des usagers chroniques, ces symptômes ne se manifestent que rarement avant 4 mois pour des posologies usuelles. (24)

1.2.2.3 Le délai d'action, la vitesse d'élimination.

La vitesse d'élimination intervient dans la sévérité du syndrome de sevrage et donc dans l'installation d'une pharmacodépendance.

Les benzodiazépines rapidement éliminées sont responsables de symptômes de sevrage plus intenses que les benzodiazépines caractérisées par une élimination plus lente. (24)

Une apparition rapide de l'effet et une concentration maximale élevée vont favoriser les effets de récompense, et par conséquent l'abus et la pharmacodépendance. Il paraît ainsi justifié de recourir aux formes à libération prolongée lorsqu'elles existent. (14)

1.2.3 L'environnement.

L'environnement du sujet (classe sociale, consommation familiale, appartenance à un groupe) influe sur les troubles liés aux substances dans la mesure où il détermine l'exposition aux produits et leur disponibilité. (28)

Plusieurs études suggèrent l'importance du stress dans le processus d'addiction. La libération de glucocorticoïdes au cours d'événements stressants serait à l'origine d'une sensibilisation du système de récompense rendant le sujet plus enclin aux comportements addictifs. (26) Il est également associé à un risque plus important de rechutes. (27)

1.3 Le système d'addictovigilance.

Une des missions de l'ANSM consiste à surveiller les cas de dépendance et d'abus impliquant des substances psychoactives, qu'il agisse de médicaments ou non, à l'exception de l'alcool et du tabac. Cette surveillance repose sur l'existence de structures spécialisées dans d'addictovigilance. Il s'agit des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP-a) . Le réseau est constitué de 13 CEIP implantés dans les principales villes de France au sein des centres hospitalo-universitaires qui recueillent, évaluent et émettent des alertes à propos des cas d'abus et de dépendance recensés. La déclaration d'addictovigilance doit se faire au centre dont dépendent les cas. (28)

1.3.1 L'organisation à l'échelle nationale, européenne et internationale.

- À l'échelle nationale,

Les CEIP-a recueillent, évaluent les cas d'addictovigilance et transmettent leurs conclusions à la Commission Nationale des Stupéfiants (CNSP) qui émet des avis auprès du ministre de la santé et du directeur de l'ANSM sur les mesures à prendre en matière de réduction des risques d'abus et de dépendance.

- À l'échelle européenne,

L'ANSM transmet des données issues des CEIP-a à l'observatoire européen des drogues et toxicomanies ainsi qu'à l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

- À l'échelle internationale,

L'ANSM est en lien avec le comité d'expert de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui décide de la mise sous contrôle international des substances. (28)

1.3.2 Le recueil des données.

1.3.2.1 La notification spontanée.

Le Code de la Santé Publique (CSP) prévoit pour les dentistes, médecins et pharmaciens et les sages femmes l'obligation de déclarer les cas graves d'abus ou de dépendance à des substances psychoactives. La déclaration se fait au CEIP-a correspondant via une fiche de pharmacodépendance à renseigner et à envoyer. (28)

1.3.2.2 La mise en place d'enquêtes coordonnées :

Différents outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance sont mis à profit en parallèle du recueil et de l'exploitation des notifications spontanées :

ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées). Cette enquête annuelle permet de collecter des informations auprès des pharmaciens d'officine pour décrire les populations traitées par antalgiques stupéfiants, les modalités de prescription et évaluer le respect des conditions de prescription. Les bilans annuels sont disponibles sur le site de l'ANSM.

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). Ce programme recueille de manière anonyme les pratiques liées à la consommation de substances psychoactives auprès de patients hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire. Elle permet de dresser un état des lieux annuel sur l'émergence de nouvelles substances problématiques, les nouvelles voies d'administration pour alerter si besoin les autorités sanitaires.

OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire). L'enquête est réalisée auprès d'un réseau de médecins généralistes et permet de caractériser les pratiques, le profil et l'état de santé des usagers de substances psychoactives, illicites ou non.

DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) permet de recenser les cas de décès liés à la consommation de substances psychoactives. Les informations proviennent de toxicologues et d'analystes volontaires.

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible). Il s'agit d'un recueil de données alimenté par un réseau de pharmaciens d'officine. Il permet d'identifier les médicaments figurant sur des ordonnances suspectes et ainsi d'établir une liste des médicaments les plus détournés.

Soumission chimique. La soumission est définie comme « *l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime* ». Une enquête recense tous les cas de soumission chimique et décrit les substances impliquées, les dosages

et méthodes employées.

SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances). Le système de surveillance est dirigé par l'OFDT. Cette surveillance est possible grâce aux collectes d'acteurs socio-sanitaires dans les milieux festifs et par les saisies de la police et des douanes. (29)

1.3.3 Missions des CEIP-a.

L'article R5132-112 du code la santé publique précise les missions des CEIP-a :

1. Recueillir et évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 ;
2. Recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou des autres professionnels concernés, des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et des établissements de santé, notamment auprès des centres antipoison, des centres régionaux de pharmacovigilance et des structures des urgences ;
3. Contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation ;
4. Contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits ;
5. Conduire les enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
6. Remplir auprès des établissements de santé, et notamment de leurs instances consultatives spécialisées, une mission d'expertise et de conseil. (28)

2 Les substances impliquées dans les cas d'abus, de dépendance et/ou de détournement.

2.1 Médicaments disponibles sans ordonnance.

Certains médicaments ne nécessitent pas de prescription médicale et peuvent être directement achetés par les patients en automédication. La gamme des produits en vente libre est beaucoup moins large que celle des médicaments soumis à prescription. Elle regroupe, pour les patients et les professionnels de santé, des produits sûrs dont l'utilisation expose à des effets indésirables mineurs par rapport aux médicaments délivrés sur ordonnance. Il est cependant reconnu que les médicaments en vente libre, loin d'être anodins, peuvent être l'objet d'abus, de dépendance et de détournements. Ce phénomène a été constaté et décrit dans plusieurs pays et bien que les pratiques varient selon les populations concernées, les données témoignent de l'émergence de 4 groupes problématiques : les préparations antitussives (notamment le dextrométhorphan), les décongestionnants, les médicaments à base de codéine et les antihistaminiques. (30)

2.1.1 Les préparations antitussives.

L'abus de préparations antitussives à des fins récréatives est un problème de santé publique aux États-Unis et dans le monde entier.

Une étude américaine réalisée par The Substance Abuse and Mental Health Services Administration révèle qu'en 2006, 3,1 millions d'Américains âgés de 12 à 25 ans ont déclaré avoir pris des médicaments contre le rhume et la toux à des fins récréatives. (31)

Les préparations antitussives les plus concernées par le mésusage sont le dextrométhorphan, la codéine, et l'association prométhazine/codéine.

2.1.1.1 L'association prométhazine/codéine.

La prométhazine est un antihistaminique sédatif dérivé des phénothiazines qui agit par antagonisme des récepteurs H1 à l'histamine.

En France, la prométhazine (Phénergan®) n'est pas commercialisée en association à d'autres principes actifs et les cas rapportés d'abus et de détournement l'impliquant sont anecdotiques. Aux États-Unis, elle est disponible sous forme de sirop, associée à de la codéine.

Le sirop associant de la prométhazine et de la codéine entre dans la composition d'un cocktail de rue dont les appellations les plus courantes sont purple drank, sizzurp et purple stuff. La couleur naturelle violette (purple) du sirop est à l'origine des noms qu'ont attribués les usagers à la concoction.

Le purple drank est généralement obtenu en mélangeant le sirop antitussif à des boissons gazeuses, des bonbons et de l'alcool. Ce cocktail est resté jusque dans les années 1990 une pratique qui se limitait au sud des États-Unis, notamment au Texas, mais qui s'est depuis étendue au reste de la population américaine, notamment sous l'influence de rappeurs américains dont certaines chansons glorifient l'utilisation (Lil Wayne « Me and my Drank »). La première personne à avoir revendiqué publiquement sa consommation de Purple Drank est le rappeur Texan DJ Screw au début des années 1990. Il décédera en 2000 d'une overdose impliquant plusieurs substances dont de la codéine issue de sirop antitussif.

Des affaires relayées par les médias impliquant des célébrités et des athlètes professionnels qui consommaient le cocktail ont également contribué à le vulgariser auprès de la population américaine.

Les effets récréatifs de la prométhazine sont rares lorsqu'elle est prise seule. En revanche son association avec des dépresseurs du SNC (alcool, codéine...) prolonge et intensifie l'action de chaque substance. (31)

Le cocktail a manifestement été importé en France et semble séduire les adolescents qui rapportent leurs expériences sous purple drank sur différents forums. L'absence de forme associant la prométhazine à la codéine n'empêche en rien la réalisation du cocktail, les 2 sirops étant disponibles sans ordonnance.

2.1.1.2 *Le dextrométhorphan.*

2.1.1.2.1 Pharmacologie.

Le dextrométhorphan est utilisé dans le traitement symptomatique de courte durée des toux sèches et des toux d'irritations non productives gênantes.

Il s'agit d'un morphinique d'action centrale inhibant les centres de la toux, sans effet dépresseur respiratoire et sans effet analgésique aux doses thérapeutiques.

Après ingestion, le dextrométhorphan atteint sa concentration sérique maximale en 2,5 heures. Sa demi-vie est comprise entre 2 et 4 heures chez les personnes ayant un métabolisme normal et son élimination est rénale.

Il est métabolisé par le cytochrome 2D6 qui présente un grand polymorphisme selon les individus. (32)

2.1.1.2.2 Règles de délivrance.

Le dextrométhorphan est disponible sans ordonnance. Pour des raisons de santé publique les autorités sanitaires françaises ont retiré de la liste des médicaments de médication officinale les produits à base de dextrométhorphan début 2013. (33)

Un médicament de médication officinale peut être présenté en accès direct au sein de l'officine. Ainsi le dextrométhorphan reste disponible sans ordonnance mais sa délivrance nécessite une demande auprès du pharmacien.

2.1.1.2.3 Épidémiologie.

Aux États-Unis une étude réalisée auprès d'élèves de la 4ème à la 12ème (CM1 jusqu'à la terminale en France) a montré que le dextrométhorphan était la substance la plus utilisée parmi les médicaments en vente libre dans un contexte d'usage récréatif. (31)

En France le dextrométhorphanne a fait l'objet d'une alerte par l'ANSM à la suite de notifications au réseau d'addictovigilance en 2012. Il y est décrit une augmentation de l'usage récréatif notamment chez les adolescents et certains polytoxicomanes. En septembre 2014 un courrier de l'ANSM met en garde les pédiatres et les médecins généralistes vis-à-vis de demandes suspectes de prescription de dextrométhorphanne par des adolescents. (34)

2.1.1.2.4 Potentiel de dépendance et de détournement.

Les usagers abusant du dextrométhorphanne décrivent un état de tolérance objectivé par une augmentation des doses pour atteindre les effets recherchés. On considère que le dextrométhorphanne est peu enclin à provoquer une dépendance. La littérature fait cependant état d'individus ayant déclaré une forte dépendance caractérisée par un intense craving et des symptômes de sevrage à l'arrêt du dextrométhorphanne.

Les usagers justifient leur consommation par la recherche d'effets psychotropes. Ils peuvent être intenses et aller jusqu'à l'apparition d'hallucinations visuelles et auditives. Ces effets sont décrits pour des doses de 5 à 10 fois supérieures aux posologies recommandées.

Boyer en 2004 décrit dans sa publication les effets du dextrométhorphanne qu'il classe en 4 plateaux :

- Le premier plateau apparaît pour des doses comprises entre 100 et 200 mg et se manifeste par une légère euphorie et un effet stimulant.
- Le 2ème plateau se manifeste pour des doses de 200 à 400 mg. Des hallucinations peuvent apparaître.
- Le 3ème et le 4ème plateau sont le siège d'un état dissociatif plus ou moins marqué selon les doses ingérées. Ils sont atteints pour des posologies comprises entre 400 et 1500mg. (32)

Certaines personnes semblent plus susceptibles d'abuser du dextrométhorphanne. Le dextrométhorphanne est métabolisé en dextorphan par le cytochrome 2D6. Ce métabolite actif est à l'origine des effets neurocomportementaux associés à la prise du dextrométhorphanne. Le

cytochrome 2D6 est une enzyme très polymorphe dont l'activité varie selon les individus. Les métaboliseurs rapides qui constituent environ 85% de la population américaine sont d'autant plus susceptibles d'abuser du DXM que les effets neurocomportementaux qu'ils ressentent sont plus intenses que ceux ressentis par les métaboliseurs lents. (31)

2.1.1.3 Le Néo-Codion®.

2.1.1.3.1 Pharmacologie.

En France, le Néo-Codion® est commercialisé sous différentes formes : comprimés, sirops pour adulte, enfant et nourrisson. Il est indiqué dans le traitement des toux non productives gênantes. Le mésusage concerne principalement la forme comprimés, et peu, la forme sirop pour adulte. Le sirop pour enfant contient trop peu de codéine pour justifier un usage détourné et le sirop pour nourrisson n'en contient pas. Les cas d'abus et de dépendance impliquant la forme comprimé seront donc seulement évoqués.

Le Néo-Codion® en comprimés renferme :

- De la codéine, qui lui confère des propriétés antitussives par inhibition des centres de la toux,
- Du sulfogaiacol, un expectorant,
- De l'extrait de grindélia, une plante aux propriétés antitussives. (35)

2.1.1.3.2 Règles de délivrance .

Le Néo-Codion® en comprimés remplit les conditions d'exonération de la codéine : la quantité totale de codéine est de 298,4 mg (inférieur à 300mg) et la quantité par comprimés de 14,92 (inférieur à 20mg). Il est donc accessible sans ordonnance avec cependant la limitation de la délivrance à une boîte.

2.1.1.3.3 Epidémiologie.

Le Néo-Codion® est surtout consommé par des sujets dépendants aux opiacés pour lesquels il constitue un dépannage d'urgence quand d'autres opiacés notamment l'héroïne ne sont pas disponibles. Il est également utilisé par des sujets dépendants aux opiacés qui ne souhaitent pas rentrer dans un protocole de soin. (36)

L'arrivée des traitements de substitution aux opiacés (TSO) en 1995 a permis une diminution progressive des consommations de Néo-Codion®. L'avènement des TSO a également modifié le profil des utilisateurs puisqu'il s'agit désormais de polyconsommateurs l'employant à des fins plus récréatives que substitutives. (37)

2.1.1.3.4 Potentiel de dépendance et de détournement.

La prise de Néo-Codion® à doses supra thérapeutiques est associée des effets euphorisants modérés. Une dépendance et une tolérance aux effets antitussifs, euphorisants et antalgiques s'installent lors d'une consommation prolongée. L'arrêt brutal est associé à un syndrome de sevrage d'intensité plus faible que celui constaté avec la morphine. (38)

2.1.1.4 *La pseudoéphédrine.*

2.1.1.4.1 Pharmacologie.

La pseudoéphédrine est un sympathomimétique, dont la structure se rapproche des amphétamines. Elle est indiquée dans les états de congestion associée au rhume et aux allergies. Elle agit par vasoconstriction des vaisseaux de la muqueuse nasale.

La pseudoéphédrine est commercialisée seule (Sudafed®) ou en association avec du paracétamol (Dolirhume®) ou de l'ibuprofène (Rhinadvil®). (39)

2.1.1.4.2 Règles de délivrance.

Depuis mars 2014 les spécialités contenant uniquement de la pseudoéphédrine sont inscrites sur la liste 2 des substances vénéneuses. Les autres spécialités sont disponibles sans ordonnance mais ne font pas partie des médicaments de médication officinale.

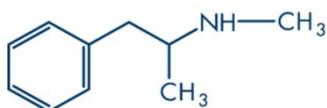
2.1.1.4.3 Potentiel de dépendance et de détournement.

Le problème de la méthamphétamine.

Il s'agit d'une drogue de synthèse qu'on retrouve sous les appellations «Ice» «yaba» crystal. Sa consommation concernerait environ 1% de la population américaine de plus de 12 ans selon le département de la santé américaine (40) . Un rapport de l'Office des Nations Unies Contre le Crime et la Drogue (ONUDD) la décrit comme la drogue illicite la plus préoccupante en Asie de l'est et du sud-est (41). La méthamphétamine a fait l'objet d'une série télévisée très populaire (Breaking Bad) dans laquelle un professeur de chimie d'Albuquerque se lance dans la synthèse de la fameuse drogue pour payer des actes médicaux relatifs à son cancer.

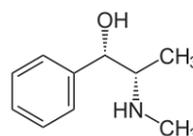
Ses propriétés hautement addictives et ses effets dévastateurs sur la santé ont notamment été cristallisés par la publication de portraits de toxicomanes réalisés avant et après quelques années de consommation de méthamphétamine.

Elle est vendue en comprimés, cristaux ou poudre et s'injecte, s'inhale, se sniffe ou s'ingère. La pseudoéphédrine représente un des précurseurs de la méthamphétamine. D'un point de vue chimique la pseudoéphédrine est très proche de la méthamphétamine puisqu'un seul atome d'oxygène les différencie.



Formule moléculaire: C₁₀H₁₃N
Poids moléculaire: 149,2 g/mol

Structure chimique de la méthamphétamine



Structure chimique de la pseudoéphédrine

Pseudoéphédrine et dopage.

Une étude réalisée aux États-Unis sur 5 équipes universitaires de hockey sur glace a voulu déterminer la proportion de joueurs ayant recours à des stimulants pour augmenter leurs performances. Plus de la moitié (58%) des joueurs interrogés se sont prêtés à l'étude. Parmi ces joueurs, 46% ont déclaré avoir utilisé la pseudoéphédrine comme stimulant. (39)

L'augmentation des performances physiques par la prise de pseudoéphédrine est controversée.

Une étude randomisée contre placebo en double aveugle comparant les performances de cyclistes ayant reçu ou non une dose de 120mg de pseudoéphédrine n'a pas démontré d'augmentation significative des performances suite à la prise de pseudoéphédrine. Cette conclusion est également partagée par d'autres auteurs. (42) (43)

Cependant, certaines études sont arrivées aux conclusions inverses. (44)

2.1.1.4.4 En France.

En France, les données actuelles ne mettent pas en évidence une utilisation de la pseudoéphédrine en tant que précurseur de méthamphétamine. Cependant certaines mesures préventives ont été mises en place :

- L'envoi à l'ANSM d'un état annuel des données de fabrication, d'exportation, d'importation et de ventes,
- La déclaration à l'ANSM des vols de ces médicaments,
- La déclaration des soupçons de détournement à la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques.
- L'inscription sur la liste 2 des médicaments contenant uniquement de la pseudoéphédrine.(45)

2.1.1.5 Antihistaminiques : Nausicalm®, Mercalm® (dimenhydrinate) et Nausicalm® (diphenhydramine)

2.1.1.5.1 Pharmacologie.

L'histamine est un médiateur impliqué dans les processus allergiques et la sécrétion acide gastrique. Les antihistaminiques s'opposent à l'action de l'histamine par antagonisme aux récepteurs H, qui sont de 2 types: les récepteurs H1 et H2. L'affinité des antihistaminiques pour les récepteurs H1 ou H2 conditionne leur usage. Les anti H2 (cimétidine, ranitidine) seront utilisés pour réduire l'acidité gastrique. Ils ne sont pas concernés par l'usage détourné ou la pharmacodépendance. Les cas d'abus et de dépendance concernent principalement les molécules de première génération, sédative et franchissant la barrière hémato-encéphalique. Les antihistaminiques de deuxième génération (loratadine, cétirizine) semblent peu susceptibles de donner lieu à des mésusages étant donné leur faible passage au niveau du SNC.

Le dimenhydrinate est commercialisé sous les noms de Mercalm® et Nausicalm® et la diphenhydramine sous le nom de Nautamine®. Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention du mal des transports. (46)

2.1.1.5.2 Règles de délivrance.

Le dimenphenhydramine et le dimenhydrinate sont disponibles sans ordonnance mais ne figurent pas dans la liste des médicaments en libre accès.

2.1.1.5.3 Épidémiologie.

L'usage des antihistaminiques est décrit dès les années 70 à Chicago, où apparaît un mélange associant un antihistaminique, la tripelemamine et un analogue des opiacés, la pentazocine. (47) Les 2 comprimés sont écrasés, dilués dans l'eau puis filtrés avant d'être injectés par les usagers. Le mélange est connu sous le nom de T's and blue. Il est surtout consommé par des héroïnomanes en remplacement d'une héroïne trop chère ou indisponible. Les consommateurs décrivent des effets proches du speed ball, un mélange de cocaïne et d'héroïne.

Plus récemment en France, des cas d'abus impliquant le dimenhydrinate et le diphenhydramine ont été publiés.

Le bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux fait état de cas de consommations problématiques régulièrement rapportées aux CEIP-a. (48)

Les populations les plus susceptibles d'en abuser semblent être des usagers de drogues hallucinogènes dont l'absence ou le prix les pousse à consommer du dimenhydrinate . (49)
(32)

2.1.1.5.4 Potentiel d'abus et de détournement.

L'intoxication au dimenhydrinate se produit pour des posologies comprises entre 750 et 1250 mg. Autour de 800mg, les patients décrivent des hallucinations, des sensations visuelles et tactiles agréables et un état d'excitation. Pour des doses plus importantes (autour de 1250mg) certains patients deviennent confus et violents.

Une étude a voulu évaluer le potentiel d'abus du diphenhydramine par rapport à un placebo et certaines autres molécules de référence connues pour leur pouvoir addictogène. L'évaluation est réalisée sur des sujets volontaires aux antécédents d'usage récréatif de sédatifs. À des doses thérapeutiques (100mg), le diphenhydramine est associé à une diminution de l'activité psychomotrice. Les sujets décrivent un état léthargique, une somnolence.

Pour des doses plus importantes (400mg), le diphenhydramine est perçu par les sujets comme ayant un pouvoir renforçant positif. Ils décrivent des effets agréables et une volonté de reprendre le produit malgré des effets indésirables importants: difficulté de concentration, somnolence, étourdissements, vertiges. (50) Lors d'une utilisation chronique, une tolérance aux effets subjectifs se développe. Certains usagers chroniques rapportent des consommations allant jusqu'à 5000mg de diphenhydramine par jour, plus de 12 fois la dose recommandée. Durant les périodes d'abstinence, les usagers sont victimes de symptômes de sevrage et de craving.

Des études ont montré que le potentiel d'abus et de dépendance était lié à l'interaction des antihistaminiques avec le système dopaminergique impliqué dans le circuit de la récompense. En effet, le blocage des récepteurs H1 est à l'origine d'une augmentation des taux extracellulaires de dopamine au niveau du striatum et du noyau accumbens. (51)

2.1.1.6 Le Decontractyl® (méphénésine).

2.1.1.6.1 Pharmacologie.

La méphénésine est commercialisée en France dans le cadre du traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses. Il s'agit d'un myorelaxant d'action centrale. La méphénésine possède des effets sédatifs connus depuis sa commercialisation. Cet effet avait été mis à profit en Grande Bretagne où la molécule était utilisée dans les troubles mineurs du sommeil dans les années 1950.

2.1.1.6.2 Règles de délivrance.

La méphénésine est disponible sans ordonnance, mais ne peut être placée en libre accès.

2.1.1.6.3 Épidémiologie.

En France, des abus et de dépendances impliquant la méphénésine ont été décrits aux centres de pharmacovigilance et des CEIP-a depuis les années 2000. Une augmentation de ces cas a été constatée depuis 2010.(52)

2.1.1.6.4 Potentiel d'abus et de détournement.

En 1940, une étude menée aux États-Unis sur le pouvoir sédatif de la méphénésine sur des patients psychiatriques a montré qu'une utilisation prolongée pendant 2 à 3 semaines s'accompagnait chez certains sujets d'une augmentation de la dose quotidienne. Cette étude met déjà en évidence la tolérance qui peut accompagner la prise régulière de méphénésine.

La majorité des cas notifiés aux CEIP-a implique des personnes ayant des antécédents de dépendance à des substances, illicites ou non. Parmi les cas de dépendance rapportés, la consommation journalière a été d'environ 12 grammes (1 boîte), soit 4 fois plus que la dose maximale recommandée. Une patiente a consommé jusqu'à 5 boîtes par jour de méphénésine. Dans 3 cas, l'arrêt de la méphénésine a été suivi de symptômes de sevrage : tremblements, anxiété, agressivité. L'abus de méphénésine sans autre médicament associé semble être à l'origine du décès d'une patiente chez laquelle des analyses toxicologiques ont montré des concentrations sanguines en méphénésine très élevées. (52)

2.2 Les médicaments soumis à prescription médicale.

2.2.1 Les Antidépresseurs.

2.2.1.1 *Le Stablon® (tianeptine).*

2.2.1.1.1 Pharmacologie.

Le Stablon® est un antidépresseur inducteur de la libération de sérotonine présent sur le marché depuis 1988 . Il est commercialisé en France pour l'indication d'« *épisodes dépressifs majeurs*» (c'est-à-dire caractérisés). (53)

La tianeptine est chimiquement proche de l'amineptine (ex Survector®), également utilisée dans le cadre d'épisodes dépressifs . En France, entre 1978 et 1993 l'amineptine a fait l'objet de 563 cas de surconsommation. Cette abondance de cas a poussé l'agence du médicament à retirer l'amineptine du marché en 1999. (54)

2.2.1.1.2 Conditions de prescription et de délivrance.

La constance de cas de dépendance et d'abus impliquant la tianeptine a poussé l'agence du médicament à durcir les conditions de prescription et de délivrance. Le Stablon® est désormais soumis depuis le 3 septembre 2012 à une partie de la législation des stupéfiants. (55)

2.2.1.1.3 Épidémiologie.

Devant la notification de plusieurs cas de dépendance et d'abus, une enquête a été réalisée par le CEIP-a de Nancy en 2005. L'étude détermine une proportion d'abus et de dépendance de 1 pour 1000 personnes traitées par la tianeptine. Il s'agit pour la plupart des sujets concernés (2/3) de femmes de moins de 40 ans.

L'étude a donné lieu à une modification de la notice et du RCP et à une mise en garde des prescripteurs vis-à-vis du potentiel toxicomanogène de la tianeptine, notamment chez les sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance et d'alcoolisme.

Devant la persistance de notifications d'abus et de dépendance malgré ces modifications, une deuxième enquête de pharmacovigilance fut menée entre 2006 et 2010. Elle a permis de caractériser le profil des consommateurs, les doses utilisées, le motif des abus.

2.2.1.1.4 Potentiel d'abus et de détournement.

L'enquête menée par l'ANSM entre 2006 et 2010 a recensé 45 cas d'abus dont 31 issus du laboratoire commercialisant la tianeptine, 20 issus des CEIP-a, et 14 issus des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Les doses utilisées variaient de 6 comprimés (2 fois la dose recommandée par l'AMM) à 400 comprimés (130 fois la dose recommandée).

Les motifs d'abus sont renseignés pour seulement 6 des 45 cas, il s'agit :

- D'effet stimulant au travail.
- D'effet anxiolytique.
- D'effet planant.
- De perte de poids.

Dans 35% des cas, une pathologie psychiatrique autre que la dépression est présente et dans 66% des abus antérieurs ou simultanés à d'autres substances que la tianeptine sont connus. L'effet stimulant décrit dans les effets recherchés a été étudié à des doses supra thérapeutiques chez des volontaires sains. (56)

2.2.2 Les Benzodiazépines.

Les benzodiazépines sont étroitement surveillées par les CEIP-a. Ils mettent en avant 3 types de risques inhérents à leur utilisation (57) :

- risques d'abus, de dépendance, de détournements.
- risques de prescription hors AMM.
- risques de soumission chimique.

2.2.2.1 Pharmacologie.

Les benzodiazépines regroupent un ensemble de molécules facilitant la transmission gabaergique et ayant des propriétés communes : effet anxiolytique, myorelaxant, hypnotique, anticonvulsivant et sédatif. Malgré une pharmacodynamie semblable, elles ne possèdent pas les mêmes indications. Ces indications sont fonction de leurs propriétés prédominantes. Le diazépam, à forte activité anticonvulsivante, est indiqué dans le traitement d'épilepsies. (57)

2.2.2.2 Conditions de prescription et de délivrance.

Les conditions dépendent encore une fois des substances concernées.

Le Rivotril® (clonazépam) fait partie des produits assimilés aux stupéfiants. La prescription initiale est réservée aux seuls pédiatres et neurologues pour une durée maximale de 12 semaines. Le renouvellement peut être fait par tout prescripteur sur ordonnance sécurisée sous réserve que la prescription initiale date de moins d'un an.

Le Tranxène® (clorazépate) 20mg est également un assimilé stupéfiant. La prescription se fait sur une ordonnance sécurisée établie par tout prescripteur pour une durée maximale de 28 jours.

Les autres benzodiazépines sont inscrites à la liste 1 et peuvent être prescrites par tout médecin pour une durée maximale de 12 semaines. (58)

2.2.2.3 Épidémiologie.

Même si la consommation de benzodiazépines a globalement diminué depuis 2000, cette tendance à la baisse paraît interrompue depuis 2008. Ainsi en 2012, la consommation globale de benzodiazépines a augmenté en raison de la progression de la consommation

d'anxiolytiques et d'hypnotiques, malgré la baisse importante de la consommation de tétrazépam (retrait du marché) et de clonazépam dont les conditions de prescription ont été durcies. (57)

2.2.2.4 Potentiel de dépendance et détournement.

La prévalence de la dépendance aux benzodiazépines varie en fonction de la population concernée (toxicomanes, population générale) et des critères de dépendance.

Tout traitement par benzodiazépine ou apparenté est susceptible d'entraîner une dépendance, y compris à des doses thérapeutiques et chez des sujets sans antécédents de toxicomanie. L'association de plusieurs benzodiazépines augmente le risque de survenue de dépendance.

Cette dépendance se traduit à l'arrêt du médicament par un syndrome de sevrage dont les principales manifestations sont l'insomnie, les douleurs musculaires, l'anxiété, l'irritabilité et l'agitation. L'installation, la durée, et la sévérité des symptômes de sevrage varient en fonction des propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines. Les premières manifestations apparaissent entre 1 jour (demi-vie courte) et 3 à 8 jours (demi-vie longue) et sont d'autant plus intenses que la demi-vie est courte et la vitesse d'élimination est rapide. (59)

La consommation de benzodiazépine provoque chez les sujets un état de tolérance qui peut s'accompagner d'une augmentation des doses pour atteindre l'effet recherché. (57)

Des études ont mis en évidence le potentiel d'abus des benzodiazépines en démontrant que les benzodiazépines provoquaient des conduites d'auto-administration prolongées chez une partie des sujets soumis à ces molécules. Le potentiel d'abus semble malgré tout moins important pour les benzodiazépines que pour des drogues telles que les amphétamines, les opiacés ou la cocaïne. Leur pouvoir renforçant est considéré comme étant plus faible. Cependant leur accessibilité et les effets subjectifs qu'elles procurent en font des molécules de choix pour les sujets à la recherche d'un état «*high*». (60)

Ce potentiel d'abus est partagé par tous les représentants de la famille des benzodiazépines mais les données suggèrent que son intensité varie selon la molécule concernée.

Des études sur les effets subjectifs ressentis, des interviews avec les sujets abuseurs, et des études épidémiologiques montrent toutes que le diazépam présente le potentiel d'abus le plus important. L'alprazolam et le lorazépam ont des potentiels d'abus également relativement élevés par rapport à des molécules comme l'oxazépam pour lequel on considère que le risque d'abus est faible. (61)

2.2.2.5 La situation actuelle en France.

En France les réseaux d'addictovigilance ont révélé un usage abusif et détourné de certaines benzodiazépines.

La situation en médecine de ville a été évaluée par l'enquête OPEMA. Les données issues de l'enquête ont montré qu'en 2012 les 5 benzodiazépines faisant l'objet du plus grand nombre de cas d'abus et de détournement étaient le bromazépam, le zolpidem, l'oxazépam, l'alprazolam, et le diazépam.

La situation dans les centres spécialisés en toxicomanie a été évaluée par l'enquête OPPIDUM. Les benzodiazépines les plus consommées par les patients fréquentant ces structures sont l'oxazépam, le diazépam, la zopiclone, le bromazépam et le clonazépam.

L'enquête OPPIDUM réalisée en 2011 a permis d'établir un classement des benzodiazépines en fonction d'un indice de détournement. L'indice tient compte de plusieurs paramètres: une dose supérieure à 2 fois celle recommandée dans l'AMM, la souffrance à l'arrêt, les cas d'abus et de dépendance, l'obtention illégale, et la prise concomitante d'alcool. (62) Les résultats de l'enquête montrent que le flunitrazépam et le clonazépam sont les benzodiazépines pour lesquelles les indices de détournements les plus importants.

L'enquête OSIAP réalisée en 2012 montre que les ordonnances suspectes comportent le plus souvent des benzodiazépines et apparentés. Parmi les plus fréquemment cités, on retrouve le zolpidem, le bromazépam, l'alprazolam et la zopiclone. (63)

Les benzodiazépines sont les médicaments les plus utilisés dans le cadre de soumission chimique. (64)

Elles sont effectivement des substances de choix du fait de leurs propriétés amnésiantes,

sédatives et désinhibitrices potentialisées par l'alcool. Parmi cette famille, les substances les fréquemment retrouvées dans les analyses toxicologiques pour l'année 2011 sont dans l'ordre décroissant : le clonazépam, le zopiclone et le bromazépam. (57)

2.2.2.6 Le cas du Rohypnol® (flunitrazépam).

Le Rohypnol® a été commercialisé en France depuis le 19 janvier 1985 sous 2 dosages: 1 et 2 mg. Il est prescrit dans le cadre de troubles sévères du sommeil.

Les données du réseau d'addictovigilance témoignent dès la fin des années 90 d'un important détournement de Rohypnol® par les toxicomanes et d'une utilisation à des fins de soumission chimique.

Face à la gravité des notifications, les autorités sanitaires prirent des mesures encadrant la prescription et la délivrance du Rohypnol®:

- 1996 : restriction de l'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg.
- 1998 : ajout d'un colorant bleu permettant un repérage visuel en cas de tentative de soumission chimique.
- 1999 : les conditionnements de 14 et 20 comprimés sont retirés. La boîte de 7 comprimés est désormais la seule disponible en officine.
- 2001 : Les conditions de prescription et de délivrance sont durcies. Il est prescrit en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 14 jours et un fractionnement de 7 jours.
- 2008 : obligation de mentionner le nom du pharmacien en charge de la délivrance sur l'ordonnance.

Ces mesures ont permis une réduction importante du nombre de cas d'abus et de détournement.

En 2013, les laboratoires Roche ont souhaité arrêter la commercialisation du Rohypnol® en ville et à l'hôpital pour des raisons commerciales. (57)

2.2.2.7 Le cas du Rivotril® (clonazépam).

Le Rivotril® est indiqué dans le traitement de l'épilepsie de l'enfant et de l'adulte. Il fait l'objet d'une surveillance particulière par les réseaux d'addictovigilance depuis 2006 à la suite de notifications de cas d'abus, de détournement et d'une importante utilisation hors AMM (88% des prescriptions se révélaient non conformes aux indications).

Des mesures ont été prises par les autorités sanitaires pour enrayer ce phénomène:

- Réduction de la taille du conditionnement et diffusion d'une lettre destinée aux prescripteurs sur le risque de pharmacodépendance et d'abus en 2008.
- Ajout depuis 2012 d'un colorant bleu à la solution buvable pour limiter le risque de soumission chimique.
- Inscription à la liste des assimilés stupéfiants : la prescription des formes orales, limitée aux neurologues et pédiatres, se fait désormais sur une ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 12 semaines. (57)

2.2.3 Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines: zolpidem et zopiclone.

2.2.3.1.1 Pharmacologie.

Le mode d'action de ces 2 molécules est identique aux benzodiazépines. Elles se fixent sur le récepteur au GABA et potentialisent ainsi l'ouverture du canal chlore, à l'origine de l'hyperpolarisation de la membrane des neurones.

La pharmacodynamie des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines témoignerait en faveur d'une euphorie et d'un sentiment de tranquillité plus marqués qu'avec les benzodiazépines. (65)

Ces molécules sont indiquées dans les troubles sévères du sommeil, dans les cas d'insomnies transitoires ou occasionnelles.

2.2.3.1.2 Conditions de prescription et de délivrance

L'ordonnance est établie par tout prescripteur, pour une durée maximale de 4 semaines.

2.2.3.1.3 Épidémiologie.

L'ANSM fait état dans un rapport de 2010 d'une consommation problématique d'hypnotiques qui se manifeste chez 2 populations principales :

- Des usagers l'utilisant à des fins récréatives.
- Des usagers chroniques l'utilisant à des fins thérapeutiques mais à des posologies élevées. (66)

Le réseau d'addictovigilance a recensé et analysé entre 2010 et 2013 les cas d'abus et de dépendance au zolpidem dans le cadre d'une actualisation des études précédentes : 213

notifications ont été recueillies parmi lesquelles 107 notifications dont l'objet principal d'abus était le zolpidem. (67)

Parmi ces 107 cas, la proportion d'hommes et de femmes est équivalente et la moyenne d'âge est de 39,2 ans.

2.2.3.1.4 Potentiel d'abus et détournement.

Le zolpidem représente le médicament à l'origine du plus grand nombre de notifications de falsifications d'ordonnances recueillies par l'OSIAP en 2012 (68). Le zopiclone y figure en 4ème position.

Les hypnotiques, par leurs propriétés amnésiantes, myorelaxante, anxiolytiques, désinhibitrices sont largement utilisées à des fins de soumission chimique. Le zolpidem représente en 2011 la deuxième substance utilisée dans ce cadre. (66)

Les usagers problématiques décrivent des effets positifs liés à la prise de zopiclone et de zolpidem: effets stimulants, pseudoamphétaminiques, anxiolytiques, euphorie. (69)

D'autres modes d'administration que la voie orale ont été décrits : la voie intraveineuse, la voie intra-artérielle, et la voie nasale. Le CEIP-a de Marseille fait état d'une émergence de la voie injectable en 2013. (66)

2.2.4 Les Antiparkinsoniens anticholinergiques.

2.2.4.1 Pharmacologie et indications.

Ils agissent par antagonisme des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine au niveau central et périphérique. Ces propriétés leur confèrent une action antiparkinsonienne sur le tremblement et l'hypertonie.

Ils sont commercialisés dans 2 indications : la maladie de Parkinson et le syndrome parkinsoniens des neuroleptiques.

Le trihexyphénidyle est le chef de file des antiparkinsoniens de synthèse, il est le plus concerné par les cas d'abus et de détournement. Il est commercialisé sous 3 noms de spécialité : Artane®, Parkinane® et Trihexy Richard®. L'Artane® constitue la spécialité la plus détournée.

2.2.4.2 Conditions de prescription et de délivrance.

Le trihexyphénidyle est inscrit à la liste 1.

2.2.4.3 Épidémiologie.

L'étude des consommations des antiparkinsoniens anticholinergiques menée par le CEIP-a de Caen a permis de mettre en évidence 2 profils d'utilisateurs dans un contexte de détournement :

- Des sujets polyconsommateurs très marginalisés qui l'utilisent en association avec de l'alcool, des substances psychotropes.
- Des sujets dont l'état justifie une prescription initiale d'antiparkinsoniens anticholinergiques mais dont l'usage dévie.

La majorité des notifications de détournements de trihexyphénidyle se concentrent dans les Bouches du Rhône, le Rhône, Paris et l'île de la Réunion où l'usage est fréquent depuis les

années 70. (71)

Une étude met en évidence l'abus de trihexyphénidyle chez les patients schizophrènes. (20)

2.2.4.4 *Potentiel d'abus et de détournement.*

Des modèles animaux mettent en évidence l'existence d'effets renforçants liés à la prise de trihexyphénidyle. Les effets recherchés par les sujets abuseurs sont l'euphorie, les hallucinations, les effets psychostimulants ou dopants, l'effet empathogène, l'amélioration des performances sexuelles, l'aide lors du passage à l'acte à des fins criminelles.

La prise par voie orale est le mode d'utilisation le plus répandu. Les voies nasales et injectables sont décrites mais restent sporadiques. (70)

2.2.5 Les stimulants.

2.2.5.1 *Méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®).*

Le méthylphénidate (MPH) a été découvert en 1944 dans le cadre de travaux sur la synthèse de stimulants dénués de propriétés addictives. Son utilisation dans la régulation des comportements des enfants a été suggérée dès 1963. Ces comportements sont désormais décrits sous le nom de troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Le TDAH est défini à partir de différents symptômes incluant l'impulsivité, l'hyperactivité motrice, des troubles de l'attention. (72) Le méthylphénidate dont la principale indication est le TDAH est aussi utilisé pour traiter la narcolepsie.

2.2.5.1.1 Pharmacologie .

C'est un stimulant du système nerveux central, chimiquement et pharmacologiquement proche des amphétamines. Son action est liée à l'augmentation des concentrations en noradrénaline et en dopamine par inhibition de leur recapture au niveau de la fente synaptique.

2.2.5.1.2 Règles de délivrance.

En France le méthylphénidate est un médicament stupéfiant dont la prescription initiale hospitalière est réservée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie, psychiatrie et aux médecins

exerçant dans les centres du sommeil pour une durée maximale de 28 jours,

Ce médicament pouvant faire l'objet d'un mésusage, sa prise en charge par l'assurance maladie dépend de la mention par le médecin sur l'ordonnance du nom du pharmacien en charge de la délivrance. Le renouvellement peut être fait par tout prescripteur sur présentation de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. (73)

2.2.5.1.3 Épidémiologie.

Le MPH a connu une grande popularité aux États-Unis. Entre 1990 et 2000, l'usage de MPH y a été multiplié par 5. On considère que la population étasuniennes consomme 90% du MPH produit dans le monde. Le mésusage du MPH chez des populations ne nécessitant pas un tel traitement a surtout été constaté dans le milieu universitaire. Les propriétés stimulantes du MPH sont mises à profit par certains étudiants qui le consomment pour augmenter leur capacité de concentration à l'approche d'examens. Cette tendance a donné naissance à différentes appellations « de rue » parmi lesquelles « *kiddy coke* » et « *study drug* » sont les plus évocatrices. Des études visant à caractériser le profil et les motivations des étudiants l'employant à des fins non médicales ont montré qu'il s'agissait principalement d'étudiants blancs et hispaniques, généralement associés aux fraternités. (72)

En France 83 observations d'abus, de dépendance ont été notifiées entre 2006 et 2011. Ce nombre a sensiblement augmenté puisqu'il était de 21 entre 2000 et 2006. (74)

La première enquête réalisée entre 2000 et 2006 ayant montré un potentiel d'abus et dépendance au MPH, certaines modifications du RCP ont été apportées :

- Le rajout d'une mention sur des cas d'abus et de dépendance avérés.
- La suppression de la mention « *Des données cliniques suggèrent que les enfants traités par Ritaline® ne sont pas plus à risque de dépendance aux drogues que les adolescents ou les adultes* » .

La deuxième enquête a montré une augmentation de 91,4 % du nombre de bénéficiaires entre 2005 et 2010, ainsi qu'une recrudescence des cas d'abus et de dépendance notamment dans la région PACA Corse. (75)

2.2.5.1.4 Potentiel d'abus de détournement.

Les études sur l'utilisation non médicale du MPH ont montré un potentiel d'abus important. Elles ont montré que la prise de MPH était associée à des effets renforçants, des effets subjectifs agréables comparables aux effets ressentis lors de la prise de cocaïne. Des études de discrimination suggèrent également un potentiel d'abus important.

Cependant, des études menées sur des populations actuellement traitées par MPH ont montré que la prise n'était pas associée aux effets subjectifs décrits par les populations «*naïves*». Ces résultats témoignent d'un potentiel d'abus plus faible parmi les populations traitées par méthylphénidate. Des syndromes de sevrage caractéristiques des stimulants sont décrits. (76)

En France, la majorité des CSAPA et des CAARUD ont décrit l'existence d'un usage du méthylphénidate par voie intraveineuse. Cette voie majore les risques sanitaires : la brièveté des effets pousse les consommateurs à une utilisation compulsive avec pour conséquence des risques liés au point d'injection et au partage du matériel. La voie nasale est également utilisée mais reste plus rare.

Les usagers pris en charge dans les CSAPA et CAARUD justifient leur consommation par les propriétés stimulantes du méthylphénidate et mettent en avant un meilleur rapport qualité-prix par rapport à la cocaïne. Il est à cet effet parfois qualifié de « cocaïne du pauvre » (77).

2.2.5.2 *Le Modiodal® (modafinil).*

2.2.5.2.1 Pharmacologie.

Le modafinil a peu ou pas d'interaction avec les récepteurs impliqués dans la régulation des états de sommeil et de veille. Les données *in vitro et in vivo* montrent qu'il agit en bloquant les transporteurs de la noradrénaline et de la dopamine. L'administration de modafinil provoque des changements électrophysiologiques conduisant à une augmentation de la vigilance et à une amélioration des mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille.

À la suite du réexamen au plan européen des données d'efficacité et de sécurité concernant le modafinil, l'EMA recommande de restreindre les indications de ce médicament à la narcolepsie uniquement : le modafinil ne doit plus être prescrit dans les indications

suivantes : hypersomnies idiopathiques, somnolence diurne excessive résiduelle associée au syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. (78)

2.2.5.2.2 Conditions de prescription et de délivrance

Le modafinil est un médicament d'exception à prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux médecins exerçant dans les centres de sommeil (58)

2.2.5.2.3 Épidémiologie.

En France, la consommation de modafinil reste un phénomène marginal et très inférieur à celle de nos voisins européens. L'usage de modafinil est plus problématique aux États-Unis où des étudiants l'utilisent pour augmenter leurs performances intellectuelles à l'approche des examens. Ce phénomène est connu sous le nom de «*study drugs*» . (77)

En France, des cas de dopage ont impliqué le modafinil en 2003 (78)

2.2.5.2.4 Potentiel d'abus.

Il est établi que le modafinil augmente les taux de dopamine dans l'accumbens en bloquant sa recapture au niveau synaptique. Toutes les drogues addictives fonctionnent de la même manière (27) . Le potentiel d'abus semble cependant limité aux doses thérapeutiques, mais ses propriétés stimulantes justifient que le modafinil soit soumis à des conditions de prescription et de délivrance strictes. (79)

2.2.6 Les Antalgiques opioïdes et dérivés.

2.2.6.1 *La situation à l'échelle internationale.*

En 2012, l'organe international de contrôle des stupéfiants (INCB) a déclaré que l'abus de médicaments sur prescription prenait une ampleur considérable dans le monde entier et que l'abus de narcotiques disponibles sur ordonnance supplantait désormais les consommations d'héroïne, de cocaïne et d'ecstasy combinées. (80)

Le nombre de décès liés à une intoxication aux opiacés sur prescription est désormais largement supérieur à celui des overdoses impliquant l'héroïne et la cocaïne. En 2010, les opiacés sur prescription ont été impliqués dans 16651 décès quand l'héroïne était impliquée dans 3036 décès. (81)

Des auteurs ont étudié l'évolution des consommations d'opiacés sur prescription entre 2004 et 2011. Ils ont considéré l'usage et le mésusage de 8 opiacés disponibles sur le marché: buprénorphine, morphine, codéine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, hydrocodone. Ces molécules ont été choisies du fait de leur importance dans la médecine actuelle et en raison de la disponibilité de données issues du réseau d'alerte de l'abus de drogues (The Drug Abuse Warning Network: DAWN). Le réseau définit le mésusage comme l'utilisation d'un des opiacés considéré dans un cadre de pharmacodépendance, un cadre criminel ou dans la recherche d'effets psychoactifs.

Entre 2004 et 2011, une augmentation des consommations de 7 des 8 opiacés considérés a été relevée à l'exception de la codéine dont les consommations ont baissé de 20%.

Bien que cette augmentation soit significative, elle reste moins importante par rapport à la période entre 1997 et 2004. (80)

En dépit des efforts fournis par les agences de santé fédérales américaines, le mésusage des opiacés est en progression et constitue non seulement un problème de santé publique mais aussi économique. The New England Journal of Medicine estime qu'en 2007 l'abus d'opiacés sur ordonnance a coûté aux assureurs 72,5 milliards de dollars. (81)

2.2.6.2 Le Skenan® à libération prolongée (sulfate de morphine).

En France, parmi les analgésiques opioïdes, le Skénan LP® représente la spécialité la plus détournée. La présence des autres spécialités sur le marché est limitée et la demande semble plus faible. (82)

2.2.6.2.1 Pharmacologie et indications.

La morphine est un agoniste pur des récepteurs μ . Cette affinité pour les récepteurs μ lui confère des propriétés analgésiques utilisées en clinique mais aussi une action dépressive sur les centres respiratoires et de la toux dès les doses thérapeutiques.

Le sulfate de morphine est indiqué dans le traitement des douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. (83)

2.2.6.2.2 Conditions de prescription et de délivrance

Le sulfate de morphine fait partie de la liste des stupéfiants. Il est prescrit par tout médecin, sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours sans obligation de fractionnement. Le chevauchement de plusieurs ordonnances est interdit, sauf mention expresse du prescripteur.

En France, le sulfate de morphine peut exceptionnellement être prescrit et remboursé en tant que substitut aux opiacés si le cas relève de la circulaire «Girard». Elle s'applique en cas de nécessité thérapeutique et est mise en œuvre après concertation avec le médecin conseil de l'assurance maladie. (84)

2.2.6.2.3 Épidémiologie.

Depuis sa commercialisation, le Skenan® a fait l'objet de détournements. On observe cependant en 2011 une recrudescence de la demande qui s'accompagne de pressions, notamment exercées auprès des médecins généralistes. Cette augmentation peut s'expliquer

par la pénurie d'héroïne qui a touché la France depuis 2011 et par la volonté affichée de certains de trouver un traitement de substitution différent de la méthadone(85) ou du Subutex®. (36)

Des études menées par l'ANSM auprès des centres d'addictovigilance ont mis en avant 2 types d'usagers du sulfate de morphine : les usagers abuseurs plutôt jeunes et les usagers plus âgés l'utilisant à des fins substitutives. Dans les 2 cas, la voie intraveineuse représente une large proportion des modalités de prise. Dans les CAARUD, les usagers récents de sulfate de morphine en 2012, l'ont injecté pour 84,3 % d'entre eux, l'ont consommé par voie orale pour 15,9 %, en *sniff* pour 10,1 % enfin, très peu l'ont fumé. (86)

Le sulfate de morphine destiné à la voie orale nécessite certaines manipulations de la part des usagers pour permettre son injection. La première étape consiste à écraser les billes contenues dans les gélules de Skenan®. La poudre ainsi obtenue est diluée dans de l'eau pour préparation injectable (dans l'idéal) dans des volumes variant entre 1 et 5 ml. L'utilisation de l'eau pour préparation injectable est une pratique largement répandue. On la retrouve dans les kits d'injection vendus en officine. Certaines personnes chauffent le Skenan®. Cette pratique, héritée de la préparation de l'héroïne, rend le Skenan® encore plus impropre à la consommation en formant une pâte. Le mélange obtenu est ensuite filtré pour le débarrasser notamment de particules insolubles pouvant être à l'origine de thromboses ou d'embolies. Les entités éliminées dépendent du type de filtre utilisé. Le filtre à cigarette est le moyen le plus utilisé, il permet d'éliminer les particules les plus importantes (>50 µm). Les filtres des kits pour injection réduisent de manière plus importante le nombre de particules insolubles mais ont tendance à s'obstruer s'ils ne sont pas utilisés après un filtre coton ou à cigarette. (87)

Les filtres toupie sont les plus efficaces. Ils retiennent les particules insolubles, les bactéries et les champignons mais sont rarement utilisés car la solution pâteuse de Skenan® bouche le filtre toupie trop rapidement. (82)

2.2.6.3 *Le fentanyl*

2.2.6.3.1 Pharmacologie.

Le fentanyl est un analgésique opioïde de synthèse. Il est commercialisé sous la forme de patch (Durogésic®), de dispositif transmuqueux (Actiq®), de spray nasal (Instanyl®) et de comprimé sublingual (Abstral®). (58)

2.2.6.3.2 Conditions de prescription et de délivrance

Le fentanyl fait partie de la liste des stupéfiants. Sa délivrance est limitée à 28 jours. Pour le Durogésic® un fractionnement de 14 jours est de rigueur, sauf mention expresse du prescripteur. Pour l'Actiq® le fractionnement est de 7 jours. (58)

2.2.6.3.3 Épidémiologie, potentiel d'abus et de détournement

En février 2005, la Direction des Douanes françaises fait état de détournements d'usage et de trafic d'Actiq® aux États-Unis. Face à ces cas l'ANSM ouvre une enquête officielle qu'elle confie au CEIP-A de Nancy.

L'enquête met en avant un détournement important du fentanyl par des toxicomanes et des anesthésistes. De nombreux cas de décès ont été publiés parmi ces 2 populations.

Le CEIP-a souligne l'existence du détournement de la voie d'administration : absorption orale transmuqueuse, injection de fentanyl contenu de patchs ou, inhalation du contenu de patchs. (88)

2.2.6.4 le Topalgic® (tramadol).

2.2.6.4.1 Pharmacologie.

Le tramadol est un antalgique de palier 2, au même titre que la codéine. Ses propriétés sont liées à une faible activité agoniste opioïde avec une sélectivité pour les récepteurs μ et à l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. L'affinité du tramadol pour les récepteurs opioïdes μ est 10 fois moins importante que l'affinité de la codéine et 6000 fois moins forte que l'affinité de la morphine. En revanche sa métabolisation hépatique permet la formation d'un dérivé O déméthylé dont l'affinité sur les récepteurs μ est 200 fois plus importante que la molécule mère. Le risque de dépression respiratoire est moins important avec le tramadol qu'avec les opiacés agonistes entiers (morphine, oxycodone) (89)

2.2.6.4.2 Épidémiologie.

Un questionnaire réalisé par l'OMS a été soumis aux organismes de santé de différents pays pour évaluer l'usage et les cas d'abus vis-à-vis du tramadol à l'échelle internationale.

Parmi les 103 pays ayant répondu à l'étude de l'OMS, 88 ont déclaré une utilisation médicale du tramadol, et 21 ont indiqué des cas d'abus et un trafic illicite. Des cas d'overdose ont été rapportés en France et aux États-Unis. Dans certains pays, les cas d'abus ont conduit les autorités sanitaires à renforcer les modalités d'obtention du tramadol et parfois même à le retirer temporairement du marché. Bien que le tramadol soit considéré à l'échelle internationale comme ayant un potentiel d'abus faible comparativement à d'autres médicaments, son évaluation est complexe car les données sur les cas d'abus sont spécifiques à chaque pays. En Chine, depuis sa mise sur le marché en 1990, le tramadol était largement détourné de son utilisation par des sujets dépendants aux opiacés et des adolescents. Cette situation a nécessité la mise en place d'un contrôle renforcé des prescriptions par la Food and Drug administration of China en 2007 qui a permis une réduction des cas d'abus. En Allemagne, où le tramadol n'est pas soumis à d'autres mesures plus contraignantes qu'une simple prescription, les données suggèrent un faible potentiel d'abus. Les données issues des réseaux d'addictovigilance des États-Unis suggèrent quant à elles un potentiel équivalent à la codéine. (89)

2.2.6.4.3 Potentiel d'abus et détournement.

Une étude s'est intéressée aux effets subjectifs ressentis par des sujets non dépendants aux opiacés à la suite d'une injection intramusculaire de placebo, de morphine ou de tramadol. Pour des doses de 75mg et 150mg, les effets subjectifs n'étaient pas significativement différents par rapport au placebo. Une administration de 300mg n'a pas démontré d'effets types des morphiniques.

Ces résultats suggèrent un faible potentiel d'abus du tramadol. (90)

La prise de tramadol peut cependant être associée à des effets agréables. *Prescrire* rapporte le cas d'un adolescent de 17 ans à la recherche de sensations agréables consommant de manière intermittente 4 à 5 comprimés de tramadol. La prise en début de soirée provoquait un état d'euphorie qui se prolongeait sur plusieurs heures. (91)

À l'inverse de l'étude qui s'est uniquement focalisée sur les effets aigus du tramadol, certains auteurs ont voulu déterminer si la prise régulière de tramadol était associée à une dépendance physique. Ils ont pu montrer à travers une étude qu'une prise régulière de tramadol, dès 200mg pouvait être à l'origine d'une dépendance physique qu'ils ont justifiée par l'apparition de symptômes de sevrage à l'arrêt du tramadol.

Cette dépendance est décrite chez des personnes sans antécédents de troubles de l'usage de substances. (92)

Bien que le tramadol apparaisse comme ayant un potentiel d'abus moins important que les agonistes entiers des récepteurs μ (morphine, oxycodone, hydromorphone...), sa prise répétée, y compris à des doses thérapeutiques peut conduire à une dépendance physique caractéristique des autres opiacés. (93)

2.2.7 Les Médicaments de substitution aux opiacés.

2.2.7.1 Historique des Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO)

Les TSO reposent sur la prescription de dérivés opiacés licites pour compenser les effets du manque apparaissant à l'arrêt de la consommation d'opiacés illicites chez les sujets dépendants. En France, le sevrage a longtemps été considéré comme la seule option thérapeutique viable. La substitution telle qu'on la connaît actuellement s'est cependant rapidement développée dans les années 1990 pour faire face à l'épidémie de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui décimait les usagers de drogues par voie injectable. Le traitement de la dépendance aux opiacés repose sur l'utilisation de 3 spécialités : la méthadone commercialisée en France en 1995, le Subutex®, disponible l'année suivante dont il existe des génériques depuis 2006 et la Suboxone®. La France se distingue des autres pays par la prédominance de prescription de buprénorphine par rapport à la méthadone : la buprénorphine représente 80% des médicaments de substitution aux opiacés. Cela a été rendu possible par des conditions de prescription et de délivrance plus souples que celles de la méthadone. (94)

L'arrivée des traitements a permis de nettes améliorations des conditions sanitaires et sociales des sujets dépendants aux opiacés:

- diminution des décès par surdoses (divisés par 5 entre 1994 et 2002).
- meilleur accès aux soins notamment pour les traitements antiviraux.
- diminution des conduites à risques: injections, partage de matériel.
- conditions de logement et insertion professionnelle améliorées.
- diminution de la délinquance liée au trafic.

2.2.7.2 La Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

2.2.7.2.1 Pharmacologie.

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique. Elle se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et k . Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui réduit de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

Le fait que la buprénorphine ait une activité agoniste-antagoniste morphinique limite ses effets dépresseurs respiratoires, réduisant ainsi le risque de décès par rapport aux agonistes purs des récepteurs aux opiacés comme la méthadone. L'effet dépresseur respiratoire peut cependant être potentialisé lors d'association aux benzodiazépines ou de mésusage de la buprénorphine (95).

2.2.7.2.2 Conditions de prescription et de délivrance.

La buprénorphine haut dosage est classée liste 1, mais est soumise à une partie de la réglementation des stupéfiants. Elle est prescrite par tout médecin pour une durée maximale de 28 jours, avec un fractionnement de 7 jours, sauf mention expresse du médecin. (58)

Certaines mesures ont été prises pour enrayer le nomadisme médical notamment l'obligation d'apposer le nom du pharmacien en charge de la délivrance sur l'ordonnance pour prétendre au remboursement.

2.2.7.2.3 Épidémiologie.

Avec l'avènement de la buprénorphine haut dosage comme traitement de substitution, des pratiques de mésusage se sont développées à travers le monde entier.

Le mésusage de la buprénorphine peut se définir par :

- Un usage qui ne répond pas aux consignes d'utilisation du prescripteur: voie d'administration différente (voie IV, *sniff*), prise associée à d'autres psychotropes.
- Une utilisation en dehors de toute prescription.
- La revente du produit au marché noir alimentant le trafic. (95)

L'administration intraveineuse reste la pratique la plus préoccupante dans de nombreux pays. En Finlande et en Géorgie, la prévalence de sujets injecteurs est importante. En Finlande, la buprénorphine représente la drogue principale chez 90% des consommateurs d'opiacés. Dans certains cas la buprénorphine peut également être initiatrice de toxicomanie : en Géorgie, 27% des sujets injecteurs les plus jeunes déclarent que la buprénorphine haut dosage a constitué une porte d'entrée à l'utilisation d'autres opiacés.

Le mésusage aux États-Unis reste à un niveau relativement faible par rapport aux consommations des autres opiacés disponibles sur ordonnance (hydromorphone, oxycodone).

En France, la part de sujets injecteurs sous traitement serait de 15%. Certains auteurs considèrent que les pratiques d'injection sont le résultat d'un sous-dosage de buprénorphine de patients sous traitement. Il s'agit majoritairement de populations ayant une dépendance sévère aux opiacés, polyconsommatrices et ayant des comorbidités psychiatriques. Si pour certains, la buprénorphine permet une réduction des risques sanitaires liés à l'injection d'héroïne, pour d'autres, elle remplace l'héroïne comme produit injecté. (95)

L'injection de buprénorphine haut dosage expose les consommateurs à des risques sanitaires. En France le dispositif TREND signale une augmentation du nombre de sujets victimes de gonflement des mains et des avant-bras. Ces manifestations sont dues à l'obstruction de petits réseaux veineux et à l'inflammation du réseau lymphatique par les excipients de la BHD « puffy hand syndrome ». Des complications locales (abcès, nécrose), voire générales (septicémie, embolie pulmonaire, endocardite) sont décrites.(96).

En 2011, le réseau des CEIP-a a enregistré des cas de lésions cutanées dont certaines ayant évolué en nécrose survenant à la suite d'injections de buprénorphine. Parmi les 27 cas notifiés pendant l'année 2011, 23 impliquaient un des génériques du Subutex® et 3 impliquaient le princeps.

Des recherches menées par le CEIP-a de Nantes ont montré que la dilution en vue de l'injection des comprimés de buprénorphine entraînait la formation de particules plus grosses que celles issues du princeps. Cette étude suggère un lien entre la taille des particules et l'apparition de nécrose. (95)

2.2.7.2.4 Potentiel d'abus et de détournement.

De nombreuses études ont évalué le potentiel d'abus de la buprénorphine. Il a été démontré que l'administration de buprénorphine chez des sujets non dépendants entraînait un état euphorique classiquement associé aux opiacés. Des effets renforçants positifs sont mis en évidence dans plusieurs études considérant des populations ayant des antécédents de dépendance aux opiacés et des populations n'ayant jamais développé de dépendance. L'euphorie provoquée par l'administration de buprénorphine est cependant considérée comme étant modérée en comparaison à la morphine. Le potentiel d'abus de la buprénorphine semble plus faible celui des agonistes entiers. (97)

2.2.7.3 *La Suboxone® (buprénorphine/naloxone).*

2.2.7.3.1 Pharmacologie.

La Suboxone® associe la buprénorphine et la naloxone, un antagoniste morphinique très peu absorbé par voie sublinguale. Par voie intra-veineuse on peut s'attendre à ce que la naloxone joue son rôle d'antagoniste et réduise ainsi les pratiques d'injection en entraînant un syndrome de sevrage . L'association des 2 médicaments ne semble pas modifier leurs propriétés pharmacocinétiques. (98)

2.2.7.3.2 Conditions de prescription et de délivrance.

Les conditions de prescription sont identiques à celles de la buprénorphine haut dosage. La Suboxone® est prescrite pour une durée maximale de 28 jours avec un fractionnement de 7 jours. (98)

2.2.7.3.3 Potentiel d'abus et de détournement.

Des données suggèrent une diminution du potentiel d'abus liés à la naloxone par rapport à la buprénorphine haut dosage seule. Une étude finlandaise a mis en évidence que 80,4% des toxicomanes inclus dans l'étude décrivaient «*une mauvaise expérience*» liée a l'injection de buprénorphine et de la naloxone. Une autre étude de pharmacologie clinique a inclus 6

patients héroïnomanes sevrés, soumis à des injections de buprénorphine seule et de buprénorphine associées à la naloxone. Seule la buprénorphine a été perçue comme ayant des effets plaisants. Ces données témoignent en faveur d'un effet dissuasif sur les pratiques d'injection. Cependant les données finlandaises font état de la persistance d'injecteurs dans la population traitée. La revue *Prescrire* estime que le recul n'est pas suffisant pour légitimer une extension des prescriptions. (98)

2.2.7.4 la méthadone.

2.2.7.4.1 Pharmacologie et indications.

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs μ morphiniques. Ce caractère majore le risque d'overdose par dépression respiratoire, notamment chez les enfants, les personnes naïves.(99)

La méthadone sirop est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Une forme gélule de la méthadone est disponible sur le marché. Elle est destinée aux patients sous méthadone sirop depuis au moins un an et stabilisés. (58)

2.2.7.4.2 Conditions de prescription et de délivrance

La prescription est établie par un médecin exerçant dans les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou par un médecin hospitalier à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire. Le renouvellement de la méthadone peut être fait par un médecin de ville. La prise en charge par l'assurance maladie dépend de la présence sur l'ordonnance sur pharmacien en charge de la délivrance. Elle est prescrite pour une durée maximale de 14 jours, non renouvelable. (100)

2.2.7.4.3 Potentiel d'abus et de détournement.

La part des signalements impliquant la méthadone dans l'enquête OSIAP de 2012 a été de 0,74 .(68) Cet indicateur confirme l'idée générale selon laquelle la méthadone est peu détournée et majoritairement utilisée dans un but de soin. La forme sirop, rendant l'injection difficile et les conditions de prescription contraignantes limitent les cas d'abus et de détournement. (85)

2.2.7.4.4 [La méthadone en gélule.](#)

Pour limiter les nouveaux risques associés à la nouvelle galénique, des mesures strictes régissent la prescription et la délivrance.

Le relais entre le sirop et les gélules est obligatoirement à l'initiative d'un médecin hospitalier spécialisé en addictologie. La forme gélule déjà commercialisée en Belgique présente des avantages par rapport au sirop: la commodité d'utilisation, l'absence de saccharose pouvant engendrer des fluctuations glycémiques chez les sujets sensibles, l'absence d'alcool.

Dès la commercialisation des gélules de méthadone, l'ANSM a lancé un plan de suivi à partir des données collectées par les différents réseaux de vigilance : pharmacovigilance, addictovigilance, toxivigilance. L'objectif était d'évaluer les cas d'abus et de détournement, les effets indésirables, notamment les syndromes de sevrage, les intoxications volontaires et accidentelles pour les comparer aux cas impliquant la forme sirop. (101) (99)

Les différents outils, indicateurs de détournement (OPEMA, OPPIDUM), notifications spontanées, révèlent la même tendance: les gélules ne font pas l'objet de détournement de voie d'utilisation, et leur présence sur le marché noir semble limitée. Cela peut s'expliquer par les restrictions d'utilisation de la forme gélule. Elle s'adresse à des patients engagés dans un protocole de soins assez ancien et stabilisés depuis au moins un an avec la méthadone en sirop.

Les gélules de méthadone répondent à des exigences en matière de sécurité : la méthadone est conditionnée dans des blisters sécurisés «*child proof*» pour diminuer le risque de prises accidentelles par des enfants. L'ajout d'un excipient se gélifiant au contact de l'eau permet de limiter les pratiques d'injection.(101)

2.2.8 Divers.

2.2.8.1 *Le Lyrica® (prégabaline).*

2.2.8.1.1 Pharmacologie et indications.

La prégabaline est un analogue de l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Elle est indiquée dans le traitement des épilepsies, des troubles anxieux généralisés et des douleurs neuropathiques.

2.2.8.1.2 Épidémiologie.

La base de données d'addictovigilance suédoise a permis d'isoler 16 cas d'abus ou de dépendance à la prégabaline parmi l'ensemble des notifications d'addictovigilance, toutes substances confondues depuis 20 ans. Les 16 cas ont été recensés au cours des années 2008 ou 2009, ce qui témoigne de l'émergence du phénomène. Parmi ces 16 cas, on compte 9 hommes et 7 femmes dont l'âge médian était de 29 ans. La posologie moyenne était de 1g par jour (0,3 à 4,2mg). La voie intraveineuse et la voie nasale étaient rapportées dans 2 cas. 13 des 16 patients avaient des antécédents de dépendance à un autre médicament.

2.2.8.1.3 Potentiel d'abus et de détournement

Une des pistes pour expliquer ces cas réside sans doute dans l'effet euphorisant associé à la prise de prégabaline. Les essais cliniques avaient effectivement fait état d'une euphorie plus importante dans le groupe recevant la prégabaline que dans le groupe recevant le placebo. Sur des sites dédiés au partage d'expériences de substances psychoactives, la prégabaline est perçue comme une substance adaptée à un usage récréatif, provoquant ivresse et sédation proches de l'alcool et des benzodiazépines.

Depuis 2007, le réseau d'addictovigilance a recensé 4 cas d'abus lié à la prégabaline parmi lesquels 3 cas impliquaient des usagers sans antécédents de toxicomanie. (102)

2.2.8.2 L'Acupan® (néfopam).

2.2.8.2.1 Pharmacologie et indications.

Le néfopam est un antalgique de palier 1 dont la puissance le rapproche de l'effet des antalgiques de palier 2. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs postopératoires, à la posologie maximale de 6 ampoules par jour. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer son action antalgique. Certains auteurs suggèrent que son action est liée à l'inhibition de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine. C'est l'hypothèse la plus répandue. D'autres considèrent que le néfopam agit par antagonisme des récepteurs NMDA. (103)

2.2.8.2.2 Épidémiologie.

En France, les données issues de la base nationale de pharmacovigilance, des CEIP-a et des laboratoires ont permis de recenser 106 cas d'abus et de dépendance au néfopam entre 1987 et 2011. Les données ont permis de dégager les observations suivantes. Des antécédents d'addictions à des substances étaient retrouvés dans 40% des cas. Dans 40% des cas le cadre de prescription (douleur aiguë) n'était pas respecté puisqu'il s'agissait d'une douleur chronique. Cette mauvaise utilisation peut expliquer des prises prolongées à l'origine d'abus ou de dépendance. Cependant dans 5% des cas, une consommation abusive ou une dépendance s'est rapidement installée chez des patients pris en charge pour une douleur aiguë. Les doses consommées variaient de 1 à 100 ampoules par jour avec une moyenne de 16 ampoules. Le délai d'installation d'une pharmacodépendance est connu dans 10% des cas. Il est de 3 mois en moyenne. Chez certains sujets, une pharmacodépendance s'est installée très rapidement en 2 à 3 semaines. Les effets recherchés par les sujets abuseurs étaient l'euphorie, une détente, un effet psychostimulant et un effet antidépresseur. (104)

2.2.8.2.3 Potentiel d'abus et de dépendance.

Certaines données issues d'expériences animales suggèrent que le néfopam possède un potentiel d'abus:

- Le néfopam augmente les taux de dopamine par inhibition de sa recapture au niveau du lobe frontal, du striatum et de l'hippocampe, tout comme les drogues à l'origine de

dépendance.

- L'injection de naloxone (antagoniste spécifique des opiacés) diminue l'activité antalgique du néfopam.(105)

Cependant une étude sur des modèles animaux n'a pas montré de discrimination entre le néfopam et une solution de sérum physiologique. Les données issues d'expérimentations sur les hommes ont rapporté des effets dysphoriques, des effets amphétamine like et des hallucinations chez certains sujets. (103)

3 Les cas d'abus et de détournement : information, détection, et attitude

3.1 Les sources d'information

3.1.1 Le support d'information.

Le support d'information est disponible en annexe. Il est en quelque sorte l'aboutissement de ce travail.

3.1.2 L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)

L'observatoire Français des drogues et des toxicomanies est un groupement indépendant au financement gouvernemental chargé de renseigner les pouvoirs publics sur les phénomènes liés aux drogues et aux conduites addictives. Son champ d'action s'étend aux drogues, aux médicaments psychotropes, aux jeux d'argent et à la question de l'abus d'écrans.

Les travaux de l'OFDT sont rendus publics chaque année et constituent un outil intéressant permettant au pharmacien de suivre l'évolution des pratiques et l'émergence de nouvelles tendances liées aux médicaments psychotropes. Tous les rapports sont disponibles sur le site de l'OFDT et consultables par le grand public. (106)

L'OFDT fait par exemple état du détournement d'Artane® (trihexyphénidyle), phénomène méconnu si l'on en croit l'étude réalisée auprès de pharmaciens d'officine. (85)

Il s'agit d'un médicament anticholinergique, détourné pour ses propriétés hallucinogènes. (106)

3.1.3 L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA)

L'EMCDDA a pour vocation de fournir à l'UE et aux États membres une vue d'ensemble du phénomène de la drogue en Europe. Il peut être intéressant d'étudier les données colligées à l'échelle de l'Europe et de les confronter à celles de la France.

3.1.4 La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA)

Le champ de compétence de la MILDECA s'étend à l'ensemble des addictions avec ou sans produit. Elle finance les travaux menés par l'OFDT. (107)

Le site MILDECA résume brièvement les principaux médicaments détournés et référence les structures d'accueil et les lignes téléphoniques auxquels il est possible d'adresser des patients dont on soupçonne une consommation problématique. La ligne de téléphone est gérée par le service national d'accueil téléphonique Addictions drogues alcool info service (ADALIS) et propose une aide vis-à-vis de la consommation problématique de substances psychoactives 7 jours sur 7 de façon anonyme et gratuite. Il est également possible d'interagir avec le service par message de façon confidentielle en s'inscrivant sur le site drogues info service. (108)

3.1.5 Le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-a)

Le pharmacien, confronté à une situation qui lui évoque un usage problématique, peut solliciter le réseau des CEIP-a qui mettront leur expérience au service de la situation.

Citons l'exemple du lopéramide. Il s'agit d'un dérivé morphinique dont le caractère hydrosoluble limite son passage au niveau du SNC. Le pharmacien peut s'interroger sur son potentiel d'abus et de détournement malgré l'absence théorique d'effet psychoactif. Le CEIP-a consulté nous informe que des cas de détournement ont déjà eu lieu. Il s'agissait de patients utilisant le lopéramide à de fortes doses comme traitement de substitution aux opiacés. Un détournement d'usage est donc à envisager face à une demande importante de lopéramide.

Dans la pratique officinale le pharmacien peut également étayer ses connaissances en matière d'addictovigilance en consultant les bulletins régionaux émanant des différents CEIP-a. Ils sont disponibles sur le site addictovigilance.fr.

Il paraît important de promouvoir le recours aux notifications spontanées qui permettent aux CEIP-a de recueillir et d'exploiter des données d'addictovigilance. Sans cette implication des professionnels de santé, l'outil perd son intérêt, à l'image d'un dossier pharmaceutique que personne n'alimenterait. Cette démarche de notification spontanée aux CEIP-a constitue une obligation légale, prévue par le Code de la santé publique.

3.1.6 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

Le site de l'ANSM référence chaque année les résultats des enquêtes DRAMES, OSIAP, OPPIDUM, OPEMA, SINTES, ASOS. (109)

Un tableau résumant les principales spécialités détournées et les risques motivant leur surveillance y figure également. (110)

L'ANSM relaye des mises en garde sur l'utilisation problématique de certaines substances. Ces points d'information sont transmis aux pharmaciens d'office par fax et messagerie. Ils sont disponibles sur le site de l'ANSM et consultables par le grand public. (110) Un courrier **transmis** aux professionnels de santé rappelle ainsi l'existence d'une consommation problématique de dextrométhorphan chez les adolescents et préconise la vigilance face à des demandes suspectes. (111)

3.1.7 L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)

Sur la demande de la MILDECA, l'INSERM a publié en 2012 une expertise collective chargée de faire le point sur la consommation et la pharmacodépendance associées aux médicaments psychotropes. Elle est le fruit d'une collaboration de 11 experts dont les champs de compétence ont permis d'établir un constat de la situation en France. Le rapport résume avec simplicité la situation de la France face à la consommation de psychotropes. Il constitue à cet égard un outil de vulgarisation intéressant permettant au grand public de se faire une idée du phénomène. (112)

3.1.8 Revues spécialisées

Les revues Prescrire, Actualités Pharmaceutiques, le Quotidien du Pharmacien font également état des cas d'abus et de détournement dont certaines spécialités peuvent faire l'objet.

Ce type de support a ses limites. L'information est noyée au milieu d'autres sujets et il paraît difficilement envisageable de confirmer ou d'infirmer des doutes en feuilletant l'intégralité des revues. Le site Prescrire propose cependant aux abonnés un moteur de recherche qui référence les articles parus depuis la commercialisation de la revue.

3.2 Repérage par le pharmacien

Avant d'envisager des moyens de prévention, le pharmacien doit être en mesure de repérer les situations évoquant une dépendance, un abus ou un détournement de médicament. La première étape consiste en la connaissance des principaux produits susceptibles d'être détournés ou d'entraîner une pharmacodépendance. La délivrance de produits sensibles à fort potentiel d'abus doit attirer l'attention du pharmacien sur d'éventuels signes laissant supposer des troubles de l'usage de substance.

Ces manifestations peuvent s'exprimer au comptoir sous la forme de comportements de transgression auxquels le pharmacien est régulièrement confronté. Ces comportements doivent alerter le pharmacien et doivent permettre d'initier un dialogue lorsque cela est possible. Parmi les signes laissant supposer un usage inapproprié d'une substance on peut citer :(27)

3.2.1 La falsification et le vol d'ordonnances

Il peut s'agir d'ordonnances intégralement « fabriquées » par ordinateur ou d'ordonnances valables sur lesquelles des médicaments ont été rajoutés ou des posologies ont été modifiées. Des ordonnances vierges volées peuvent être le moyen de se fournir en y apposant les médicaments de son choix. Certains sites frauduleux proposent l'achat de blocs d'ordonnances.

L'existence d'ordonnances sécurisées, l'expérience du pharmacien et sa connaissance des posologies usuelles limitent cependant ce phénomène. En cas de doute il peut solliciter le prescripteur pour confirmer la validité de l'ordonnance.

3.2.2 Le nomadisme pharmaceutique

Cette pratique consiste à se fournir dans plusieurs pharmacies pour obtenir un ou plusieurs médicaments dans des quantités importantes.

Le dossier pharmaceutique représente un outil précieux dans la détection du nomadisme pharmaceutique qui justifie d'étendre son utilisation. La limite du dossier pharmaceutique vient de son caractère non systématique : les médicaments y apparaissent seulement sur accord du patient. Cet outil implique également une coopération entre les pharmaciens et une

sensibilisation à son utilisation. Une des mesures pour enrayer le phénomène de nomadisme médical et pharmaceutique a été l'obligation d'apposer sur l'ordonnance le nom de la pharmacie en charge de la délivrance pour les produits à risque. Les données issues de l'assurance maladie et certaines études sur le sujet témoignent de l'importance du phénomène. Une étude conduite auprès de patients initiant la buprénorphine avait mis en évidence une sollicitation de 4 pharmacies en moyenne par patient pour son obtention. (113)

3.2.3 Signes physiques.

Les pratiques d'injection de médicaments sont les plus simples à révéler. Elle peuvent s'exprimer par des œdèmes des extrémités, liés à l'obstruction du réseau lymphatique par certains excipients insolubles de la buprénorphine. Ce syndrome, connu sous le nom de « puffy hand syndrome » peut induire en erreur puisqu'il persiste parfois même si le patient n'injecte plus le produit. Des traces d'injection sur les avants bras sont évidemment évocateurs d'un usage problématique.

Les troubles de l'usage peuvent se traduire par des syndromes de sevrage. Ils dépendent de la substance consommée et il leur diversité fait qu'ils sont difficiles à caractériser. L'arrêt brutal des benzodiazépines est ainsi à l'origine d'un effet rebond incluant anxiété, insomnies voire crises d'épilepsie. Il est indispensable de mettre en place un arrêt très progressif. Le cadre de prescription des benzodiazépines tend à limiter l'usage prolongé de ces molécules puisqu'elles sont en théorie prescrites pour 12 semaines. Dans la pratique les prescriptions de benzodiazépines sont bien souvent renouvelées au delà de la limite des 3 mois prévue. (57)

3.2.4 Critères comportementaux

Au delà de ces témoins concrets, certains signes moins tangibles à l'appréciation du pharmacien peuvent évoquer des troubles de l'usage de substances. Les comportements agressifs, les menaces, les demandes récurrentes et insistantes, une frustration excessive sont autant de preuves d'abus et de dépendance. Le pharmacien y est quotidiennement confronté notamment lorsqu'il refuse une délivrance d'hypnotiques pour la bonne raison que le renouvellement en est interdit. Le courroux du patient se voyant ainsi privé du médicament doit évoquer un trouble de l'usage des substances et le pharmacien doit savoir l'attitude adopter dans ces situations. Il paraît également judicieux de considérer le contexte de la demande. Le patient peut solliciter le pharmacien dans des conditions où il lui est impossible de contacter le médecin en cas de doute, notamment lors de garde ou à des heures tardives.

3.3 Connaissance des structures spécialisées

3.3.1 Les Consultations Jeunes Consommateurs de substances psychoactives (CJC)

Ce réseau de consultation, rattaché aux CSAPA, a été mis en place en 2005. Il propose une aide gratuite et anonyme aux jeunes consommateurs ainsi qu'à leur famille. La liste des lieux d'accueil, classés par région, figure sur le site du MILDECA. (114)

L'existence de ces consultations a été promue par des spots publicitaires diffusés à la télévision et sur les réseaux sociaux.

3.3.2 Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues (CAARUD)

Ces centres s'adressent généralement aux consommateurs les plus précaires, non engagés dans une démarche de soins. Ils assurent une politique de réduction des risques liés à la consommation, encouragent le dépistage de maladies associées à l'usage de drogues sans exiger un arrêt de la consommation. Ils sont financés par l'assurance maladie et accueillent gratuitement les usagers (115). La liste des CAARUD est disponible sur le site de l'ARS. (116)

3.3.3 Les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)

Les CSAPA assurent la prise en charge des addictions, avec ou sans substance. Ils sont caractérisés par leur proximité, leur pluridisciplinarité (prise en charge médicale, sociale, psychologique et éducative) et par un accompagnement dans la durée. La prise en charge peut se faire dans des centres thérapeutiques résidentiels (CSAPA avec hébergement) ou en ambulatoire. La liste des CSAPA en aquitaine est disponible sur le site de l'ARS. (116)

3.3.4 Équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA)

Il s'agit d'une équipe pluridisciplinaire intervenant au niveau des différents services d'un établissement de santé pour sensibiliser les soignants aux problématiques liées aux conduites addictives. (117)

3.4 Appréhender les cas d'abus et de détournement

Comme dans tous les domaines, l'efficacité de la prévention des cas d'abus et de détournement passe par une coopération entre les différents acteurs impliqués. Les professionnels de santé, les laboratoires et les organismes de santé publique ont chacun un rôle à y jouer.

3.4.1 À l'échelle du laboratoire : la galénique comme facteur limitant le détournement et la pharmacodépendance.

En 2007, le directeur général de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes décide de la mise en place d'un groupe de travail intitulé « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments »

Le groupe agit en concertation avec l'industrie pharmaceutique pour proposer des solutions visant à limiter l'incidence du détournement de médicaments. (118)

La prise de conscience de l'importance de la galénique dans le détournement est antérieure à la création de ce groupe. Des mesures avaient déjà été adoptées parmi lesquelles l'ajout d'un colorant bleu au flunitrazépam, la mise en place d'un bouchon de sécurité pour la méthadone sirop. En 2004, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes rendait un avis défavorable sur la commercialisation d'une forme effervescente du zolpidem. (119)

Le groupe de travail envisage 3 situations pour lesquelles la galénique peut limiter le détournement :

- les intoxications accidentelles, favorisées par une formulation attractive pour les enfants : sirop, dispositifs trans-muqueux.
- Les détournements de voie d'administration, dont certains travaux ont déjà eu un retentissement dans la limitation du mésusage. La Suboxone® est un mélange de buprénorphine et de naloxone, s'opposant aux effets du principe actif en cas d'injection intra-veineuse. L'ajout d'un gélifiant à la forme gélule de méthadone rend impossible l'injection intra veineuse. Aux États-Unis où la pseudoéphédrine est utilisée comme précurseur à la synthèse de méthamphétamine, une nouvelle formulation a été développée pour empêcher l'extraction de pseudoéphédrine à partir des comprimés.

(120)

- Les médicaments utilisés à des fins criminelles, type soumission chimique.

Les recommandations concernant l'utilisation dans un contexte de soumission chimique sont basées sur la détection par la victime, grâce à une formulation permettant l'identification visuelle (colorant, surnageant) ou gustative et la complexité de manipulation par l'agresseur dans les conditions agression : molécule insoluble dans l'alcool.

La difficulté consiste à conserver les propriétés du médicament, sans compromettre son utilisation dans le cadre thérapeutique prévu.

Un travail sur la galénique peut permettre de réduire les risques de pharmacodépendance. Il est en effet établi que la vitesse d'apparition, la courte durée d'action et les prises répétées sont associées à des effets renforçants qui potentialisent le risque de dépendance. En se basant sur ces considérations pharmacocinétiques, il paraît justifié de promouvoir l'utilisation de formes à libération prolongée quand elles existent. (112)

3.4.2 Attitude du pharmacien face à la pharmacodépendance et au détournement

Le pharmacien d'officine occupe une place de choix dans la prévention de la pharmacodépendance et du détournement. Sa proximité avec les clients, la relation privilégiée qu'il peut entretenir et la connaissance du contexte socio-économique des patients sont autant de facteurs qui légitiment son rôle dans la prévention et la lutte contre la pharmacodépendance et le détournement. Son attitude face aux cas d'abus et de détournement dépendra de ses connaissances en la matière.

Il est évident que les pharmaciens ont conscience du problème puisqu'ils y sont régulièrement confrontés. Une étude dont l'objectif était d'évaluer les compétences du pharmacien d'officine en matière de pharmacodépendance témoigne cependant de l'ignorance du détournement et de l'abus de certaines classes de médicaments. Ainsi les cas impliquant l'Artane® (triexyphénidyle), les antihistaminiques, le Lyrica® (prégabaline) ou le Neurontin® (gabapentine), loins d'être sporadiques, sont méconnus des pharmaciens d'officine. (85)

Le développement professionnel continu, rendu obligatoire peut être l'occasion de sensibiliser le pharmacien d'officine au problème de la dépendance et du détournement de médicaments

psychotropes.

L'attitude pharmacien face à des cas d'abus peut ainsi se résumer en des notions simples développées par la suite : le repérage, la notification, l'orientation, l'implication dans un réseau spécialisé.

3.4.2.1 Repérer

La délivrance de produits dont le potentiel d'abus est avéré doit attirer l'attention du pharmacien sur l'existence de signes évoquant un trouble de l'usage. Nous avons vu qu'il pouvait s'exprimer via l'ordonnance (vol, modification), des signes physiques, des comportements transgressifs et par le nomadisme pharmaceutique.

Le recours au dossier pharmaceutique permet de limiter le nomadisme pharmaceutique, témoin d'un usage problématique. Il est un support plus intéressant que l'historique propre à chaque pharmacie car il recoupe les informations de toutes les officines, sous réserve que le pharmacien y soit sensibilisé. On peut lui reprocher son caractère non systématique : il y figure seulement les données que le patient autorise. On imagine facilement que le patient se livrant à de telles activités refusera le stockage des informations le concernant. Il nécessite une coopération entre les différents pharmaciens d'officine.

L'étude menée sur les pharmaciens d'officine montrait qu'un des critères témoin de pharmacodépendance et de détournement était l'appartenance à un profil type. (85)

Il est évident que ce paramètre rentre en compte, puisque les données dégagent pour certains produits des représentations homogènes de sujets abuseurs. Le dextrométorphane est ainsi principalement détourné par les adolescents, la surconsommation de Stablon® (tianeptine) est un phénomène à prédominance féminine. Les différentes études OSIAP montrent cependant que des patients parfaitement insérés et sans antécédents de toxicomanies sont aussi impliqués dans la falsification d'ordonnance.

Le pharmacien doit donc rester vigilant lors de la délivrance de produits sensibles, même si le patient ne semble pas à risque et ne répond pas aux représentations caricaturale du toxicomane.

3.4.2.2 Notifier

Le système d'addictovigilance place le pharmacien au cœur de son organisation : il en fait à la fois la source (notifications) et le bénéficiaire (bulletins d'addictovigilance, contact des CEIP-a) de l'information.

La notification spontanée constitue une obligation légale pour le pharmacien d'officine. (28)

La déclaration d'addictovigilance est disponible sur le site de l'association française des centres d'addictovigilance. Une fois complétée, elle est à adresser par courrier ou par mail au CEIP-a correspondant dont l'adresse figure automatiquement sur la fiche de déclaration. (121)

3.4.2.3 Prévenir, informer

Le relais des campagnes de prévention à l'officine peut permettre de sensibiliser les usagers problématiques de médicaments psychotropes. On peut envisager une mise à disposition de flyers sur le comptoir ou un affichage dans l'espace de vente des campagnes de prévention. L'avantage de ce genre de communication est que l'on s'adresse aux patients indirectement. Le dialogue au comptoir auprès de patient non demandeurs pouvant être vécu comme un interrogatoire. Le pharmacien d'officine peut s'appuyer sur le CESPARM pour lui fournir gratuitement des outils d'information et d'éducation au public. Il s'agit d'une commission permanente de l'ordre des pharmaciens.

L'instauration et le renouvellement de médicaments ayant un potentiel d'abus avéré doit être l'occasion de rappeler les risques de dépendance auxquels les patients sont soumis et les moyens de les limiter. On insistera sur le respect des posologies et la durée du traitement. Des conseils hygiéno-diététiques simples peuvent dans certains cas limiter le recours ou se substituer à des molécules addictogènes. Une ordonnance ou figurent des hypnotiques sera ainsi l'occasion de rappeler les mesures d'hygiène associées où d'envisager le recours à des médecines alternatives : phytothérapie, homéopathie ou aromathérapie pour ne citer qu'elles.

3.4.2.4 Orienter

Lorsque la situation l'impose le pharmacien doit savoir orienter le patient demandeur vers des structures adaptées à la prise en charge des pharmacodépendances :

- les CSAPA
- CAARUD
- consultations jeunes consommateurs.

Le site de l'ARS de la région Aquitaine référence l'intégralité des structures de soins référentes en addictologie. Les numéros de téléphone et les adresses y sont consultables par tout le grand public. (116)

3.4.2.5 L'implication dans un réseau

Dans sa pratique quotidienne, le pharmacien est amené à travailler en coopération avec différents acteurs et structures : infirmiers, médecin, hôpitaux, écoles. L'Académie de Pharmacie, consciente du bénéfice pour le patient souligne l'importance des relations interprofessionnelles dans son rapport sur les bonnes pratiques de dispensation du pharmacien d'officine. (122)

L'implication du pharmacien dans un réseau est à envisager en fonction de la demande et du type de clientèle. Elle peut prendre la forme de collaborations formalisées (concertations pluridisciplinaires, protocoles de soins), d'expérimentations (réseau de santé), ou de collaborations informelles.

3.4.2.5.1 Les sociétés inter professionnelles de soins ambulatoire (SISA)

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST) souligne la nécessité pour les professionnels de santé de travailler en coopération. Elle prévoit la mise en place d'une collaboration interprofessionnelle au sein d'une structure appelée Société Interprofessionnelle de Soins Ambulatoires (SISA) au sein de laquelle le pharmacien d'officine a toute sa place. Ce type de structures permet de faire bénéficier les patients de réunions pluridisciplinaire autour de projets de soins. Les troubles de l'usage de substance par leurs aspects médicaux, sociaux, psychologiques sont légitimes à apparaître dans ces projets. (123)

3.4.2.5.2 Le réseau des pharmaciens sentinelles :

Il s'agit d'un réseau animé par les CEIP-a impliquant des pharmaciens d'officines qui se sont portés volontaires pour participer à différentes enquêtes d'addictovigilance. Ce réseau PSSP participe entre autre à l'enquête nationale OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus et de Pharmacodépendance). (124)

3.4.2.5.3 Faire partie d'un réseau : exemple d'addictlim

Addictlim est le réseau régional ville hôpital du Limousin. Il regroupe des acteurs impliqués dans la prise en charge des addictions et propose au pharmacien d'officine des supports d'information (flyers, campagnes de prévention) et des formations pluridisciplinaires sur les problématiques des addictions. Un pharmacien coordonnateur rattaché au réseau constitue un interlocuteur de choix pour les pharmaciens désireux de participer à un tel réseau. (125)

3.4.2.5.4 Les interactions entre pharmaciens et médecins généralistes

Ce titre peut être considéré comme un truisme: les deux professions sont en effet intimement liées et on imagine mal l'une sans l'autre. Leur caractère indissociable est cristallisé dans Madame Bovary ou Flaubert s'amuse de la relation qu'Homais entretient avec Charles, le médecin généraliste.

3.4.3 À l'échelle du médecin

Il ne s'agit pas là de révolutionner la prescription de psychotropes ni d'apprendre au médecin à faire son travail. Le rappel de certaines recommandations simples m'ont cependant paru pertinentes.

Il est établi que certaines molécules sont plus enclines que d'autres à entraîner des abus et des dépendances, y compris au sein d'une même famille. Les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques expliquent ce potentiel d'abus propre. Parmi les benzodiazépines, la molécule la plus à risque d'entraîner des comportements déviants était le Rohypnol® (flunitrazépam), dont les conditions de prescription avaient été durcies pour enrayer ce phénomène. Ce constat nous amène au postulat suivant : lorsque la prescription de psychotrope se justifie, il paraît opportun d'opter pour celui qui présente le moins de risque d'abus.

Nous avons pu montrer l'intérêt de la galénique dans la réduction des cas d'abus et de détournements. Concernant les analgésiques opioïdes, il paraît justifié de recourir aux formes à libération prolongées dont les effets renforçants sont plus limités. Concernant les TSO, l'utilisation de méthadone et de Suboxone® réduit le risque d'injection de buprénorphine haut dosage.

La notification, le repérage, l'éducation et l'implication dans des réseaux sont des notions qui ont été développées pour le pharmacien d'officine mais qui s'appliquent aussi au médecin.

Conclusion

Au vu de ce qui précède, il faudrait être naïf ou d'une particulière mauvaise foi pour dénier aux phénomènes d'abus et de détournements de médicaments le caractère de problème majeur de santé publique. Aux USA, les surdoses d'opiacés sur prescription font actuellement plus de morts que les overdoses d'héroïne et de cocaïne réunies. La situation française, sans être aussi dramatique, n'en est pas moins préoccupante.

Comme souvent, les arts populaires, cinéma et chanson, se sont rapidement fait l'écho de ces pratiques, ainsi qu'en témoignent, entre mille autres exemples, *Bird* de Clint Eastwood, où un trompettiste héroïnomane du groupe de Charlie Parker cherche à obtenir d'un médecin complaisant une ordonnance de Dilaudid®(hydromorphone) censée soigner des calculs rénaux. Plus proche de nous, *La Bombe humaine* de Téléphone mentionne explicitement le sujet: «Mon père ne dort plus sans prendre ses calmants/ma mère ne travaille plus sans ses excitants/quelqu'un leur vend de quoi tenir le coup».

Le travail réalisé envisage les moyens dont le pharmacien dispose pour limiter l'abus et le détournement de médicaments psychoactifs et ainsi défendre son rôle d'acteur de santé publique. Nous avons pu montrer l'importance de la notification spontanée. La courte mais suffisante expérience professionnelle que j'ai acquise au sein de diverses officines témoigne en la défaveur des pharmaciens, pas assez sensibilisés à la notification. La plaquette d'information rappelle son caractère obligatoire et décrit la procédure à suivre pour déclarer les cas aux CEIP-a. Les signes évocateurs de dépendance et la forme qu'ils peuvent revêtir au comptoir ont été décrits. Ils doivent alerter le pharmacien et permettre d'initier un dialogue.

Les nouvelles missions du pharmacien d'officine prévues par la loi HPST renforcent le rôle du

pharmacien dans l'éducation thérapeutique. La prévention et l'information sont clairement reconnues et constituent une compétence et un devoir du pharmacien d'officine. Dans le domaine qui nous intéresse ici, le pharmacien a toute légitimité à s'inscrire dans une politique de prévention de trouble de l'usage de substances, dès lors qu'il a les outils pour l'appréhender . C'est dans ce but que la plaquette d'information a été réalisée.

Enfin le pharmacien, confronté à une situation qui dépasse son champ de compétence doit pouvoir orienter le patient vers des structures spécialisées proposant une prise en charge globale.

Bibliographie

1. American Psychiatric Association. DSM [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.psychiatry.org/practice/dsm>
2. Inserm. Critères d'abus et dépendance à une substance selon le DSM-IV [Internet]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=21>
3. Dematteis M. Pharmacodépendance : Médicaments [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.uvp5.univparis5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/dematteis_maurice/dematteis_maurice_p06/dematteis_maurice_p06.pdf
4. Le Monde. Psychiatrie : DSM-5, le manuel qui rend fou [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/05/13/dsm-5-le-manuel-qui-rend-fou_3176452_1650684.html
5. Addictovigilance Auvergne. DSM-5 : Fin des abuseurs et dépendants, bienvenue aux troubles légers, modérés ou sévères [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/dsm-5-v-addiction/>
6. Cherpitel CJ, Borges G, Yu Ye. Performance of a Craving Criterion in DSM Alcohol Use Disorders [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930058/#fn1>
7. Rodríguez-Testal JF, Cristina Senín-Calderón, Perona-Garcelán S. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. *Int J Clin Health Psychol.* sept 2014;14(3):221-31.
8. OFDT. Marchés, substances, usagers : les tendances récentes (2011-2012) [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxact7.pdf>
9. Schaerer R. Euthanasie : la situation française. *Gérontologie Société.* 2004;108(1):177.
10. ANSM. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est accordée pour le baclofène - Point d'information [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>

11. ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/%28offset%29/0>
12. Tassin JP. Le circuit de la récompense [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.universcience.tv/video-le-circuit-de-la-recompense-4591.html>
13. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Comprendre l'addiction [Internet]. Disponible sur: <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre-laddiction/presentation/action-sur-le-cerveau/>
14. Inserm. Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=30>
15. Inserm. Pharmacodépendance : facteurs génétiques et épigénétiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=31>
16. Bierut LJ. Genetic Vulnerability and Susceptibility to Substance Dependence. *Neuron*. févr 2011;69(4):618-27.
17. Wong CC., Schumann G. Genetics of addictions: strategies for addressing heterogeneity and polygenicity of substance use disorders. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 12 oct 2008;363(1507):3213-22.
18. Crews FT, Boettiger CA. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. sept 2009;93(3):237-47.
19. Reynaud M. Facteurs de risque et de vulnérabilité [Internet]. Disponible sur: <http://www.afpssu.com/wp-content/uploads/2014/04/dossier-conduites-a-risque.pdf>
20. Zemishlany Z, Aizenberg D, Weiner Z, Weizman A. Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. sept 1996;11(3):199-202.
21. Organisation Mondiale de la Sante. Comité oms d'experts de la pharmacodépendance: vingt et unième rapport. Geneve: Organisation Mondiale de la Sante; 1978.
22. Colson J, Helm S. Office-Based Opioid Dependence Treatment [Internet]. Disponible sur: <http://painphysicianjournal.com/2012/july/2012;15;ES231-ES236.pdf>

23. Cone EJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cocaine. *J Anal Toxicol.* 1 oct 1995;19(6):459-78.
24. centre pharmacodépendance Grenoble. Benzodiazépines [Internet]. Disponible sur: <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/orithye/monograp/Benzodia.htm>
25. Reynaud M. Addictions et psychiatrie [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://assisesaddictologie.eclat-graa.org/wp-content/uploads/2014/01/addictions-et-psychiatrie.pdf>
26. Marinelli M, Piazza PV. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci.* août 2002;16(3):387-94.
27. Dematteis M. Les addictions: Concept, facteurs de risque, vulnérabilité et neurobiologie [Internet]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/home/addictologie/docs/20101215102322/Addictions_Neurobiologie_M.DEMATTEIS.pdf
28. ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance) [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/%28offset%29/0>
29. ANSM. Le réseau des CEIP [Internet]. 2004. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d2fb7434cb277c878ba21b67f08bb32.pdf
30. Cooper RJ. Over-the-counter medicine abuse – a review of the literature. *J Subst Use.* avr 2013;18(2):82-107.
31. Boyer E, Burns J. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil.* nov 2013;75.
32. Légaré N. Drogues, santé et société, Les médicaments en vente libre comme substances d'abus : revue d'un phénomène méconnu [Internet]. 2008. Disponible sur: http://drogues.whc.ca/wp-content/uploads/2012/10/vol7_no1_4.pdf
33. Le quotidien du pharmacien. Libreaccès : les dextrométhorphanes exclus de la liste [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/breve/2013/01/08/libre-acces-les->

dextromethorphan-exclus-de-la-liste_151801

34. ANSM. Usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan, en particulier chez les adolescents et jeunes adultes [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.federationaddiction.fr/wp-content/uploads/2014/09/MEG_ansm_sept14.pdf
35. Armand C, Thirion X, Saillard C, Lapeyre-Mestre M, Lambert H. 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002. *Thérapie*. sept 2004;59(5):547-53.
36. OFDT. Drogues et usage de drogues en France [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxacq1.pdf>
37. Fabre Marie. Détournement de médicaments, à propos de la codéine et du Néo Codion [Internet]. [Nancy]: Henri Poincaré; 2012. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_FABRE_MARIE.pdf
38. centre pharmacodépendance Grenoble. Codéine [Internet]. Disponible sur: <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/orithye/Monograp/Codeine.htm>
39. Bents RT, Tokish JM, Goldberg L. Ephedrine, pseudoephedrine, and amphetamine prevalence in college hockey players: most report performance-enhancing use. *Phys Sportsmed*. sept 2004;32(9):30-4.
40. Le Monde. Drogue : les nouvelles routes de la méthamphétamine [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/03/30/drogue-les-nouvelles-routes-de-la-meth_1676709_1651302.html
41. UNODC. Saisies record de méthamphétamines en Asie du Sud-est en 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.unodc.org/unodc/fr/frontpage/2013/November/record-high-methamphetamine-seizures-in-southeast-asia-in-2012.html>
42. Chester N, Reilly T, Mottram DR. Physiological, subjective and performance effects of pseudoephedrine and phenylpropanolamine during endurance running exercise. *Int J Sports Med*. janv 2003;24(1):3-8.
43. Gradidge PJ-L, Constantinou D, Heard S-M, King C, Morris-Eyton H. Effect of a therapeutic dose of pseudoephedrine on swimmers' performance. *South Afr J Sports Med*. 18 juin 2013;25(2):43.

44. Gill ND, Shield A, Blazeovich AJ, Zhou S, Weatherby RP. Muscular and cardiorespiratory effects of pseudoephedrine in human athletes. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2000;50(3):205-13.
45. Pageot C. La lettre d'addictovigilance [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacodependance/Lettres_pdf/010_LettreAddicto_2014-07.pdf
46. CEIP Nantes et Caen. Nord Ouest dépendance [Internet]. 2003. Disponible sur: http://www.centres-pharmacodependance.net/caen/bulletin_13.pdf
47. Senay EC. Clinical experience with T's and B's. *Drug Alcohol Depend.* févr 1985;14(3-4):305-12.
48. Daveluy A. Antihistaminiques H1: attention au détournement ! [Internet]. 2006. Disponible sur: http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacovigilance/INFOS_pdf/84_2006-01.pdf
49. Halpert A. Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2002;26(1):61-7.
50. Preston K, Wolf B, Guarino J. Subjective and behavioral effects of diphenhydramine, lorazepam and methocarbamol: evaluation of abuse liability [Internet]. 1992. Disponible sur: <http://jpet.aspetjournals.org/content/262/2/707.short>
51. Dringenberg H, Souza-Silva MA. Increased levels of extracellular dopamine in neostriatum and nucleus accumbens after histamine H1 receptor blockade [Internet]. 1998. Disponible sur: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FPL00005274>
52. Prescrire. Méphénésine : abus et dépendances [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/284F6B8ABFEDF1B0368D8DCD893CDAA2/Download.aspx>
53. Thériaque. Stablon 12,5MG CPR [Internet]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=333>
54. Prescrire. Risque de toxicomanie à l'amineptine [Internet]. 1994. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/A3148B7D409BDF3671BEF758FFB0F607/Download.aspx>
55. Prescrire. Tianeptine assimilée stupéfiant : retrait du marché encore reporté ! [Internet].

- Disponible sur:
<http://www.prescrire.org/Fr/23C3C4A8BC12DA6513DFEBDA5F6D1C3E/Download.aspx>
56. ANSM. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes [Internet]. 2011. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2525f278e4e34c4ee1f3f153dae2a524.pdf
57. ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
58. Ordre national des pharmaciens. Médicaments à dispensation particulière (Meddispar) [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
59. Fatséas M. Les Benzodiazépines [Internet]. Disponible sur: http://apprentoile.u-bordeaux.fr/Ressources/Medecine/DU_DIU/Addicto/DUDIU/BZD.pdf
60. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* sept 2012;125(1-2):8-18.
61. Griffiths RR, Wolf B. Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers. *J Clin Psychopharmacol.* août 1990;10(4):237-43.
62. ANSM. RESULTATS DE L'ENQUETE OPPIDUM 22 - Octobre 2010 [Internet]. 2010. Disponible sur: RESULTATS DE L'ENQUETE 22 - Octobre 2010
63. ANSM. Bulletin N°2 – Octobre 2013 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/2-resultats-oppidum-osiap-2012/>
64. ANSM. Enquête Nationale sur la Soumission Chimique [Internet]. 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/531d6b066b8fc67a47a19e6fee3b093.pdf
65. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques.* Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2015.

66. ANSM. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DU ZOLPIDEM (DONNEES 2003/2010). [Internet]. 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e097bf6e.pdf
67. ANSM. Enquête officielle d'addictovigilance du Stilnox [Internet]. 2013. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13dfc7f279c27660935122dfc15876a3.pdf
68. ANSM. OSIAP: résultats de l'enquête 2012 [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf
69. Gericke CA, Ludolph AC. Chronic abuse of zolpidem. JAMA. 14 déc 1994;272(22):1721-2.
70. Nappo SA, de Oliveira LG, Sanchez Z van der M, Carlini E de A. Trihexyphenidyl (Artane): a Brazilian study of its abuse. Subst Use Misuse. 2005;40(4):473-82.
71. Commission nationales des stupéfiants et des psychotropes. Evaluation du potentiel d'abus de dépendance de l'Artane. [Internet]. 2012. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/329a70741f497b7a6ea5a8062c8292b9.pdf
72. Sussman S, Pentz MA, Miller T. Misuse of « study drugs: » prevalence, consequences, and implications for policy [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://www.substanceabusepolicy.com/content/1/1/15>
73. Meddispar. Ritaline 10mg CPR B/30 [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments/RITALINE-10-B-30/%28type%29/name/%28value%29/ritaline/%28cip%29/3400933929404#nav-buttons>
74. Prescrire. Méthylphénidate (Ritaline°, Concerta° ou autre) : abus et dépendance [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/47891/0/NewsDetails.aspx>
75. Commission nationales des stupéfiants et des psychotropes. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance des spécialités à base de métyhlphénidate [Internet]. 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e

097bf6e.pdf

76. Kollins SH. Abuse potential of stimulant drugs used to treat ADHD [Internet]. 2011. Disponible sur: http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=4H1Wk7aKEsQC&oi=fnd&pg=PA230&dq=methylphenidate+abuse&ots=BsMKnzFK0K&sig=HpZ95oOr1KbqkU_zFpoY09yljkI#v=onepage&q=methylphenidate%20abuse&f=false
77. OFDT. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2008 [Internet]. 2008. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/mars08.pdf>
78. Montastruc JL. Modafinil: restriction de l'indication et nouvelles recommandations [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.bip31.fr/alertespharmacovigilance.php>
79. Eysseric H, Vincent F. Usage élargi du modafinil: quel risque addictif? [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://www.ata-journal.org/articles/ata/abs/2006/01/ata2006106/ata2006106.html>
80. Ross WF. The advanced clinical nurse (ACN) and the health team. *Cent Afr J Med*. nov 1975;21(11):243-5.
81. Volkow ND, Frieden TR. Medication-Assisted Therapies — Tackling the Opioid-Overdose Epidemic. *N Engl J Med* [Internet]. 2014; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1402780>
82. Cadet Tairou A, Grandilhon M. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf>
83. Thériaque. Skenan LP 10mg gélule [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
84. Direction générale de la santé. Note d'information [Internet]. 1996. Disponible sur: http://www.psychoactif.org/psychowiki/images/c/c8/Girard_1996.pdf
85. Manceron MM. Le détournement d'usage des médicaments à la recherche d'un effet psychique positif: implication, effets recherchés et implication du pharmacien d'officine. [Internet]. [Nantes]: Université de Nantes; 2007. Disponible sur: <https://webmel.u->

86. ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance [Internet]. 2013. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf
87. McLean S, Bruno R, Brandon S, de Graaff B. Effect of filtration on morphine and particle content of injections prepared from slow-release oral morphine tablets. *Harm Reduct J.* 2009;6(1):37.
88. Commission nationales des stupéfiants et des psychotropes. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de fentanyl [Internet]. 2008. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f17a0c3b810c0d4410b95981a3831f61.pdf
89. OMS. WHO Expert Committee on Drug Dependence [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4896e/3.6.html>
90. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend.* janv 1991;27(1):7-17.
91. Prescrire. Toxicomanie au tramadol [Internet]. 2004. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/0A717A05A269C73FA8648FE11460FF72/Download.aspx>
92. Yates WR, Nguyen MH, Warnock JK. Tramadol Dependence With No History of Substance Abuse. *Am J Psychiatry.* juin 2001;158(6):964-964.
93. Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2010;211(4):457-66.
94. Prescrire. Buprénorphine en traitement de substitution : Subutex^o comprimés [Internet]. 1996. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/CE2BD496A3274CA908413F5CB6E86C54/Download.aspx>
95. Inserm. Consommation et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés [Internet]. Disponible sur:

<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=17>

96. Escots S, Fahet G. Usages non substitutifs de la Buprénorphine haut dosage. [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxsek6.pdf>
97. A. Yokell M, D. Zaller N, C. Green T, D. Rich J. Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone Diversion, Misuse, and Illicit Use: An International Review. *Curr Drug Abuse Rev.* 1 mars 2011;4(1):28-41.
98. Prescrire. Buprénorphine + naloxone -Suboxone^o. Dépendance aux opiacés : pas de preuve d'un moindre risque d'auto-injections. 2007.
99. Nicolas Authier. 79 intoxications pédiatriques par méthadone entre 2008 et 2013 [Internet]. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/intoxication-pediatrique-methadone>
100. Meddispar. METHADONE AP-HP 60mg/15ml SIROP B/1 [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-60-B-1/%28type%29/name/%28value%29/methadone/%28cip%29/3400934004216#nav-buttons>
101. Aymard I, De Haro L. Méthadone AP-HP gélule et sirop : Rapport après une année de commercialisation de la forme gélule [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.centres-antipoison.net/cctv/rapport_cctv_methadone_a_1_an.pdf
102. Prescrire. Abus et dépendances : gabapentine et prégabaline à surveiller [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/47738/0/NewsDetails.aspx>
103. Novella A. ACUPAN[®] (néfopam) et risque de pharmacodépendance [Internet]. 2004. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592136>
104. commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance de l'Acupan. [Internet]. 2012. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf
105. Villier C, Mallaret MP. Nefopam abuse. *Ann Pharmacother.* oct 2002;36(10):1564-6.
106. OFDT. Publications de l'OFDT [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/publications/>

107. MILDECA [Internet]. Disponible sur: <http://www.drogues.gouv.fr/>
108. Drogues info service [Internet]. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/>
109. ANSM. Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes [Internet]. 2013. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/3)
110. ANSM. Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0)
111. ANSM. Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphanes chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphanes-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
112. Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances [Internet]. 2012. Disponible sur: [file:///C:/Users/Adrien/Downloads/DP+EC+medicaments+psychotropes+def%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Adrien/Downloads/DP+EC+medicaments+psychotropes+def%20(1).pdf)
113. M B, M L-M, V G. Comparaison de la consommation de benzodiazépines selon le type d'usage de la buprénorphine dans une cohorte de nouveaux usagers. *Prat Organ Soins*. 2010;41(3):205.
114. MILDECA. Jeunes consommateurs [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/lieux-daccueil/consultations-jeunes-consommateurs/index2.html>
115. Cadet Tairou A, Saïd S. Profils et pratiques des usagers des CAARUD en 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettretendances/profils-et-pratiques-des-usagers-des-caarud-en-2012-tendances-98-janvier-2015/>
116. ARS. Les contacts CSAPA en Aquitaine [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.ars.aquitaine.sante.fr/fileadmin/AQUITAINE/telecharger/06_acteurs_sante/02_actions_PPS/12_CSAPA/liste_contacts_CSAPA_Aquitaine.pdf

117. ARS. Filière addictologie [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.ars.aquitaine.sante.fr/fileadmin/AQUITAINE/telecharger/06_acteurs_sante/02_actions_PPS/12_CSAPA/plaquette_CSAPA_V2.pdf
118. ANSM. Présentation du bilan du groupe de travail « recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » et perspectives [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/329a70741f497b7a6ea5a8062c8292b9.pdf
119. Richard N. Du médicaments aux drogues... Les risques liés aux stupéfiants et psychotropes [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/caba10c6dbfcc3bf577458bb0f763faf.pdf
120. Acura pharmaceuticals. Acura Pharmaceuticals Announces Distribution of Nexafed(R) by Rite Aid Pharmacies [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://investors.acurapharm.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=804199>.
121. Association française des centres d'addictovigilance. Notifier un abus ou une dépendance [Internet]. Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/notes-en-ligne>
122. Académie nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de pharmacie «Bonnes pratiques de dispensation du médicament par le pharmacien d'officine» [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Bonnes_pratiques_de_dispensation__adoptE__par_le_Conseil_du_27_11_2013_VF.pdf
123. Ordre national des pharmaciens. Coopération des professionnels de santé. Le patient au centre de la chaîne de soins [Internet]. 2011. Disponible sur: [file:///C:/Users/Adrien/Downloads/J7_Dossier-CooperationProfessionnelsSantePatientCentreChaineSoins%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Adrien/Downloads/J7_Dossier-CooperationProfessionnelsSantePatientCentreChaineSoins%20(1).pdf)
124. Baumevielle M, Miremont G, Haramburu F, Maurain C, Bégaud B. [The French system of evaluation of dependence: establishment in a legal system]. *Thérapie*. févr 2001;56(1):15-22.
125. RESPADD. Guide et outils de l'addictologie en pharmacie d'officine [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.google.fr/url?>

sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CDMQFjAB&url=htt
p%3A%2F%2Fwww.federationaddiction.fr%2Fwp-content%2Fuploads
%2F2014%2F11%2FGuide-
addictologie.pdf&ei=MZr9VJXMLsHtUuaAgugM&usg=AFQjCNHUNc_dAI0Vr-
SPhe3l2hLRbs6IYw&bvm=bv.87611401,d.d24

