



HAL
open science

Anxiolytiques et hypnotiques : modifications des règles de prescription, usage détourné des médicaments, enquêtes réalisées auprès de 554 pharmacies

Delphine Hopfinger

► **To cite this version:**

Delphine Hopfinger. Anxiolytiques et hypnotiques : modifications des règles de prescription, usage détourné des médicaments, enquêtes réalisées auprès de 554 pharmacies. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-03052387

HAL Id: dumas-03052387

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03052387>

Submitted on 10 Dec 2020

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

M. elhem Jari

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1993

N° D'ORDRE: 7027

ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES
Modifications des règles de prescription
USAGE DETOURNE DES MEDICAMENTS
Enquêtes réalisées auprès de 554 pharmacies

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Mlle Delphine HOPFINGER

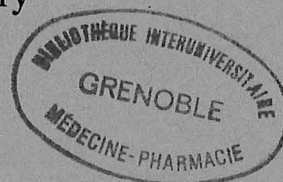
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 17 juin 1993

devant M. le Professeur J. CALOP , Président du jury

et

Monsieur M. MALLARET , Docteur en médecine
Monsieur C. KOCHOEDO , Pharmacien d'officine



115 012813 1

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1993

N° D'ORDRE:

ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES
Modifications des règles de prescription
USAGE DETOURNE DES MEDICAMENTS
Enquêtes réalisées auprès de 554 pharmacies

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Mlle Delphine HOPFINGER

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 17 juin 1993

devant M. le Professeur J. CALOP , Président du jury

et

Monsieur M. MALLARET , Docteur en médecine
Monsieur C. KOCHOEDO , Pharmacien d'officine



A Monsieur le Professeur J. CALOP,

qui m'a initiée à la pharmacie clinique et qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur M. MALLARET, Docteur en Médecine,

qui, durant tout le temps consacré à ce travail, m'a accueillie avec bienveillance et a su me guider à l'aide d'informations et de conseils judicieux. Soyez-en ici très vivement remercié.

A Monsieur C. KOCHOEDO, Pharmacien,

pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Je le remercie d'avoir accepté de faire partie du jury.

A tous les pharmaciens d'officine de l'Isère et du Centre d'Assurance Qualité de l'Acte pharmaceutique,

pour l'intérêt et la conscience professionnelle qu'ils ont manifesté lors de cette enquête.
Qu'ils trouvent tous ici l'expression de ma reconnaissance.

A toute l'équipe de pharmacovigilance, et plus particulièrement aux secrétaires,

qui m'ont aidée avec beaucoup de gentillesse dans la réalisation pratique de l'enquête et la collecte des réponses. L'aide apportée ici ne saurait être oubliée.

A mes parents, ma famille et à tous ceux qui me sont chers,

Tous ont contribué, de manière différente mais précieuse, à la réalisation de ce travail, qui leur est dédié.

PLAN

	Page
I. INTRODUCTION.....	9
II. RAPPELS DE LA BIBLIOGRAPHIE.....	11
II.1 Anxiolytiques et hypnotiques.....	11
II.1.1 Les benzodiazépines.....	12
II.1.1.1 Estimation de la consommation.....	12
II.1.1.2 Estimation de la durée de consommation.....	14
II.1.1.3 Risques liés à la prise de benzodiazépines.....	16
II.1.1.4 Nouvelles règles de prescription.....	22
II.1.1.4.1 Règles de prescription.....	22
II.1.1.4.2 Nouvelles durées de prescription.....	23
II.1.1.5 Comparaison à d'autres mesures de limitation de prescription dans d'autres pays.....	25
II.1.2 Alternatives au traitement par benzodiazépines.....	28
II.1.2.1 Autres anxiolytiques.....	29
II.1.2.2 Autres hypnotiques.....	30
II.1.2.3 Autres traitements et techniques.....	31
II.2 L'usage détourné des médicaments.....	32
II.2.1 Définitions.....	34
II.2.2 Classification des drogues.....	34
II.2.3 Données épidémiologiques.....	35
II.2.3.1 Place des psychotropes dans la consommation des toxiques.....	35
II.2.3.2 Portrait théorique d'un toxicomane.....	36

II.2.4 Les médicaments détournés.....	37
II.2.4.1 Effets recherchés et utilisation.....	37
II.2.4.2 Les psychotropes utilisés.....	39
II.2.4.2.1 Les analgésiques.....	39
II.2.4.2.2 Les antitussifs et analgésiques codéinés.....	40
II.2.4.2.3 Les anxiolytiques et hypnotiques.....	41
II.2.4.2.4 Psychostimulants et anorexigènes.....	42
II.2.4.2.5 Les antidépresseurs et neuroleptiques.....	43
II.2.4.2.6 Les antiparkinsoniens.....	43
II.2.4.2.7 Les laxatifs.....	44
II.2.4.2.8 Les substances béta-actives.....	44
II.2.4.2.9 Les médicaments de la sphère O.R.L.....	44
II.2.4.2.10 Les anabolisants.....	45
II.2.5 Les ordonnances trafiquées.....	45
III MATERIEL ET METHODE.....	47
III.1 Population.....	47
III.2 Méthode.....	47
III.3 Les questionnaires.....	48
III.3.1 Forme des questionnaires.....	49
III.3.2 Contenu.....	49

IV. RESULTATS	53
IV.1 Arrêté réglementant la prescription des hypnotiques et anxiolytiques	
IV.1.1 Taux de participation.....	53
IV.1.2 Qualité du pharmacien notificateur.....	54
IV.1.3 Répartition géographique des réponses.....	55
IV.1.4 Information et connaissance de l'arrêté.....	58
IV.1.4.1 Information.....	58
IV.1.4.2 Mode de connaissance.....	58
IV.1.4.3 Règles de prescription.....	59
IV.1.5 Modifications des ordonnances.....	63
IV.1.5.1 Diminution de la durée de prescription.....	64
IV.1.5.2 Diminution des mentions "A renouveler".....	64
IV.1.5.3 Augmentation de la posologie.....	65
IV.1.6 Conséquences à plus long terme de l'arrêté.....	66
IV.1.6.1 Diminution de la durée totale de prise.....	66
IV.1.4.2 Baisse du nombre de médicaments prescrits.....	66
IV.1.6.3 Demande accrue d'anxiolytiques et d'hypnotiques sans ordonnances, sur ordonnance falsifiée ou périmée.....	67
IV.1.6.4 Report des anxiolytiques et hypnotiques vers d'autres médicaments sur prescription, conseils du pharmacien ou en automédication.....	69
IV.1.7 Remarques des pharmaciens.....	74
IV1.7.1 Remarques relatives à la loi.....	75
IV.1.7.2 Remarques relatives aux patients.....	76
IV.1.7.3 Remarques relatives aux médecins.....	78
IV.1.7.4 Autres remarques.....	79

IV.2 Suspicion de déviation d'utilisation des médicaments	81
IV.2.1 Taux de participation.....	81
IV.2.2 Répartition géographique des réponses.....	83
IV.2.3 Classes de médicaments et fréquence des spécialités citées.....	86
IV.2.3.1 Médicaments à base de codéine et dérivés.....	87
IV.2.3.1.1 Antitussifs.....	87
IV.2.3.1.2 Antalgiques.....	89
IV.2.3.2 Analgésiques morphinomimétiques.....	90
IV.2.3.3 Benzodiazépines et apparentés.....	90
IV.2.3.4 Médicaments dérivés des amphétamines.....	91
IV.2.3.5 Antidépresseurs.....	92
IV.2.3.6 Anabolisants et hormones.....	93
IV.2.3.7 Anticholinergiques.....	93
IV.2.3.8 Barbituriques.....	94
IV.2.3.9 Médicaments de la sphère digestive.....	94
IV.2.3.10 Autres spécialités.....	95
IV.2.4 Répartition des demandes par régions.....	97
IV.2.5 Etude des déviations médicamenteuses en fonction de l'âge.....	99
IV.2.5.1 Tranche d'âge moyenne des consommateurs.....	99
IV.2.5.2 Répartition des classes médicamenteuses en fonction de l'âge.....	100
IV.2.6 Etude des déviations médicamenteuses en fonction du sexe.....	101
IV.2.6.1 Pour l'ensemble des réponses.....	101
IV.2.6.2 Pour chaque classe médicamenteuse.....	102
IV.2.7 Etude des déviations en fonction des zones géographiques.....	102
IV.2.8 Etude de la posologie des médicaments déviés.....	104
IV.2.9 Etude des ordonnances des médicaments déviés.....	105
IV.2.10 Etude de la voie d'utilisation des médicaments déviés.....	107
IV.2.10.1 Dérivés codéinés.....	108

IV.2.10.2 Analgésiques morphinomimétiques.....	109
IV.2.10.3 Benzodiazépines et apparentés.....	109
IV.2.10.4 Médicaments dérivés des amphétamines.....	110
IV.2.10.5 Les antidépresseurs.....	110
IV.2.10.6 Les anabolisants et hormones.....	110
IV.2.10.7 Les anticholinergiques et barbituriques.....	111
IV.2.10.8 Les médicaments de la sphère digestive.....	111
IV.2.10.9 Les spécialités O.R.L.....	111
IV.2.10.10 Les antihistaminiques H1.....	111
IV.2.10.11 Autres substances.....	112
IV.2.11 Etude des associations médicamenteuses dans les déviations.....	112
IV.2.12 Refus de délivrance.....	114

V. COMMENTAIRES ET SYNTHÈSE..... 115

V.1 Arrêté concernant les nouvelles règles de prescription des anxiolytiques et hypnotiques.....	116
V.1.1 Répartition des réponses en fonction des zones géographiques.....	116
V.1.2 Prise de connaissance de l'arrêté.....	116
V.1.3 Conséquences de la mise en application de l'arrêté.....	116
V.1.3.1 Au niveau des ordonnances: durée de prescription, renouvellement, augmentation de posologie.....	117
V.1.3.2 Au niveau de la durée totale de prise et du nombre de médicaments prescrits.....	119
V.1.3.3 Demandes d'anxiolytiques ou d'hypnotiques sans ordonnance, sur ordonnance périmée ou falsifiée.....	120
V1.3.4 Report vers d'autres molécules.....	121

V.1.4 Sentiments des pharmaciens face à l'application et au contenu de l'arrêté.....	123
V.1.5 Conclusion.....	125
V.2 Suspicion de déviation d'utilisation des médicaments.....	125
V.2.1 Déviations médicamenteuses en fonction des zones géographiques.....	126
V.2.2 Principales classes médicamenteuses et spécialités citées.....	127
V.2.3 Répartition des demandes en fonction des régions de France.....	130
V.2.4 Ages et sexes des consommateurs.....	130
V.2.5 Posologie des médicaments déviés.....	131
V.2.6 Ordonnances présentées en vue d'un usage détourné.....	132
V.2.7 Voie d'utilisation des médicaments déviés.....	132
V.2.8 Associations de spécialités lors des usages détournés.....	134
V.2.9 Conclusion.....	136
VI CONCLUSION.....	137
VII ANNEXES.....	140
VIII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	154

- INTRODUCTION -



I. INTRODUCTION

La consommation de tranquillisants et d'hypnotiques, en France, est la plus élevée du monde. Parmi ces molécules, les benzodiazépines sont les premières prescrites, autant pour aider les patients qui le demandent à supporter le "mal de vivre" que pour répondre à un besoin clinique.

Le stress induit par la société actuelle, la moindre tolérance des personnes face aux situations difficiles, la banalisation de l'anxiété et de l'insomnie expliquent cette surconsommation.

D'autre part, la promotion de ces produits dont la toxicité est réputée minime par rapport aux molécules antérieures, la solution facile et rapide qu'elles représentent, sont aussi responsables de la prescription trop importante en durée et en quantité.

Depuis quelques années déjà, on sait que les benzodiazépines ne sont pas inoffensives. Elles présentent des effets indésirables non négligeables, tout au long du traitement et un phénomène de dépendance qui rend l'interruption du traitement délicate.

De ce fait, par un arrêté d'octobre 1991, des mesures restreignant la durée des traitements par anxiolytiques et hypnotiques ont été prises, leurs objectifs étant de faire diminuer cette consommation dangereuse pour les patients et coûteuse.

L'enquête réalisée avait pour objet de déterminer si les nouvelles règles de prescription étaient respectées par les praticiens et si elles avaient une incidence sur la consommation totale de ces substances. Il s'agissait aussi de savoir s'il y avait un détournement de ces règles à savoir une augmentation de la posologie ou la délivrance d'ordonnances postdatées ou si elles étaient responsables d'une demande accrue d'anxiolytiques et d'hypnotiques ou encore de reports vers d'autres molécules, parfois plus toxiques.

Une deuxième enquête, tout à fait indépendante de la première, concernait les abus de médicaments et leurs détournements.

Les pharmaciens sont confrontés, tous les jours, aux problèmes posés par les toxicomanes qui ne recherchent pas seulement des drogues illicites telles l'héroïne ou la cocaïne mais aussi des médicaments, et en particulier les psychotropes, en vue d'un usage détourné.

Les demandes s'effectuent à la fois pour des spécialités en vente libre ou à l'aide d'une ordonnance falsifiée, photocopiée ou volée pour les spécialités soumises à la réglementation des substances vénéneuses.

L'enquête réalisée auprès des pharmaciens devrait permettre de cerner quelles sont les classes les plus recherchées, les tranches d'âges concernées mais aussi, les modes d'obtentions et d'administrations.

- RAPPELS DE LA BIBLIOGRAPHIE -

II. RAPPELS DE LA BIBLIOGRAPHIE

II.1 Anxiolytiques et hypnotiques

Depuis plusieurs années maintenant, la consommation d' hypnotiques et de tranquillisants n'a cessé d'augmenter en France, portant notre pays en tête de tous les pays industrialisés consommateurs de psychotropes. A l'heure actuelle, la classe thérapeutique des tranquillisants et des hypnotiques ne se résume pratiquement qu'aux seules benzodiazépines, objet de la grande majorité des enquêtes de consommation.

Les prescriptions de tranquillisants et d'hypnotiques se sont donc considérablement accrues ces dernières années et ceci est à corréliser avec une plus grande faiblesse et une plus grande exigence (ou moindre tolérance) chez les personnes, liées à une diminution du seuil d'acceptabilité de l'anxiété générée par notre mode de vie. Les personnes recherchent et exigent rapidement un état de bien-être et des conditions de vie meilleures, facilement accessibles par la prise de ces substances qui n'ont, à leurs yeux, aucun inconvénient pour l'apaisement et la relaxation qu'elles procurent.

Une moins bonne tolérance du stress et une banalisation de l'anxiété et de la dépression entraînent une augmentation importante de la consommation. Ces deux états sont jugés différents des autres désordres psychiques et par conséquent mieux acceptés par notre société.

La prescription chez les personnes âgées est tellement commune qu'il devient presque anormal de ne pas voir ces médicaments prescrits chez une personne de plus de 60 ans.

Ces spécialités sont en grande majorité prescrites par des médecins généralistes.

La préférence pour les benzodiazépines ainsi que l'inflation des prescriptions, ces dernières années, s'expliquent aisément par la sécurité d'emploi et l'efficacité thérapeutique offerte par

rapport aux autres molécules existantes. En effet, les effets bénéfiques s'observent rapidement dès le début du traitement et les effets indésirables sont négligeables au départ.

II.1.1 Les benzodiazépines

II.1.1.1 Estimation de la consommation

Les ventes de tranquillisants et d'hypnotiques n'ont cessé d'augmenter chaque année, d'environ 10 % par an. En 1987, les ventes atteignaient 110 millions de boîtes dont 35 millions d'hypnotiques (3). En 1983, déjà la France détenait le record mondial de prescription, avec 65 millions d'unités vendues, les Etats-Unis présentant un volume de vente identique pour une population cinq fois supérieure(4).

De plus, d'autres études ont montré que la prescription d'une benzodiazépine, en une année, touche environ 15 % de la population française. Un certain nombre de facteurs modulent la fréquence de consommation en France comme les facteurs climatiques (corrélation positive entre le nombre de jours de brouillard et le taux de prescription), certaines régions (région lyonnaise, La Manche ou la Haute-Vienne entre autres détiennent le record de prescription face à la Côte d'azur où il est le plus bas) ou encore les départements à forte morbidité alcoolique. En revanche, il n'est pas montré de corrélation entre la taille d'une agglomération et la prescription de tranquillisants (4).

Les prescriptions émanent à 85 % de médecins généralistes et concernent en majorité les femmes, particulièrement à partir de 60 ans. Il y a actuellement 7 millions de personnes de plus de 65 ans en France et les psychotropes représentent plus de 30 % des médicaments du sujet âgé, devant les spécialités à tropisme cardio-vasculaire (10).

L'absence de vie professionnelle, le célibat pour les femmes et la vie en institution pour les personnes âgées sont des facteurs prédisposants à la consommation de tranquillisants (3).

Cependant, ces données sont à considérer avec prudence car elles proviennent à la fois des statistiques de ventes et d'enquêtes diverses sur les prescriptions et auprès des consommateurs.

Une étude anglaise de 1988, a montré elle-aussi une prescription excessive de benzodiazépines issue de médecins généralistes le plus souvent mais aussi de l'hôpital qui semble jouer un grand rôle dans l'initiation et l'entretien de ces prescriptions (29).

Une enquête réalisée en 1986, dans un hôpital aux Etats-Unis, a montré que les prescriptions de benzodiazépines s'adressaient en majorité aux personnes âgées et que les caractères qualitatifs et quantitatifs des prescriptions étaient directement liés à l'âge: ce sont les personnes âgées de plus de 65 ans qui reçoivent les prescriptions les plus importantes à la fois en quantité (nombre de spécialités et posologie) et en durée (prescription au long cours), ce qui n'est pas sans inconvénient puisque ces mêmes personnes sont les plus exposées aux risques d'effets indésirables.

D'autre part, ces mêmes prescriptions émanaient le plus souvent d'internes ou de chirurgiens plus enclins à effectuer des prescriptions importantes et de longue durée ou à renouveler d'anciennes prescriptions que les médecins expérimentés et spécialisés. En serait-il de même pour les médecins généralistes en France, pour lesquels les benzodiazépines apparaissent comme "toile de fond" dans les prescriptions ?

Cependant pour cette même étude, les prescriptions importantes en quantité et durée concernaient plus souvent les renouvellements que les nouvelles prescriptions et déjà les médecins pensaient réguler cette consommation (6).

En France, une étude non publiée de 1983, indiquait que le taux de prescription s'élève régulièrement de 20 à 60 ans pour décroître ensuite, preuve que le risque encouru par les personnes âgées est connu des médecins (4). Ces constatations n'ont pas été retrouvées dans les enquêtes ultérieures.

A propos de la première place occupée par la France, dans le palmarès des pays industrialisés consommateurs de tranquillisants, il faut moduler les résultats et tenir compte des différentes modalités de recueil des données dans chaque pays ainsi que des molécules dont la consommation est analysée. En ce qui concerne les tranquillisants, on étudie souvent la consommation de benzodiazépines. Or, si celles-ci résument les tranquillisants en France, il peut ne pas en être de même dans les autres pays. Aux Etats-Unis par exemple, la consommation de buspirone est deux fois supérieure à celle des benzodiazépines (5).

II.1.1.2 Estimation de la durée de consommation

Un travail entrepris en 1981 en France, évaluant l'utilisation des tranquillisants à la fois en fréquence et durée, a montré que 16 % des adultes ont consommé des tranquillisants cette année là et que parmi eux

- 40 % en ont consommé moins d'un mois,
- 17 % de 1 à 3 mois,
- 7 % de 4 à 11 mois,
- 31.5 % un an ou plus.

C'est encore ici la France qui détient le record de durée de consommation, ce qui explique, en partie, que les prescriptions de benzodiazépines ne diminuent pas contrairement aux autres pays (4). En 1988, aux Etats-Unis, 15 % des consommations avaient lieu depuis plus d'un an et 50 % des patients renouvelaient leur traitement sans consulter (22).

De plus, les benzodiazépines représentent pour les médecins, au départ, une solution de facilité face aux problèmes psychosomatiques du patient qui devient par la suite son propre gestionnaire de consommation et régule, lui-même, sa prise de tranquillisants de peur de voir réapparaître les symptômes et l'inconfort qui l'ont amené à prendre ces substances. C'est ainsi que les prescriptions peuvent être reconduites sans justification clinique, entraînant des prises à long terme de benzodiazépines.

D'autres études retiennent qu'en général 25 à 30% des consommateurs de benzodiazépines en France sont des utilisateurs chroniques, depuis un an ou plus (13). Cette consommation de longue durée concerne en effet, en grande majorité les personnes aux problèmes psychologiques récurrents et les personnes âgées (21).

Ces données sont confortées par les résultats d'une enquête menée en 1991 auprès de 528 patients admis au service des urgences du C.H.U. de Grenoble (13).

L'étude a montré d'une part que les benzodiazépines les plus fréquemment utilisées sont TEMESTA®, LEXOMIL®, HALCION®, ROHYPNOL®, TRANXENE®, SERESTA® et que les associations d'au moins deux benzodiazépines sont fréquentes (22 % des prescriptions) et qu'elles concernent le plus souvent une benzodiazépine anxiolytique et une hypnotique, dichotomie qui va à l'encontre des règles de prescription.

D'autre part, en ce qui concerne la durée de prescription, environ trois quarts des patients poursuivent leur traitement depuis plus d'un an. Ces chiffres sont bien plus élevés que la moyenne car l'échantillon est formé de patients représentant une population âgée de plus de 55 ans.

L'analyse permet de conforter les études citées précédemment: il existe une prévalence des femmes parmi les consommateurs chroniques, la durée de prescription augmente avec l'âge mais elle dépend aussi de l'indication initiale de traitement.

Enfin, il apparaît que pour 83 % des usagers, le traitement avait été reconduit au moins une fois et que le renouvellement systématique en fin de consultation est très fréquent, notamment pour les problèmes d'insomnies. Les renouvellements "à la demande du consommateur" ont lieu

dans 15 % des cas environ et concernent particulièrement les traitements hypnotiques. Ce taux a sûrement augmenté depuis la mise en place des nouvelles règles de prescription qui limitent la durée de traitement hypnotique à 4 semaines uniquement.

II.1.1.3 Risques liés à la prise de benzodiazépines

Les benzodiazépines présentent quatre principales propriétés cliniques: elles possèdent des actions: anxiolytique, sédatrice donc inductrice de sommeil, anticonvulsivante et myorelaxante. Ce sont les deux premières qui justifient les indications principales en France. Il existe, en effet, sur le marché, 12 molécules anxiolytiques et 7 hypnotiques commercialisées et utilisées dans les cas d'angoisse et d'anxiété ainsi que dans ses manifestations somatiques, les attaques de panique, les états dépressifs et l'insomnie. Elles sont employées aussi en anesthésiologie. Les deux autres propriétés permettent le traitement des contractures musculaires ou des crises aiguës d'épilepsie.

Dans la classe thérapeutique des anxiolytiques et hypnotiques, ce sont les benzodiazépines qui arrivent en tête de file des molécules les plus prescrites. Outre leur caractère largement majoritaire dans cette classe, leur prévalence s'explique non seulement par leur efficacité rapide et persistante mais surtout par la sécurité qu'elles offrent par rapport aux autres molécules comme les barbituriques, délaissés du fait de leur toxicité. Elles présentent un coefficient de risque faible, les absorptions massives et non associées à d'autres substances, accidentelles ou suicidaires, entraînent rarement un décès.

Les contre-indications strictes ou relatives sont peu nombreuses et les effets indésirables plutôt rares, n'entraînant qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement.

Seuls l'insuffisance respiratoire sévère et les antécédents d'allergies interdisent les benzodiazépines, la grossesse, l'allaitement, la myasthénie et le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) demandant une certaine prudence. On notera ici, que le SAS concerne plus de 18 % de la

population âgée de plus de 65 ans, population qui est, d'autre part, la plus forte consommatrice de benzodiazépines (1).

Les effets indésirables réputés rares et mineurs, sont en fait plus graves et plus fréquents qu'on ne le suppose. Ils découlent directement des propriétés des benzodiazépines citées ci-dessus, mais également de la molécule elle-même de part sa cinétique et sa plus ou moins grande activité sédatrice, de la posologie et de la sensibilité personnelle du sujet traité. Certaines pathologies influencent la pharmacocinétique comme l'insuffisance hépatique ou rénale qui entraîne une élévation de la demi-vie du produit administré. Il convient dans ces cas là, de diminuer les doses ainsi que la fréquence des prises. Les personnes âgées nécessitent également une adaptation des règles de prescription qui doivent tenir compte de l'âge mais aussi de l'état des grandes fonctions physiologiques du patient.

En ce qui concerne la fréquence des effets indésirables, l'enquête menée au service des urgences révèle que 41 % des utilisateurs de benzodiazépines a déjà ressenti des effets indésirables représentés essentiellement par des troubles de la vigilance et de la mémoire. Ils n'ont cependant pas entraîné l'arrêt du traitement (13).

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment cités, on trouve:

-une sédation ou somnolence pendant la journée, fréquente tout au début du traitement et qui disparaît en quelques jours. Elle est dangereuse par le fait qu'elle entraîne une baisse de la vigilance responsable d'accidents au travail ou de la route.

On observe aussi, en début de traitement surtout, une altération des performances psychomotrices avec troubles de la coordination des mouvements, résultant d'une diminution de la vigilance et d'un effet relaxant neuromusculaire, des troubles de la mémoire, de la concentration et de l'organisation. On regroupe ces effets sous le terme de troubles cognitifs avec pour les

benzodiazépines le problème de l'amnésie à dominance antérograde, débutant immédiatement après l'administration du produit et liée le plus souvent au benzodiazépines de demi-vie courte ou moyenne et à action rapide (flunitrazépam, lorazépam, triazolam). Celle-ci peut être souhaitée lors d'examens endoscopiques ou d'actes chirurgicaux mais elle peut également devenir fortement indésirable et être alors à l'origine d'actes antisociaux (troubles comportementaux avec conservation apparente d'une activité ordonnée ou utilisation volontaire dans un but criminel) (9).

-l'effet myorelaxant est parfois responsable de sensation de jambes coupées, fréquentes en début de traitement

-des troubles du comportement ou réactions paradoxales liés à un effet desinhibiteur à type d'hostilité, agressivité, agitation, excitation, état dépressif ou troubles psychiatriques plus graves (hallucinations, état maniaque...)

-un effet euphorisant responsable de la dépendance psychique pour certains (1)

-l'accoutumance, nécessitant une augmentation de la posologie pour obtenir une efficacité analogue, n'est pas démontrée. La dépendance a fait l'objet de nombreuses discussions et justifie en partie la restriction de la durée de prescription des anxiolytiques et hypnotiques instaurée en mars 1992 mais il n'est pas concevable, de condamner totalement ces substances, qui soulagent chaque jour un grand nombre de personnes dont l'existence est ainsi améliorée. D'autant plus, que de nombreux patients et médecins discutent à chaque consultation, de l'intérêt du traitement. Les décisions de poursuivre ou d'arrêter le traitement sont donc pesées.

-le syndrome de sevrage, qui apparaît 2 à 10 jours après l'arrêt brutal du traitement et dont les manifestations suivantes sont la preuve d'une dépendance physique.

L'absorption d'alcool et l'utilisation de dépresseurs du S.N.C. semblent constituer des facteurs prédisposants.

Outre une réactivation de l'anxiété ou un rebond des insomnies, souvent plus intenses qu'au départ, se manifestent des troubles neurovégétatifs avec palpitations, tremblements, tachycardie, vertiges, nausées, douleurs abdominales, faiblesse musculaire, hyperesthésie à la lumière et au toucher, goût métallique dans la bouche et manifestations plus graves comme des crises comitiales ou des états confusionnels.

Ce syndrome dépend de la durée du traitement, du type de molécules (demi-vie courte surtout mais toutes en présentent la possibilité) et des posologies employées; plus les doses ont été élevées longtemps plus le risque est accru.

Le risque de survenue serait aussi fonction de la susceptibilité individuelle, selon certains auteurs. En France, une étude a estimé le risque de survenue d'un syndrome de sevrage à 5 % des consommateurs de benzodiazépines (3). Une autre enquête effectuée auprès de médecins généralistes ayant été exposés aux différents cas, montre que les phénomènes de rebond de l'anxiété ou de l'insomnie concernent 94.1% des cas et que le syndrome de sevrage en touche 61 %. Ils ne peuvent en aucun cas incriminer une ou plusieurs molécules (10). D'autre part, les signes de réactivation de l'anxiété, de l'insomnie initiale ou de sevrage sont limités dans le temps ce qui a permis à certains de proposer des fenêtres thérapeutiques de deux semaines environ au cours du traitement ce qui permettrait non seulement d'évaluer la dépendance mais aussi l'amélioration des symptômes initiaux (21).

La dépendance apparaît en quelques semaines et les troubles manifestés lors du sevrage sont souvent indissociables des troubles de l'anxiété ou de l'insomnie. Le plus souvent, les benzodiazépines sont prescrites pour des raisons médicales que l'usage en soit médical ou non par la suite.

En effet, les symptômes pour lesquels sont prescrits les benzodiazépines figurent parmi les conséquences de l'abus et de la dépendance aux drogues (anxiété, insomnie, dépression) tels l'alcool, cocaïne, héroïne et même les benzodiazépines.

C'est pourquoi, le diagnostic est important et le prescripteur doit évaluer les rapports risques/bénéfices du traitement , le potentiel d'abus des benzodiazépines étant plus élevé chez les personnes ayant abusé de drogues multiples et de sédatifs (22) (21). En revanche, la dépendance physique n'inciterait pas les gens à abuser des benzodiazépines, ni ne modifierait leurs effets psychologiques vers des effets "toxicomaniaques".

Quel doit être le poids de la dépendance sur la décision de continuer le traitement si celle-ci n'entraîne ni abus, ni risques sociaux? Elle ne constitue, selon certains, ni une condition iatrogène, ni un risque important de la thérapie (21).

L'existence connue et établie d'une dépendance physique chez les patients, entraîne parfois un désir d'arrêter la prise de ces substances. Les médecins sont là d'une aide précieuse en prenant en charge le sevrage car souvent les rebonds des symptômes préexistants et d'intensité supérieure rendent l'arrêt beaucoup plus difficile (21).

Pour éviter la survenue d'effets adverses, les cures d'anxiolytiques ou d'hypnotiques doivent être discontinues et de durée brève puisque la dépendance semble s'installer à partir de 3 mois de traitement. De plus, le maintien de l'efficacité à long terme (plus de 4 mois de traitement), est controversé.

L'arrêt du traitement doit être progressif, sur plusieurs semaines afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage. Il peut être utile de remplacer une benzodiazépine à demi-vie courte par une molécule de demi-vie supérieure. On évite ainsi les insomnies ou les réveils précoces engendrés par l'arrêt d'un hypnotique de courte durée d'action.

Les règles de prescription doivent être encore plus strictes et plus adaptées au patient lorsqu'il s'agit d'une personne âgée.

En effet, les effets latéraux vont être plus marqués chez ces personnes et vont être responsables de conséquences plus graves. D'une part, l'action sédatrice est majorée du fait de la diminution de la vigilance, déjà présente à cet âge là, et la demi-vie plasmatique peut être très augmentée par une diminution du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale. D'autre part, la sensibilité des récepteurs cérébraux aux benzodiazépines augmente avec l'âge et la polymédication dont ils font l'objet peut rendre plus fréquentes les interactions médicamenteuses. Par conséquent, la simple sédation peut devenir somnolence diurne voire confusion et peut être responsable de troubles de la mémoire et de l'orientation.

Les modifications physiologiques obligent à une plus grande attention à cause du risque supérieur d'accumulation et de surdosage. D'autre part, l'action myorelaxante peut contribuer à une hypotonie, entraîner des chutes ainsi que des fractures du col du fémur notamment, une incontinence ou aggraver une insuffisance respiratoire.

Malheureusement, ce sont ces mêmes personnes âgées qui consomment le plus les benzodiazépines à la fois en quantité et en durée. Il est donc nécessaire d'adopter des règles de prescription différentes pour le sujet âgé, la prescription actuelle étant excessive et dangereuse.

II.1.1.4 Nouvelles règles de prescription

II.1.1.4.1 Règles de prescription

Le traitement par benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques doit être instauré progressivement afin d'adapter les doses et de tester la sensibilité du patient aux effets sédatifs. Le plateau d'équilibre est atteint en 7 à 10 jours pour les produits à demi-vie longue: il ne faut donc pas modifier les posologies instaurées ou juger de l'efficacité du traitement avant ce délai.

Les posologies des benzodiazépines dépendent de chaque molécule, du fait des particularités métaboliques (voie d'élimination, métabolites actifs, demi-vie), de la cinétique et de la sensibilité des récepteurs cérébraux. L'association de deux molécules de cette même classe n'a jamais été justifiée par des études pharmacologiques, d'autant plus qu'il y a un risque d'accumulation puisqu'il y a compétition au niveau des mêmes récepteurs.

Le nombre de doses administrées est lié à la demi-vie des produits (cf. annexe n°1).

En ce qui concerne les anxiolytiques, on distingue deux catégories de produits: ceux à demi-vie moyenne nécessitant deux prises par jour et dont le risque d'accumulation est faible et ceux à demi-vie longue, dont une seule prise vespérale suffit et dont les effets sont très réguliers. Ces derniers ne devraient pas être utilisés comme hypnotiques car leur effet, maximum le matin, serait alors responsable de troubles de la vigilance et de somnolence préjudiciables à la conduite automobile et à l'activité professionnelle.

Les hypnotiques sont regroupés en trois catégories en fonction de leur demi-vie, et la fréquence de prescription est identique selon le groupe. Ils augmentent la durée du sommeil total mais il existe quand même des effets résiduels diurnes liés à la sensibilité individuelle et à la molécule (métabolite actif ou non) et à une mauvaise utilisation au long court de ces molécules.

Une étude du mode de prescription en médecine générale en 1987 a montré que les benzodiazépines à demi-vie courte, considérées comme plus maniables, sont plutôt employées

comme hypnotiques alors que celles à demi-vie longue sont préférées pour une action anxiolytique. Les médecins estiment que les molécules sont différentes entre elles mais que le facteur individuel joue un grand rôle quant à l'apparition des effets bénéfiques ou indésirables (12).

Chez les personnes âgées, il convient d'utiliser des produits à demi-vie courte et intermédiaire ou sans métabolites actifs, de prescrire un tiers ou la moitié de la posologie de l'adulte et d'élargir les contre-indications aux troubles de la marche ou de l'équilibre, au déficit musculaire, troubles sphinctériens, dysmnésie et début de détérioration intellectuelle (10). On choisira de préférence une molécule parmi les moins sédatives (URBANYL® contre TEMESTA®, LEXOMIL®, TRANXENE®).

La prescription doit aussi être limitée dans le temps et l'arrêt du traitement sera progressif.

II.1.1.4.2 Nouvelles durées de prescription

L'implication des benzodiazépines dans les accidents professionnels et accidents de la route, les fractures du col du fémur, les troubles mnésiques, chez les personnes âgées surtout, ainsi que les risques de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement chez les utilisateurs chroniques, constituent un véritable problème de santé publique.

Depuis le 1^{er} mars 1992, la durée de prescription et les conditions de renouvellement des hypnotiques et des anxiolytiques ont été limitées par la mise en application de l'arrêté du 7 octobre 1991.

-Les hypnotiques dont l'indication thérapeutique est "insomnie" sur l'A.M.M. ne peuvent être prescrits et dispensés que pour une période maximale de quatre semaines sans possibilité de renouvellement.

-Les anxiolytiques, quant à eux, ne peuvent être prescrits et dispensés que pour une période maximale de douze semaines sans renouvellement possible et délivrables en trois fois (15). Le tableau détaillé avec chaque molécule figure en annexe n°2.

-Une seule molécule fait l'objet de mesures particulières bien qu'elle appartienne aux benzodiazépines hypnotiques et ceci pour des raisons de pharmacovigilance (syndrome amnésie-automatisme). La prescription d'HALCION® (triazolam) est effectivement limitée à 2 semaines et réservée aux insomnies sévères et rebelles. Seul le dosage à 0,125 mg a été maintenu sous la forme de boîte de 7 comprimés (16) (26).

-Certaines indications officielles ont été corrigées. Les substances (méprobamate, diazépam, loflazépatate) qui avaient la double indication "insomnie et anxiété" ne sont plus indiquées que pour l'anxiété; le clorzépatate dipotassique est maintenant inscrit à la fois sur liste des hypnotiques et des anxiolytiques et peut être prescrit pour des durées différentes selon l'indication.

Un deuxième arrêté a fait passer certaines substances de la liste II à la liste I et cela concerne le butobarbital, l'hydroxyzine, le proxibarbal, le vinylbital et le méprobamate. Cette nouvelle mesure a pour objet d'empêcher le renouvellement des ordonnances de spécialités contenant ces substances. L'amobarbital, disponible auparavant à doses exonérées (DOLSOM®, NARDYL®, PROSOMNYL®) est passé sur la liste I avec suppression des exonérations. Il est maintenant en arrêt de commercialisation.

Quelles vont être les conséquences de ces nouvelles mesures sur la consommation ? Ne risque-t-on pas de voir apparaître des ordonnances de complaisance avec augmentation de posologie ou préparation à l'avance pour deux ou trois mois de traitement ? Ne va-t-il pas y avoir un transfert vers d'autres molécules aussi toxiques ou davantage ? Les demandes sur ordonnances "trafiquées" ou les dépannages chez le pharmacien ne vont-ils pas être accrus ?

Répondre à ces questions constituait le but de l'enquête réalisée auprès des pharmaciens.

II.1.1.5 Comparaison à d'autres mesures de limitation de prescription dans d'autres pays

Une réglementation, introduite en 1989 dans l'état de New-York, afin de réduire la consommation de benzodiazépines, impose de rédiger toutes les prescriptions de benzodiazépines sur ordonnance avec triplicata permettant leur enregistrement dans une base de données. Un exemplaire est destiné au "Department of Health", un au pharmacien et le dernier est conservé par le médecin. Ce programme est en fait, une extension de celui instauré en 1979, destiné à limiter l'abus et le détournement des narcotiques, barbituriques et amphétamines. Son but est également de limiter les renouvellements et les quantités prescrites.

Un premier bilan, en 1990, met en évidence que les restrictions instaurées ont réellement entraîné une forte diminution de la prescription des benzodiazépines mais également une augmentation considérable des autres agents sédatifs, non soumis à cette rédaction en trois exemplaires mais beaucoup moins sûrs d'utilisation que les benzodiazépines à l'exception de la buspirone. Les barbituriques, les neuroleptiques, les antihistaminiques H1, les carbamates (méprobamate) et les antidépresseurs (fluoxétine) ont présenté une augmentation particulière de leur fréquence de prescription ces derniers mois. Les centres anti-poisons ont relaté un nombre d'intoxication identique mais une fréquence d'implication des benzodiazépines inférieure.

D'autre part, ce sont les personnes âgées, qui consomment le plus de benzodiazépines, qui sont les plus concernées par ces nouvelles mesures. Ces autres agents sédatifs se substituant aux benzodiazépines vont donc s'adresser à ces mêmes personnes, beaucoup plus sensibles aux effets indésirables de part leur état physiologique.

Une enquête rétrospective, auprès de 10 maisons de retraite aux Etats-Unis, a été réalisée afin de déterminer l'impact de cette réglementation sur la prescription de benzodiazépines et les reports vers d'autres psychotropes en comparant les prescriptions antérieures et postérieures à la mise en application de ces mesures (24).

Les conclusions sont les suivantes: la part des benzodiazépines, qui s'élevait à 25 % de l'ensemble des psychotropes prescrits, est tombée à 10 %, six mois après l'implantation du programme et il a été observé, en contrepartie, une forte élévation du nombre de prescriptions pour les autres psychotropes. Plus de la moitié des patients ont alors reçu des neuroleptiques et des antidépresseurs tricycliques.

En revanche, il n'y a eu aucune modification de la fréquence des effets indésirables observés tels chutes, fractures du col du fémur, hospitalisations et syndrome de sevrage alors que d'une part, ces effets adverses imputés aux benzodiazépines auraient dû cesser et d'autre part les spécialités substitutives sont réputées de toxicité supérieure.

En effet, les barbituriques engendrent, plus encore chez la personne âgée, un risque de dépression respiratoire, d'interactions médicamenteuses par l'induction enzymatique qu'ils entraînent et un coefficient de sécurité faible par une marge thérapeutique étroite. Il en est de même pour les carbamates qui sont responsables eux aussi de sédation, d'induction enzymatique et de risques graves d'accumulation. Les neuroleptiques et antidépresseurs majorent le risque de fractures du col du fémur et de mouvements anormaux alors que les antihistaminiques présentent l'inconvénient des effets anticholinergiques, très invalidants chez la personne âgée (24).

Cependant, un bilan effectué sur les risques et bénéfices des benzodiazépines a montré que ces molécules, qui ont suscité un enthousiasme excessif auprès des prescripteurs et qui ont remplacé largement les carbamates et barbituriques ces trente dernières années, ont certes moins d'effets indésirables (sédation et marge de sécurité), mais un risque d'abus, de tolérance et de dépendance identique, voire supérieur (22).

Ces nouvelles mesures de prescription sont en fait très mal acceptées par les médecins qui s'opposent notamment à l'extension aux autres états et à d'autres classes pharmacologiques car:

-il n'y a pas de preuve de l'efficacité sur la diminution de la consommation abusive. Le marché et les prix de ces substances dans la rue n'a pas varié. Une petite partie de la population détourne les benzodiazépines utilisées dans le cadre d'une polytoxicomanie et ces détournements ont diminué depuis 15 ans à New-York et aux U.S.A.. Depuis les nouvelles mesures, ce déclin continue mais aux dépens de patients traités légitimement (28)

-les patients refusent d'apporter les ordonnances portant des renseignements personnels et médicaux à la pharmacie

-ces mesures nuisent aux prescriptions rédigées dans un but thérapeutique. Les prescripteurs remplacent les benzodiazépines par des substances ayant plus d'inconvénients et il se pose certains problèmes matériels de la réalisation des ordonnances en triplicata sur lesquelles il faut reporter le diagnostic et dont la rédaction prend deux fois plus de temps. Les prescripteurs mentionnent aussi le coût des blocs d'ordonnances et leur encombrement (27).

Il serait dramatique que ces restrictions entraînent craintes et insuffisance thérapeutique mais également un report vers d'autres substances parfois plus toxiques.

Il vaudrait mieux, selon certains, éduquer les praticiens et le public à propos de la bonne utilisation des benzodiazépines plutôt que d'imposer des mesures restrictives (31). Un programme d'éducation destiné et présenté aux médecins, infirmières et aide-médicales d'une maison de retraite aux Etats-Unis a été suffisant pour entraîner une amélioration et une meilleure utilisation des prescriptions aux personnes âgées sans pour autant perturber le fonctionnement de la maison (25).

D'autre part, les conséquences de ces substitutions au niveau santé et au niveau coût nécessitent d'autres études avant d'instaurer d'autres programmes similaires (30).

Quelles sont les conséquences en France des mesures restrictives instaurées? Y-a-t-il report vers d'autres substances plus toxiques? Les demandes illégales sont elles plus fréquentes?

La réglementation des durées de prescriptions sera-t-elle suffisante pour limiter et réduire cette consommation excessive de benzodiazépines ou faut-il d'autres mesures et lesquelles?

L'enquête réalisée va essayer de répondre à ces questions sachant qu'en 1989, en Angleterre, on a pensé que c'était le rôle du pharmacien de diminuer, voire arrêter la prise de benzodiazépines sans en avertir le médecin. Qu'en est-il alors de la confiance existant entre patients et médecins et de la prise en charge médicale du syndrome de sevrage? On risque alors de se retrouver confronté à des problèmes de syndrome de sevrage trop rapide et non plus à une prescription trop prolongée de benzodiazépines (23).

II.1.2 Alternatives au traitement par benzodiazépines

De nombreuses molécules chimiques, autres que les benzodiazépines, peuvent être utilisées dans l'anxiété et l'insomnie, chacune ayant ses propres indications, avantages et inconvénients. Il existe également d'autres moyens non médicamenteux et précieux permettant de mieux lutter contre la cause alors que l'action des substances chimiques ne se résume qu'à une annulation passive des conflits.

II.1.2.1 Autres anxiolytiques

Outre les benzodiazépines, on peut utiliser dans l'anxiété différentes classes de produits:

-les carbamates, dont le chef de file est le méprobamate (EQUANIL®), PROCALMADIOL®). Il n'entraîne pas de dépendance physique et psychique comme les benzodiazépines et n'a pas de métabolites actifs. Son indication est limitée maintenant à l'anxiété.

-les azaspirones, avec la buspirone (BUSPAR®) dénué d'action sédatrice, myorelaxante et anticonvulsivante et n'entraînant pas de syndrome de sevrage à l'arrêt. Ses effets indésirables sont moindres mais l'association aux benzodiazépines est déconseillée du fait d'un risque de potentialisation de ces effets. Son délai d'action est plus long, il peut parfois atteindre 15 jours.

-les imidazopyridines avec l'alpidem (ANANXYL®), dernier né des anxiolytiques.

Il semble avoir moins d'effets sédatifs et moins d'effets sur la mémoire. Cela reste à être confirmé et notamment l'absence de syndrome de sevrage.

-les neuroleptiques et dérivés pipérazinés

Les neuroleptiques à composante sédatrice tels la lévomépromazine (NOZINAN®), la cyamémazine (TERCIAN®), ou la chlorpromazine (LARGACTIL®) sont parfois utilisés mais leur prescription est limitée par des effets indésirables nombreux. De ce fait, ils sont plutôt réservés à l'anxiété psychotique.

Les dérivés pipérazinés antihistaminiques comme l'hydroxyzine (ATARAX®) sont de maniement facile sans provoquer de dépendance.

-les antidépresseurs tricycliques, parfois plus anxiolytiques que les benzodiazépines mais leur délai d'action est de deux à trois semaines minimum et les effets indésirables importants (cardio-vasculaire, anticholinergiques, neurovégétatifs et digestifs) limitent leur utilisation. Ils sont prescrits dans les cas d'angoisse dépressive et les attaques de panique

-les bêtabloquants, actifs surtout sur les manifestations somatiques de l'anxiété et du trac.

II.1.2.2 Autres substances à effet hypnotique

Ce sont des substances qui vont induire le sommeil et rallonger sa durée mais le sommeil obtenu est toujours plus ou moins différent du sommeil paradoxal. De plus, ils ont plutôt une activité déprimante de l'éveil puisque leur ingestion massive n'entraîne pas une hypersomnie mais un coma. Il existe différentes molécules.

-l'alcool, le plus ancien et le plus utilisé mais qui entraîne un sommeil haché et des apnées du sommeil. Celui-ci n'est bien sûr pas considéré comme médicament

-les barbituriques (butobarbital et vinylbital) dont la prescription a presque disparu dans le traitement des insomnies à cause de nombreux inconvénients. Non seulement les effets indésirables sont importants (mauvaise qualité du réveil, troubles mnésiques, phénomène de rebond à l'arrêt du traitement, apparition de rêves angoissants, crise d'épilepsie, induction enzymatique, dépendance et toxicomanie) mais le pronostic vital en cas d'absorption massive est aussi rapidement mis en jeu. Ils ne présentent pas la même sécurité d'emploi que les benzodiazépines, d'autant plus que les contre-indications sont nombreuses (3).

-les cyclopyrrolones et imidazopyridines

La zopiclone (IMOVANE®) et le zolpidem (STILNOX®), appartenant respectivement à ces deux classes, sont deux nouvelles molécules qui respectent mieux l'architecture du sommeil et présentent moins d'effets indésirables et de pharmacodépendance. Ils pourraient être recommandés pour les personnes âgées de plus de 65 ans.

-le sirop d'hydrate de chloral, rarement prescrit aujourd'hui.

-les neuroleptiques et phénothiazines antihistaminiques

Comme pour l'anxiété, on réserve les neuroleptiques à l'insomnie des psychotiques. De même, les phénothiazines doivent être utilisées avec prudence, notamment chez l'enfant.

-les associations de différentes classes dans une même spécialité

(MEPRONIZINE®, NOCTRAN®) devraient être évitées pour ne pas cumuler les inconvénients.

II.1.2.3 Autres traitements et techniques

Bien que non prouvées par des études significatives, la phytothérapie (EUPHYTOSE®, SYMPATHYL®...) et l'homéopathie (GELSEMIUM 15 CH, SEDATIF PC®, L72®) apaisent certains sujets. Il faut se méfier cependant, des spécialités phytothérapeutiques contenant des barbituriques discrètement ajoutés à la liste de plantes renfermées.

Les autres techniques consistent en la relaxation, l'hydrothérapie et les massages, la pratique régulière d'un sport, la psychothérapie de soutien, les thérapies comportementales qui tentent de désensibiliser le sujet aux stimulus de l'anxiété ou de l'insomnie. Certaines règles hygiéno-diététiques simples doivent être respectées, notamment en cas d'insomnie, à savoir la suppression de l'alcool, du café et du thé le soir, la relaxation le soir par la lecture ou le yoga et la pratique d'un sport le matin (2). La lutte contre l'insomnie impose la restauration de rythmes circadiens corrects et il s'avère en fait bien plus judicieux d'améliorer la vigilance, chez les personnes âgées par des activités manuelles, physiques ou sociales plutôt que d'administrer des hypnotiques dont les effets se répercutent durant la journée sur la qualité de l'éveil qui lui même influence la qualité du sommeil (12).

II.2 L'usage détourné des médicaments

La toxicomanie, de plus en plus fréquente et concernant des classes d'âges de plus en plus jeunes, ne se résume pas seulement à l'usage de drogues illicites comme l'héroïne ou la cocaïne. C'est aussi l'utilisation, à des fins détournées, de produits licites que sont les médicaments, et plus particulièrement les psychotropes. Les effets recherchés sont souvent différents des activités spécifiques des différents produits et ignorés par les études pharmacologiques mais par contre connus et sélectionnés par les toxicomanes. Ceux-ci n'hésitent pas à essayer toutes sortes de substances mais ne retiennent que les agents sources de plaisir.

Les effets recherchés sont globalement de trois ordres: stimulation psychique, recherche de sédation ou de modification du fonctionnement du système perceptif et certaines associations sont parfois recherchées en vue de potentialiser des effets, d'éviter au contraire certains effets néfastes et désagréables ou encore de produire des états mixtes.

Ce mode d'utilisation des médicaments nécessite un renforcement de la vigilance des médecins qui deviennent indirectement impliqués dans la genèse de l'abus et des dépendances iatrogènes.

Nous ne nous intéresserons ici qu'aux médicaments faisant l'objet d'un usage détourné. Il n'existe pas, dans la littérature, de chiffres concernant la consommation illégale des différents médicaments déviés. Seuls un certain nombre de cas d'usage détourné pour une ou deux molécules sont relatés. On ne pourra que difficilement comparer les résultats quantitatifs obtenus avec l'enquête.

II.2.1 Définitions

La toxicomanie peut être caractérisée par quatre critères:

-un invincible désir ou besoin de consommer la drogue et de se la procurer par tous les moyens

-une tendance à augmenter les doses

-une dépendance d'ordre psychique et généralement d'ordre physique à l'égard des effets de la drogue

-des effets nuisibles pour la société.

Pour mieux circonscrire le concept de toxicomanie, il est nécessaire de préciser quelques notions utiles en clinique.

Selon l'O.M.S., on entend par pharmacodépendance "un état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs médicaments."

Plusieurs notions fondamentales se dégagent de cette définition:

-l'accoutumance: elle conduit à l'augmentation progressive mais inéluctable des doses afin d'obtenir les mêmes effets

-la dépendance psychique: constante, celle-ci conduit à la répétition des administrations de la drogue toxicomanogène

-la dépendance physique: pas systématiquement présente, elle est responsable du syndrome de sevrage dont les symptômes varient selon le type de substance incriminée

-la tolérance: c'est un état d'adaptation de l'organisme qui permet l'usage de doses de drogues de plus en plus élevées.

Il faut distinguer la toxicomanie aux médicaments de la pharmacomanie. Cette dernière est une forme de dépendance à un médicament ou à une classe médicamenteuse sans pour autant qu'il y ait recherche d'un effet psychodysléptique alors que la première concerne toujours des médicaments toxicomanogènes, essentiellement psychotropes mais aussi les produits non psychotropes à effets latéraux de ce type tels les analeptiques cardiaques, les bétastimulants, les vasoconstricteurs, les laxatifs et les anorexigènes.

II.2.2 Classification des drogues

L. Lewin avait proposé dès 1924 une classification des drogues en cinq groupes qui reste d'actualité à quelques restrictions près du fait que depuis cette date sont apparues d'autres substances synthétiques ou semi-synthétiques susceptibles d'être déviées et qui ne figurent pas dans le tableau d'origine. C'est le cas par exemple des amphétamines découvertes en 1930. Une nouvelle classification réactualisée, conservant le caractère clinique de Lewin a donc été proposée (34). Elle est reproduite dans le tableau ci-dessous où ne figurent que les médicaments détournés.

Euphorisants	-Opium et ses dérivés (morphine et héroïne)
Dépresseurs du S.N.C.	-Barbituriques -Hypnotiques non barbituriques -Benzodiazépines
Excitants ou stimulants (psychoanaleptiques)	-Amphétamines -Anorexigènes -Vasoconstricteurs rhinopharyngés -Phényléthanolamine et dérivés -Certains antidépresseurs
Hallucinogènes	-Datura -Anticholinergiques centraux de synthèse -Antinaupathiques
Enivrants	-Colles, solvants, carburants, alcools

Autres	-Antitussifs: RESPILENE® -Corticoïdes à forte dose - β_2 sympathomimétiques: salbutamol -Antidépresseurs: amineptine, SURMONTIL® -ATURGYL®, DETURGYLONE® -Antipaludéens
--------	--

Tableau G1: Classification des médicaments déviés

II.2.3 Données épidémiologiques

II.2.3.1 Place des psychotropes dans la consommation de

toxiques

Les statistiques d'interpellations policières entre 1979 et 1988, concernant l'usage de toxiques, montrent que la part des psychotropes et de la morphine est minime, par rapport à celle occupée par l'héroïne ou le cannabis, et que leur consommation a diminué de 1979 à 1988. Le nombre d'interpellations, ayant triplé en 10 ans, explique cette réduction de consommation, qui en valeur absolue a, en fait doublé, pour les psychotropes. La morphine et l'opium sont, quant à eux, en nette diminution liée en partie aux difficultés d'approvisionnement (38).

Les toxicomanies aux psychotropes sont difficiles à évaluer car elles interviennent à différents niveaux, en atteignant d'une part les sujets non recensés comme toxicomanes alors qu'ils présentent des critères de dépendance vis à vis du produit utilisé et d'autre part parce que ce type de toxicomanie n'est en général pas exclusif. Elle concerne en effet les toxicomanes avérés à des produits illicites qui utilisent aussi les psychotropes.

Plusieurs études ont cependant démontré l'importante consommation de psychotropes chez les jeunes toxicomanes, liée d'une part à une prescription courante et banalisée des anxiolytiques et hypnotiques surtout et d'autre part à une consommation abusive chez les parents

augmentant le risque de toxicomanie chez l'adolescent. Un lien entre l'usage d'alcool et de tabac ou de drogues illicites et la toxicomanie aux psychotropes a aussi été démontré (33).

II.2.3.2 Portrait théorique d'un toxicomane

Ce portrait définit les caractères du toxicomane, toutes drogues confondues.

L'immense majorité des toxicomanes demeure sans profession définie, le secteur secondaire représentant 30 à 35 % d'entre eux.

L'utilisateur est un homme dans 9 cas sur 10. La proportion d'hommes a augmenté d'environ 10 % ces dernières années.

Il semble y avoir un vieillissement général de la population toxicomane depuis 1985. C'est la tranche des 21-25 ans qui fait l'objet du plus grand nombre d'interpellations et les tranches des 26-30 ans, 31-35 et 36-40 ans marquent une progression. Seule la tranche des 16-20 ans, actuellement en deuxième position, régresse depuis 1984.

Le marché clandestin est alimenté à la fois par le trafic illicite et par les substances détournées de leur destination normale à la suite de vols au préjudice des médecins, pharmaciens, hôpitaux ou d'ordonnances fabriquées ou falsifiées. Il semblerait cependant que ce type de délit soit en baisse depuis 1987.

Le toxicomane est donc:

- un homme dans 9 cas sur 10
- âgé de 25 ans
- sans profession
- consommant surtout l'héroïne et/ou le cannabis.

II.2.4 Les médicaments détournés

II.2.4.1 Effets recherchés et utilisation

La classification de Jean Delay répartit les psychotropes en trois grands groupes selon leur effet principal:

-les psycholeptiques qui sont des déprimeurs de l'activité psychique, en agissant sur la vigilance (hypnotiques) ou sur l'humeur (neuroleptiques)

-les psychoanaleptiques qui, à l'inverse des précédents, stimulent la vigilance (amphétamines et psychostimulants) ou redressent l'humeur (antidépresseurs)

-les psychodysleptiques qui perturbent l'activité mentale c'est à dire le cours de la pensée, l'image du corps et la perception du réel et qui entraînent l'apparition de mécanismes délirants tels des hallucinations, des illusions visuelles, des phénomènes mnésiques et émotionnels particuliers et des troubles du comportement. Un certain nombre de produits n'appartenant pas à cette liste, présentent ces mêmes effets dans certaines conditions d'utilisations comme les analgésiques centraux ou périphériques, les sédatifs, les antitussifs ainsi que les médicaments à effets psychotropes latéraux.

Cette répartition des psychotropes en fonction de leur effet doit cependant être modulée, car les effets pharmacologiques peuvent varier en fonction de la posologie, du mode d'administration, de facteurs liés au sujet et des associations éventuelles avec d'autres psychotropes ou substances toxiques. L'alcool peut ainsi transformer un hypnotique en un produit psychodysleptique ou analeptique.

Les polyintoxications sont fréquentes, soit parce que l'association est recherchée en vue d'une potentialisation (alcool + benzodiazépine ou héroïne + codéine) ou au contraire pour pallier certains effets indésirables (alternance amphétamine et barbiturique).

Les toxicomanies médicamenteuses se présentent de manière assez différente selon les substances et l'ingestion de psychotropes par un toxicomane peut intervenir à différents moments:

-comme produits de la "défonce" ou adjuvants de la "défonce" dans les polytoxicomanies

-comme produits rendant plus confortable le sevrage physique

-comme produits de substitution aux produits illicites quand le toxicomane n'en dispose plus

-comme produits initiateurs de la toxicomanie

-comme tout premier produit à effet psychotrope dans la vie du sujet ("bébé théralène"). Il serait d'ailleurs intéressant à ce sujet de connaître l'incidence de l'administration de substances sédatives chez le bébé sur la consommation et la toxicomanie aux psychotropes de l'adulte.

H.2.4.2 Les psychotropes utilisés

Sont présentées ici les classes médicamenteuses et principales spécialités faisant l'objet d'un usage détourné connu. Le tableau G 2, présenté en annexe n° 3 regroupe chaque classe avec pour chacune le mode d'administration le plus fréquent, les modalités d'utilisation et les effets recherchés ainsi que, succinctement, les complications possibles propres à chaque classe.

L'utilisation de drogues ou de psychotropes peut en effet entraîner à la fois des complications médicales liées en partie au type de substance et à son mode d'utilisation (risque septique en cas d'injection) et des complications psychiatriques qui dépendent du psychotrope et de la personnalité souvent pathologique du toxicomane. Le syndrome déficitaire des toxicomanes, les syndromes dépressifs, les états confusionnels, les accès psychotiques aigus, l'anxiété, l'angoisse, les troubles du sommeil, les détériorations et l'alcoolisme sont des complications évolutives de la toxicomanie (44).

Une étude suédoise sur les falsifications d'ordonnances et l'abus de médicaments, menée auprès des pharmacies de 1982 à 1986 a montré que:

-le nombre d'ordonnances falsifiées a doublé en 5 ans, lié d'une part à une attention plus importante des pharmaciens mais aussi à une augmentation des falsifications d'ordonnances.

-les détournements concernent en premier lieu les psychotropes (62 % des cas) puis les analgésiques (25 % des cas). De plus les benzodiazépines constituent à elles seules plus de 52 % des falsifications avec le diazépam, le flunitrazépam, le nitrazépam et le flunitrazépam (48).

II.2.4.2.1 Les analgésiques morphinomimétiques

La morphine, le dextromoramide (PALFIUM®), la péthidine (DOLOSAL®) et surtout la buprénorphine (TEMGESIC®) sont recherchés par le toxicomane. L'appartenance au groupe des stupéfiants limite l'utilisation des trois premiers.

Le TEMGESIC®, largement détourné de son usage classique ces dernières années, a fait l'objet d'un arrêté ministériel le 10 septembre 1992, définissant des modalités plus strictes de prescription. Celle-ci doit maintenant être effectuée sur un carnet à souche comme pour les

stupéfiants mais il n'y a pas de limitation de durée de prescription. Par contre, son appartenance à la liste I est maintenue. Cette mesure va-t-elle limiter les détournements d'usage ? Ceci reste à démontrer d'autant plus qu'il est parfois utilisé dans les traitements médicaux du sevrage alors que cette indication ne figure pas dans son A.M.M.. Les prescripteurs doivent être très vigilants à cet égard car ce genre d'utilisation peut perpétrer l'usage détourné.

Il faut également remarquer la présence de morphine et de ses dérivés, à faible dose, dans certaines spécialités de la liste I ou II comme LAMALINE®, SUPPOSEDOL®, PAREGORIQUE LAFRAN®. La prescription de telles spécialités doit s'effectuer avec prudence afin d'éviter ces détournements d'utilisations et la falsification d'ordonnances. Les dérivés de l'opium antidiarrhéiques comme le DIARSED® et l'elixir parégorique sont très recherchés par les héroïnomanes et les morphinomanes.

Les analgésiques périphériques ou mineurs tels le dextropoxyphène (ANTALVIC®, DI-ANTALVIC®, PROPOFAN®) sont aussi utilisés par les toxicomanes.

II.4.2.2 Les antitussifs et analgésiques codéinés

Les médicaments antitussifs sont très divers par leur action. Ils agissent soit en déprimant le centre de la toux (codéine et dérivés), par bronchodilatation, par fluidification bronchique, par effet anesthésique ou anti-allergique. Leur pouvoir toxicomanogène est variable et ce sont surtout la codéine et ses deux dérivés, codéthylène et pholcodine, qui sont les plus recherchés par les toxicomanes. Leur accès est facilité par leur vente libre en pharmacie. Cependant, une mesure prise en 1987, afin de réduire l'abus de ces spécialités, limite la délivrance à une seule boîte lors de demandes spontanées.

Les codéinomanies sont de plus en plus fréquentes: elles constituent 10 à 15 % des toxicomanies (37).

Les spécialités analgésiques et antitussives renfermant de la codéine ou ses dérivés sont nombreuses. Les plus courantes sont ORALGAN®, VEGANINE®, MIGRALGINE®, LINDILANE®, COMPRALGYL®, EFFERALGAN CODEINE®, CODOLIPRANE®, SALGYDAL®, SUPPOMALINE® pour les analgésiques et NEO-CODION®, NETUX®, DINACODE®, EUCALYPTINE LEBRUN®, QUINTOPAN®, TUSSIPAX®, CODETHYLIN HOUDE®(codéthyline), VEGETOSERUM® (codéthyline), DENORAL® (pholcodine) et TUSSIFED® (dextrométorphane) pour les antitussifs.

II.2.4.2.3 Les anxiolytiques et hypnotiques

Les benzodiazépines, largement utilisées par le toxicomane en état de sevrage ou comme substitut aux opiacés, nécessitent une plus grande vigilance dans leur prescription actuellement trop banalisée, ces molécules étant réputées maniabiles et sans dangers.

Les toxicomanes montrent une préférence pour certaines molécules telles le flunitrazépan (ROHYPNOL®), le clorazépan (TRANXENE®), le diazépam (VALIUM®), ou le triazolam (HALCION®), dont l'association avec l'alcool entraîne des comportements de soumission amnésique. Le détournement concerne surtout des molécules à demi-vie courte ou moyenne. Cependant, des études expérimentales ont montré que l'oxazépan présente un risque d'abus très inférieur à celui du diazépam (21).

Le pourcentage d'abus des benzodiazépines est faible en ce qui concerne la population générale (2 % des ménages) alors qu'une forte proportion de toxicomanes les utilisent en association le plus souvent, les benzodiazépines n'étant jamais la drogue majeure.

Selon une étude écossaise, les benzodiazépines seraient la première classe recherchée par les toxicomanes et plus particulièrement le diazépam et le témazépam (46). Aux Etats-Unis, 50 % des toxicomanes et alcooliques consomment des benzodiazépines ainsi que 30 à 40 % des

utilisateurs d'opiacés et les détournements d'usage dans la population aurait augmenté de 3,1 % à 7,1 % de 1982 à 1985.

D'autre part, toujours aux Etats-Unis, le chlórdiazépoxyde et le diazépam ont été soumis à une liste restrictive d'utilisation car ils présentaient un potentiel d'abus et de dépendance important, alors que jusqu'en 1975, le diazépam était la première molécule prescrite (22).

A coté de ces toxicomanies, on trouve la pharmacomanie entretenue par des prescriptions au long cours de ces molécules dont la France est le premier consommateur.

Tous les barbituriques peuvent être utilisés par les toxicomanes à l'exception du phénobarbital, à demi-vie longue et qui ne semble pas posséder de pouvoir toxicomanogène. Sont recherchés surtout ceux à demi-vie courte, utilisés soit seuls, soit en association. Le sécobarbital (IMMENOCTAL®, BINOCTAL® avec l'amobarbital) et le pentobarbital (NEMBUTAL®) sont les plus utilisés. Leur prescription est réglementée et soumise à la délivrance d'ordonnance sur carnet à souche.

L'OPTALIDON®, analgésique à base de noramidopyrine, associait avant dans sa composition du butalbital très recherché également. Des mesures réglementaires l'ont supprimé de cette spécialité.

D'autres molécules barbituriques (barbital, vinylbital), moins recherchées cependant mais nécessitant quand même une certaine prudence, sont renfermées dans diverses spécialités telles le TEDRALAN®, antiasthmatique, SYMPATHYL®, VERIANE BURIAT® phytothérapie et VISCERALGINE SIMPLE®, antispasmodique.

II.2.4.2.4 Psychostimulants et anorexigènes

Les amphétamines pures ne sont plus disponibles et les autres amines de synthèse sont retirées du marché (TONEDRON®). Un seul produit à base d'amphétamine associée au phénobarbital subsiste: ORTENAL®, inscrit à la liste I. Une opération chimique simple, bien connue des toxicomanes permet de séparer les deux produits et d'obtenir ainsi n'importe quelle quantité d'amphétamine.

Les autres produits stimulants du même type (ORDINATOR®, PROMOTIL®) peuvent donner lieu à des abus.

Cependant, les produits les plus recherchés sont les anorexigènes à l'exception de la dexfenfluramine (ISOMERIDE®). Ce sont des dérivés amphétaminiques induisant le même type d'abus. Sont surtout concernés le DININTEL®, TENUATE DOSPAN®, et à un moindre degré, FENPROPOREX®, MODERATAN® et PREFAMONE®.

L'abus chronique d'anorexigènes et de psychostimulants est un phénomène qui touche en général des populations assez stéréotypées comme l'étudiant, l'obèse, la femme jeune soucieuse de son poids, le sportif et le polytoxicomane.

Un autre type moins courant de psychostimulant est l'amineptine (SURVECTOR®) produit dopaminergique de la classe des antidépresseurs qui, à haute dose est toxicomanogène. Il entraîne un état de stimulation de type amphétaminique

II.2.4.2.5 Les antidépresseurs et neuroleptiques

Les antidépresseurs autres que l'amineptine et les neuroleptiques sont rarement détournés de leur usage, ces derniers étant mal tolérés par les toxicomanes (troubles dyskinétiques). L'appétence est faible pour ces produits.

On utilise plutôt ces deux classes chez le toxicomane déprimé ou déficitaire à doses thérapeutiques pour les premiers et dans les toxicomanies sévères pour les seconds pour leur effet sédatif majeur.

II.2.4.2.6 Les antiparkinsoniens

Il s'agit surtout des anticholinergiques et plus particulièrement du trihexyphenidyle (ARTANE®), surtout utilisé en association avec l'alcool. Les autres molécules comme AKINETON® , DISIPAL® sont recherchés à un degré moindre ou pas du tout comme le LEPTICUR®.

Dans la même famille des anticholinergiques, existe un certain nombre de substances ayant des propriétés toxicomanogènes comme la belladone. Les produits antiasthmatiques type Datura, qui ont ces mêmes propriétés, ont été retirés du marché en 1992 du fait d'une trop grande déviation dans un but toxicomane.

II.2.4.2.7 Les laxatifs

La prise excessive de laxatifs constitue la "maladie des laxatifs" et peut entraîner une pharmacodépendance définie par la prise continue et immodérée. Toutes les molécules sont concernées.

II.2.4.2.8 Les substances bêta-actives

Ces molécules sont largement utilisées en thérapeutique cardio-vasculaire et pulmonaire et peuvent faire l'objet d'abus, les bêtabloquants par leur effet sédatif des manifestations de l'anxiété et les bêta-mimétiques pour le confort et le "mieux-être" qu'ils procurent (VENTOLINE®, salbutamol). Ces derniers peuvent être à l'origine de surdosage.

II.2.4.2.9 Les médicaments de la sphère O.R.L.

Les pulvérisations nasales itératives de spécialités renfermant des vasoconstricteurs nasaux (ATURGYL®, DETURGYLONE®) peuvent être responsables d'une pharmacodépendance réelle. L'abus de vasoconstricteurs adrénergiques, qui dans un premier temps procurent un soulagement

provisoire du malade entraîne par la suite une maladie auto-entretenue: la rhinite atrophique croûteuse (39). La prévention de cette toxicomanie repose essentiellement sur une limitation de l'utilisation de ces substances à des épisodes aigus, sur des périodes courtes ne dépassant pas dix jours.

Parmi les antitussifs non opiacés et non antihistaminiques, figure le zipéprol (RESPILENE®) et plusieurs cas d'abus de zipéprol ont été signalés en France et en Italie (45) (42). L'utilisation à dose massive en vue d'un effet psychodysléptique se complique par contre de complications neurologiques à type de crises convulsives parfois mortelles. La courte durée des effets recherchés est responsable d'absorptions itératives. Le plus souvent, il constitue un élément parmi d'autres dans le cadre d'une polytoxicomanie.

II.2.4.2.10 Les anabolisants

Ils font parfois l'objet de véritables pharmacodépendances chez les sportifs de haut niveau.

Les spécialités citées pour chaque classe ne sont pas exclusives. Ce ne sont que des exemples parmi toutes les spécialités existantes dans chaque classe et qui présentent le même potentiel de déviation.

II.2.5 Les ordonnances "trafiquées"

Les ordonnances irrégulières, curieuses ou falsifiées se reconnaissent à certains critères qui doivent attirer l'attention:

- en-tête confectionné ou en-tête hospitalier sans identification du prescripteur

- photocopie d'ordonnance

-absence de feuille de maladie

-grattages, surcharges, ratures au niveau du dosage, du nombre de boîtes ou de la posologie, de la durée du traitement ou encore de la quantité déjà délivrée

-des rajouts facilités par un espace laissé entre l'en-tête et la première ligne de prescription ou entre la dernière ligne et la signature

-le nombre de renouvellements: ordonnance avec de multiples cachets de pharmacies différentes.

L' enquête réalisée nous a permis d'effectuer une estimation quantitative des spécialités détournées en Isère et dans les différentes régions de France et de déterminer quels sont les classes et spécialités les plus recherchées, le mode de demande et les classes d'âges concernées.

- MATERIEL ET METHODE -

III. MATERIEL ET METHODE

III.1 Population

Les deux enquêtes ont été réalisées auprès de deux populations de pharmaciens constituées d'une part, par l'ensemble des pharmacies du département de l'Isère qui en compte 403 au total et d'autre part, par les pharmaciens du Centre d'Assurance Qualité de l'Acte Pharmaceutique ou groupe SVP dirigé par le Professeur J. Calop, pharmacien praticien hospitalier à Grenoble. Ce groupement réunit 174 pharmaciens, répartis sur l'ensemble de la France, de manière à peu près homogène, en zone rurale et urbaine. Parmi eux, 23 sont établis en Isère.

Cette double enquête s'adressait aussi bien aux pharmaciens titulaires qu'aux pharmaciens assistants et chaque pharmacie a reçu un exemplaire de chaque questionnaire. Nous n'avons pas voulu envoyer autant de questionnaires qu'il y avait de pharmaciens par pharmacie afin de ne pas doubler les réponses, les pharmaciens ayant la possibilité de répondre ensemble ou séparément si les avis étaient différents, en réalisant une photocopie.

Nous avons choisi d'effectuer les enquêtes à la fois auprès des pharmaciens de l'Isère et du groupement SVP car cela nous permettait non seulement de disposer d'un échantillon plus important mais aussi de pouvoir comparer les réponses et les motivations des pharmaciens des différentes régions avec celles des pharmaciens de l'Isère.

III.2 Méthode

Les pharmacies de l'Isère ainsi que les pharmaciens du groupe SVP ont reçu les deux questionnaires pour la première fois entre le 12 et le 25 septembre 1992.

Afin de faciliter le tri des réponses, nous avons envoyé des questionnaires différents par la forme aux pharmaciens SVP et aux pharmaciens de l'Isère, puisque nous voulions ensuite traiter les réponses des deux groupes séparément. Il faut noter que les 23 pharmaciens SVP de l'Isère ont été considérés tout au long de l'enquête comme appartenant à l'Isère et non pas au groupe SVP. Les considérer hors de l'Isère en les plaçant dans le groupe SVP aurait faussé la qualité et la quantité des réponses de l'Isère alors qu'ils sont avant tout des pharmaciens Isérois.

Une relance des pharmaciens qui n'avaient pas répondu lors du premier envoi s'est déroulée au cours de la deuxième quinzaine de novembre 1992.

La clôture des résultats a eu lieu le 31 janvier 1993.

Une pré enquête avait été réalisée avant auprès d'un échantillon de 26 pharmaciens de Savoie, choisis au hasard et n'étant pas amenés à participer par la suite. Nous avons obtenu 5 réponses soit 19,2 % des envois. Celles-ci n'ont pas entraîné de grandes modifications des questionnaires, que ce soit au niveau de la forme ou du fond.

Le recueil des résultats s'est fait au laboratoire de pharmacovigilance du C.H.U. de Grenoble et la saisie et l'exploitation des réponses sur logiciel de base de données 4^{ème} DIMENSIONS Macintosh.

L'analyse des résultats ne sera que descriptive et comparative à l'aide de pourcentages.

III.3 Les questionnaires

En collaboration avec le laboratoire de Pharmacovigilance et le Centre d'Assurance Qualité de l'Acte Pharmaceutique, nous avons réalisé deux questionnaires, indépendants l'un de

l'autre, concernant d'une part le nouvel arrêté d'octobre 1991 réglementant la prescription des hypnotiques et anxiolytiques et d'autre part l'usage détourné des médicaments. Ce sont, grâce aux points de vue des pharmaciens, deux études qualitatives du comportement des médecins et des patients face à ces nouvelles règles de prescription mais aussi quantitatives en ce qui concerne les médicaments faisant l'objet d'un usage détourné.

Seule la première partie concernant le pharmacien notificateur est commune aux deux questionnaires.

III.3.1 Forme des questionnaires

Nous avons essayé de leur donner la forme la moins dissuasive possible en employant le plus souvent des questions fermées avec des réponses Oui / Non ou en rayant les mentions inutiles. Ceci facilite également le dépouillement et la saisie des réponses.

Cependant, il semblait important de laisser aux pharmaciens une marge plus grande sur certains points ou de leur permettre d'expliquer une réponse. C'est pourquoi, d'autres réponses sont ouvertes et d'autres mixtes.

Aucune proposition de molécules n'est faite à aucun moment et ceci volontairement, afin d'éviter d'influencer les réponses.

III.3.2 Contenu

Les deux questionnaires ainsi que la lettre d'accompagnement sont intégralement reproduits dans l'annexe n° 3. Les questionnaires du groupement SVP étaient accompagnés d'une lettre supplémentaire de motivation du président du groupe.

* **1^{er} questionnaire:** Enquête sur les effets éventuels de l'arrêté limitant la durée de prescription des hypnotiques et des anxiolytiques (07/10/1991).

Son but était de déterminer quelles étaient les conséquences de la mise en application de l'arrêté en mars 1992 tant d'un point de vue positif que négatif.

Celui-ci comporte trois grandes parties.

Dans un premier temps, il nous a paru intéressant de connaître la qualité du pharmacien notificateur et la zone géographique dans laquelle se trouve sa pharmacie. En effet, il semblait important de rechercher l'influence de la zone sur la nature des prescriptions des anxiolytiques et hypnotiques et surtout sur les déviations d'utilisations des médicaments.

Quatre zones géographiques de localisation étaient proposées: rurale, banlieue, centre-ville et centre-commercial, sans autres précisions. Ce sont donc les pharmaciens qui ont apprécié leur localisation. Lors de la saisie des résultats, des corrections ont été effectuées pour quelques fiches de l'Isère en rapport avec les autres réponses reçues et avec certaines données théoriques.

Pour l'enquête, on a en effet considéré que:

-une pharmacie se trouve en centre-ville lorsqu'il y a plus de 5 pharmacies dans la même zone: pharmacies de Voiron, Vienne, Bourgoin-Jaillieu et Grenoble pour l'Isère

-une pharmacie est localisée en banlieue lorsqu'elle se situe dans un rayon d'environ dix kilomètres autour de la ville

-une pharmacie se trouve en zone rurale lorsqu'elle est établie à plus de 10 kilomètres d'une ville et qu'il y a moins de 5 pharmacies à proximité

-enfin, la zone de centre-commercial est tout à fait indépendante du nombre d'habitants ou de pharmacies alentour. C'est l'appartenance à un groupement de commerces ou à une galerie marchande qui prime puisque cette situation peut favoriser le passage.

Le nom et l'adresse du pharmacien étaient facultatifs et ne m'ont servi qu'à trier les réponses avant la relance afin d'éviter un deuxième envoi inutile.

En ce qui concerne l'arrêté, avant d'en connaître les conséquences, il semblait intéressant de savoir si les pharmaciens en avaient pris connaissance et par quels moyens et d'autre part quelles étaient pour eux les nouvelles durées de prescription et de délivrance des hypnotiques et anxiolytiques.

Dans une deuxième partie, nous avons cherché à déterminer si les pharmaciens avaient constaté des modifications récentes des prescriptions, modifications aussi bien positives comme une diminution des mentions "A Renouveler" et diminution de la durée de prescription ou bien négatives avec augmentation de la posologie de manière à permettre un stockage de médicaments ou fréquence accrue de demandes d'anxiolytiques et d'hypnotiques sur ordonnance périmée, falsifiée ou sans ordonnance.

A côté de ces conséquences récentes, il y a aussi celles à plus long terme, à savoir diminution de la durée totale de prise de ces médicaments, baisse du nombre de médicaments prescrits ou report des hypnotiques et anxiolytiques vers d'autres médicaments "plus doux".

Enfin en dernière partie, il était nécessaire de laisser la parole aux pharmaciens voulant s'exprimer sur l'arrêté, sa mise en place et ses conséquences auprès des médecins et du public.

*** 2^{ème} questionnaire: Suspicion de déviation d'utilisation des médicaments**

Ce questionnaire se présente sous la forme d'une fiche individuelle concernant le cas précis d'un patient dont les pharmaciens devaient préciser l'âge, le sexe, le ou les spécialités faisant l'objet d'une demande en vue d'un usage détourné, avec ou sans ordonnance, ainsi que la forme galénique et la posologie.

Nous avons envoyé à chaque pharmacie consultée, trois exemplaires de cette fiche de manière à ne pas limiter le pharmacien dans ses réponses.

Les exemples de cas de déviations médicamenteuses ne se limitaient pas à une période définie et limitée dans le temps. Cette étude rassemble à la fois les cas qui ont eu lieu durant l'enquête et ceux antérieurs à cette période et qui sont revenus à la mémoire des pharmaciens.

Dans le cas où la demande s'effectuait à l'aide d'une ordonnance, il fallait préciser si celle-ci était authentique, falsifiée, photocopiée ou volée et si possible joindre sa photocopie au questionnaire.

En dernier lieu, puisqu'il y avait suspicion d'usage détourné des spécialités citées, il était intéressant d'en définir le mode d'administration. Cette dernière question était bien sûr laissée à la libre appréciation du pharmacien et les réponses obtenues ont donc un caractère tout à fait subjectif.

- RESULTATS -

IV RESULTATS

IV.1 Arrêté réglementant la prescription des hypnotiques et anxiolytiques

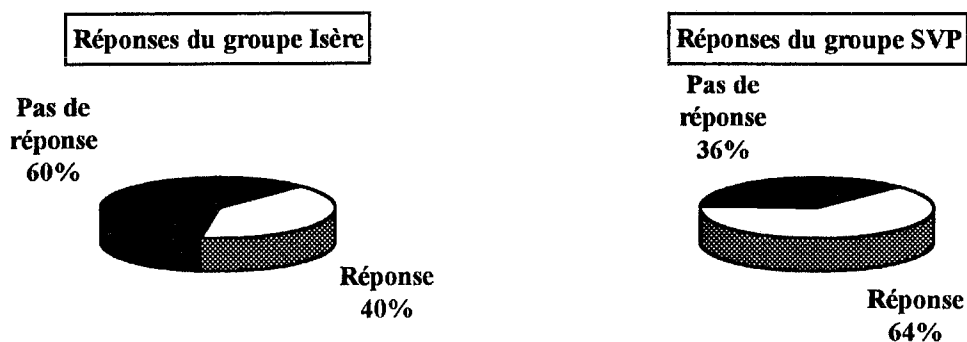
IV.1.1 Taux de participation

Le nombre de questionnaires rendus pour le groupe de l'Isère est de 162 sur les 403 exemplaires envoyés. Un tiers de ces réponses a été récupéré après la relance de novembre.

En ce qui concerne le groupe Giphar, nous avons tenu à séparer les pharmacies SVP de l'Isère et hors Isère. Les 23 pharmaciens de l'Isère du groupe Giphar ont donc reçu un questionnaire Isère et ont été inclus dans les résultats de l'Isère.

Pour les 151 pharmaciens SVP hors Isère, nous avons reçu 96 réponses dont 20 après la relance de novembre.

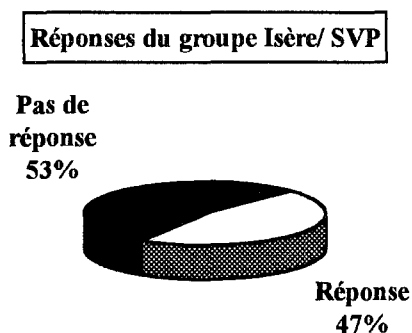
Le taux de réponses des deux populations de pharmaciens, après la relance, est le suivant:



On constate une participation sensiblement plus importante parmi les pharmaciens appartenant au groupe SVP. En revanche, il faut noter, d'une part, que les 23 pharmaciens SVP de l'Isère n'influent pas de manière significative sur les résultats de ce groupe. Il n'est donc pas nécessaire de traiter leur réponse séparément.

D'autre part, pour la suite du questionnaire, on ne constate aucune différence importante entre les réponses des deux groupes aux différentes questions posées. Pour cette raison, il ne m'a pas paru nécessaire de différencier les résultats en fonction des deux échantillons consultés. Dans toute l'analyse des résultats de cette enquête, on considérera donc que l'échantillon sondé est de 554 pharmaciens.

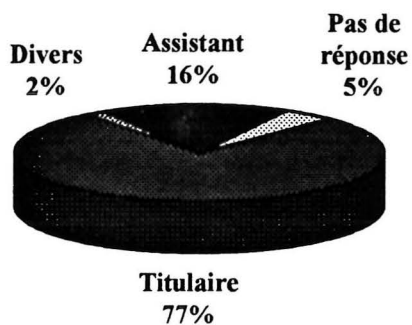
Le taux de réponses de l'échantillon Isère / SVP confondus devient alors:



IV.1.2 Qualité du pharmacien notificateur

Les titulaires représentent le plus fort taux de participation à cette enquête, loin devant les assistants. Ceci s'explique par le fait que le courrier leur était personnellement adressé.

Réponses du groupe Isère /SVP



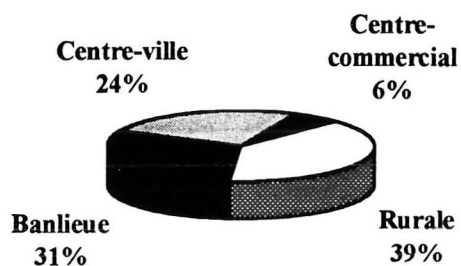
Sont classés dans la catégorie Divers, les titulaires qui ont répondu en collaboration avec leur assistant ou préparateur ou encore le pharmacien directeur adjoint.

IV.1.3 Répartition géographique des réponses

Nous avons cherché, par cette question, une éventuelle influence de la zone géographique dans laquelle se trouve la pharmacie sur la nature des réponses.

La répartition des pharmacies ayant participé est la suivante:

Réponses du groupe Isère /SVP

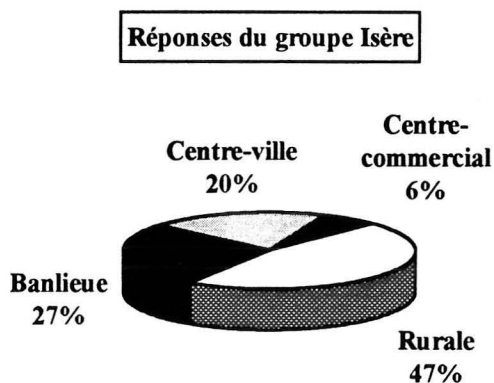


On observe un taux de réponses élevé en zone rurale devant le taux de participation des pharmacies de banlieue et de centre-ville, les pharmacies des centre-commerciaux constituant

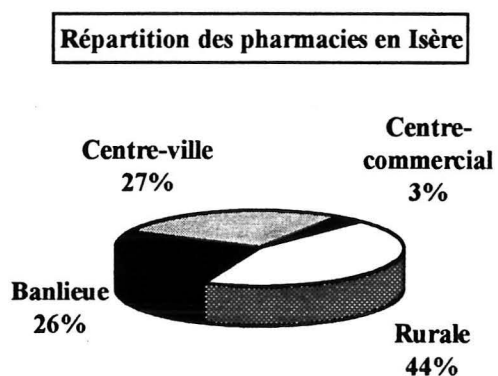
une part minime sur l'ensemble des réponses. Il ne faut oublier que ces chiffres correspondent aux réponses données par les pharmaciens, selon leur propre appréciation.

Sur ce point, il est intéressant d'exprimer les résultats de l'Isère en fonction du nombre de pharmacies existant dans chaque zone afin de déterminer le taux réel de participation selon les zones en Isère.

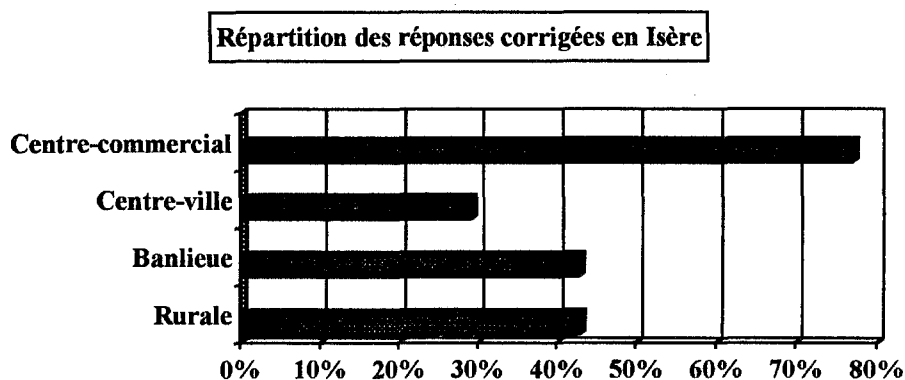
La répartition géographique des réponses en Isère est la suivante:



En Isère, les 403 pharmacies existantes sont réparties de la manière suivante:



Si l'on tient compte du nombre de pharmacies présentes dans chacune des zones, on obtient alors le taux de répartition corrigé des réponses en fonction des zones géographiques:



On remarque un très fort taux de participation des pharmacies de centre-commercial devant les pharmacies de Banlieue et de zone rurale. Le faible nombre de pharmacies établies en centre-commercial explique en partie le pourcentage élevé de participation.

Cette comparaison des résultats n'est malheureusement pas possible pour les pharmaciens du groupe SVP puisque ceux-ci se trouvent être répartis dans différentes régions et qu'il est difficile d'apprécier leur zone de localisation. Je me suis donc limitée à leur propre appréciation.

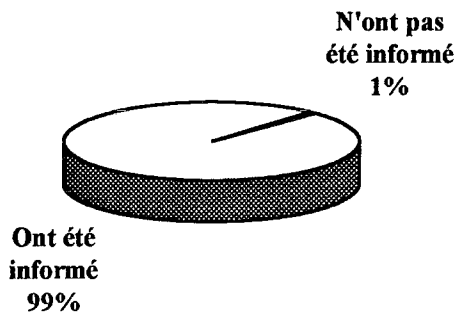
La comparaison de l'ensemble des résultats de chaque zone aux résultats globaux n'a pas permis de montrer une quelconque influence d'une zone géographique par rapport à une autre. Les résultats sont similaires pour chacune des quatre zones et ceci s'explique peut-être par un échantillon de taille insuffisante pour permettre des comparaisons significatives.

IV.1.4 Information et connaissance de l'arrêté

IV.1.4.1 Information

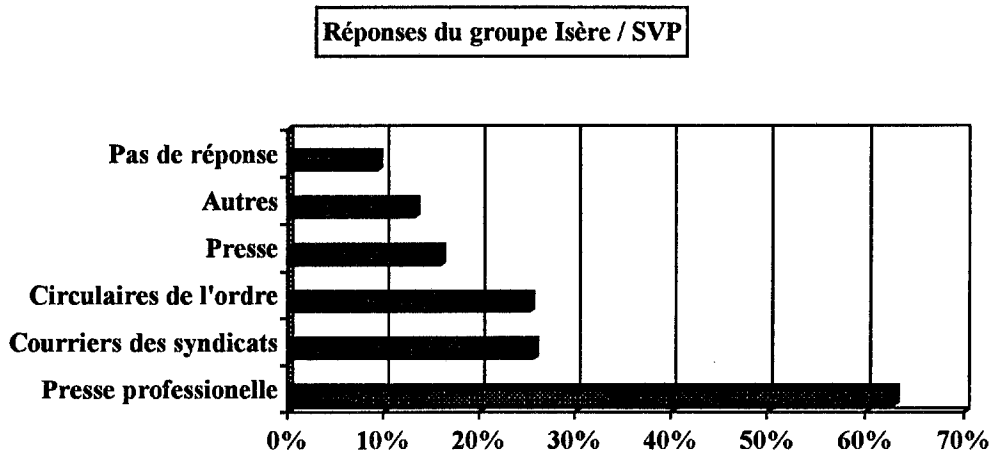
Les pharmaciens, dans la grande majorité, estiment avoir été informés de la mise en place du nouvel arrêté et de son contenu. Seuls deux pharmaciens sur la totalité de l'échantillon donnent une réponse négative.

Réponses du groupe Isère / SVP



IV.1.4.2 Mode de connaissance

Il était intéressant de connaître par quels moyens les pharmaciens avaient pris connaissance de la mise en place de ces nouvelles règles de prescription. Les réponses ont été nombreuses et variées:



Le pourcentage de réponses est supérieur à 100 % car cette question appelait des réponses multiples.

On note ici que la majorité des pharmaciens ont mentionné comme premier mode de connaissance la presse professionnelle: "Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires", "Les Actualités Pharmaceutiques" et "Prescrire" ont principalement été cités, devant les courriers des syndicats et les circulaires du conseil de l'ordre.

D'autres ont répondu la "presse" sans autre précision ou "la presse grand public". Ces réponses sont regroupées sous la rubrique Presse.

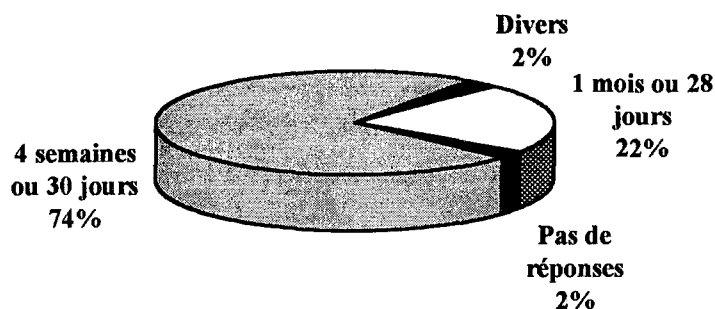
Dans la catégorie Autres, figurent les autres modes d'information cités, à une fréquence nettement plus faible. Ce sont la C.P.A.M.(Caisse Primaire d'Assurance Maladie), les grossistes répartiteurs et les "courriers".

IV.1.4.3 Règles de prescription

*** Hypnotiques**

Pour ce type de substances, la majorité des pharmaciens donne 4 semaines comme durée de prescription. Les autres réponses figurent dans le graphe suivant:

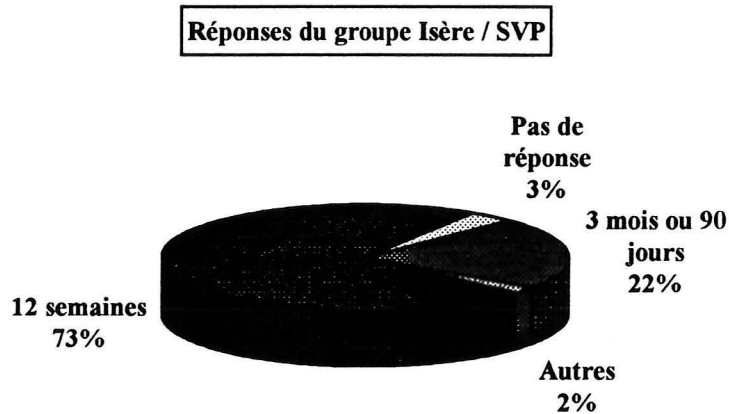
Réponses du groupe Isère / SVP



Sont classées dans la catégorie Divers, les autres réponses citées par quelques pharmaciens qui donnent 15 jours, 7 jours, quelques jours ou "1 mois à renouveler 3 fois" comme durée de prescription pour les hypnotiques.

*** Anxiolytiques**

La prescription des anxiolytiques est limitée à 12 semaines pour la plus grande partie des pharmaciens. D'autres mentionnent différentes durées de prescription regroupées dans le graphique suivant:

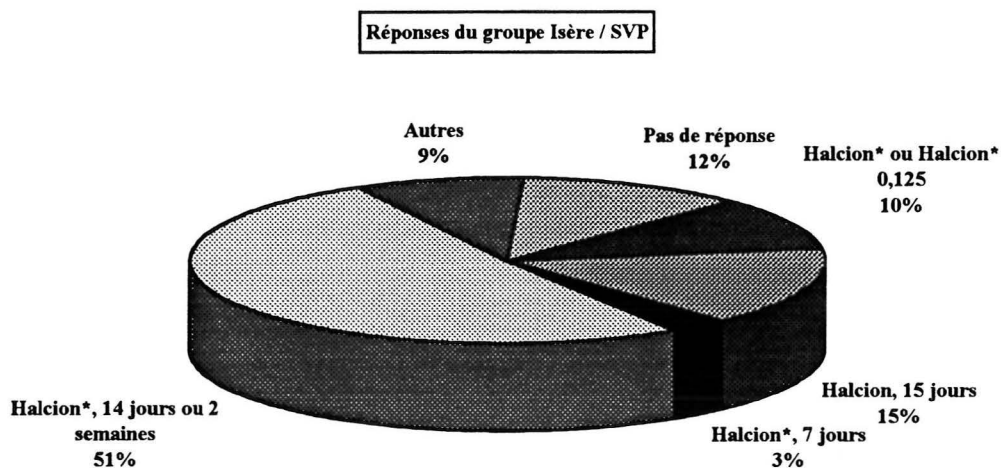


La rubrique "Autres" regroupe les réponses diverses comme 30 jours, 2 mois, "1 mois à renouveler 3 fois" ou "14 jours à 1 mois selon" comme exemples de durée de prescription des anxiolytiques.

*** Cas particuliers**

Les réponses obtenues à cette question ont été nombreuses et diverses. C'est pourquoi, certaines réponses sont regroupées pour rendre les résultats plus clairs.

Les pharmaciens ont dans la majorité cité HALCION® (triazolam) comme spécialité faisant objet de cas particulier, en précisant parfois le dosage ou la nouvelle durée de prescription. Les résultats se répartissent comme suit:



Comme nous pouvons le voir sur le graphique, les réponses ne donnant pas HALCION® comme cas particulier ont été relativement nombreuses. Elles sont regroupées dans la rubrique Autres.

Parmi celles-ci,

- certains pharmaciens ne connaissent pas de cas particuliers
- d'autres les attribuent à différentes spécialités:
 - ROHYPNOL® (flunitrazépam)
 - IMOVANE® (zopiclone), STILNOX® (zolpidem): durée de prescription de 14 jours
 - NOCTRAN® (clorazépate diK, phénothiazines): "changement de classe "
 - ATRIUM® (fébarbamate, difébarbamate): 12 semaines de prescription
 - TRANXENE® (clorazépate diK)
 - VALIUM® (diazépam)

EQUANIL® (méprobamate)

TEMESTA® (lorazépam)

VICTAN® (loflazépate d'éthyle)

Pour ces cinq dernières molécules: application de la règle des hypnotiques pour les anxiolytiques.

- on trouve cités certains changements dans les règles de prescription:

- "prescription limitée à une semaine pour les associations anxiolytiques/hypnotiques ou pour l'HALCION®"

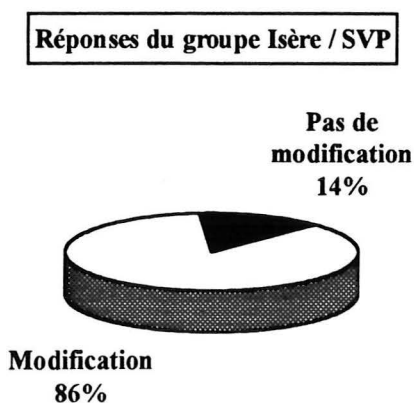
- "application de la règle la plus sévère quand une spécialité renferme les deux catégories de substance"

- "pas de renouvellement pour les hypnotiques"

- enfin, certains pharmaciens répondent "oui" sans précision.

IV.1.5 Modifications des ordonnances.

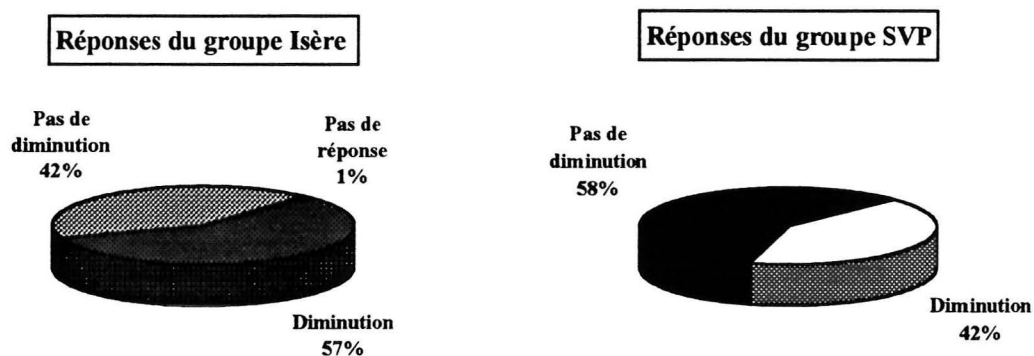
Depuis la mise en application du décret en avril 1992, le taux des pharmaciens qui pensent avoir noté une modification des ordonnances est le suivant:



Parmi ces modifications, figurent une diminution de la durée de prescription, une diminution des mentions "A renouveler" ou une augmentation de la posologie.

IV.1.5.1 Diminution de la durée de prescription

Il convient ici de séparer les résultats de chacun des deux groupes puisque ceux-ci sont curieusement inversés.

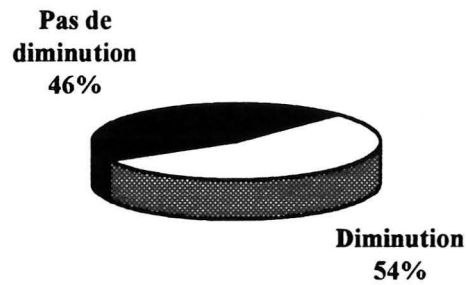


On remarque sur ces deux graphes que la majorité des pharmaciens de l'Isère ont noté une diminution de cette durée de prescription contrairement aux pharmaciens SVP.

IV.1.5.2 Diminution des mentions "A renouveler"

Les résultats sont de nouveau très proches dans les deux groupes. Les pharmaciens s'accordent à dire qu'il y a eu diminution de cette mention sur les ordonnances depuis l'entrée en application du décret.

Réponses du groupe Isère / SVP

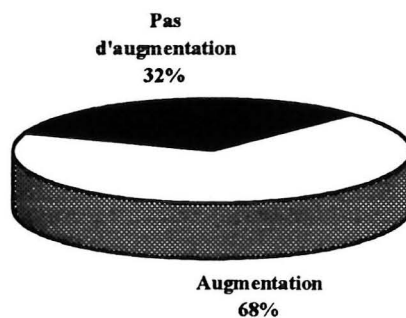


IV.1.5.3 Augmentation de la posologie

Depuis mars 1992, date de mise en application, les pharmaciens ont observé les conséquences immédiates de cette nouvelle loi avec modifications des ordonnances. Celles-ci sont d'une part positives puisqu'il semble que la durée de prescription des hypnotiques et anxiolytiques a diminué et que les renouvellements soient moins fréquents. Cependant, les pharmaciens notifient une augmentation fréquente de la posologie, ce qui permet à la personne de stocker les médicaments et par conséquent de prolonger la durée de prise.

Le graphe suivant nous permet d'apprécier l'importance de ce phénomène:

Réponses du groupe Isère / SVP

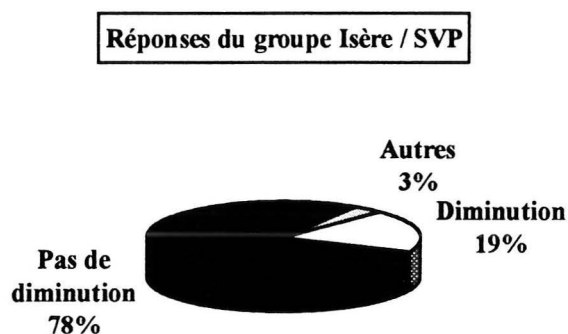


IV.1.6 Conséquences à plus long terme de l'arrêt

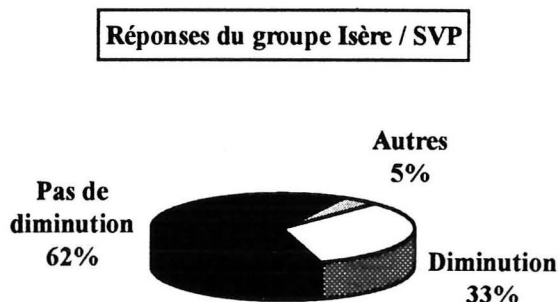
IV.1.6.1 Diminution de la durée totale de prise

Il semblerait que cette question soit un peu trop précoce par rapport à la date de mise en application. Les pharmaciens ont en effet été nombreux à donner une réponse négative et certains ont même précisé qu'ils ne pouvaient pas encore estimer s'il y avait une diminution ou qu'il était trop tôt pour qu'ils puissent se prononcer.

Ces derniers sont regroupés sous la rubrique "Autres" dans le graphique suivant:



IV.1.6.2 Baisse du nombre de médicaments prescrits



Comme dans la question précédente, le taux de réponses positives est faible et ceci peut s'expliquer de la même façon. De même, la catégorie Autres contient à la fois les pharmaciens qui ne savent ou qui ne peuvent pas encore se prononcer. Parmi eux, certains estiment qu'ils n'ont pas un recul suffisant ou que la baisse reste encore à être confirmée.

Par contre, d'autres ont noté une diminution caractéristique des hypnotiques au profit des anxiolytiques. L' HALCION® a aussi pratiquement disparu.

IV.1.6.3 Demande accrue d'anxiolytiques et d'hypnotiques sans ordonnance, sur ordonnance falsifiée ou périmée

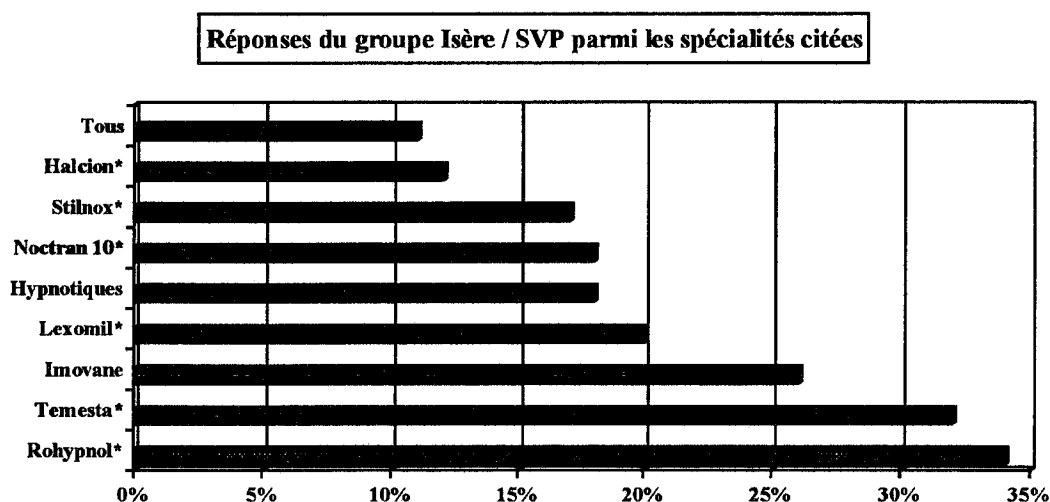
De nombreuses spécialités ont été citées par les pharmaciens. Les réponses sont multiples et diverses et les résultats sensiblement identiques entre les deux populations de pharmaciens.

Cependant, le taux d'abstention à cette question est relativement élevé et m'oblige à diviser l'échantillon global en deux parties de manière à rendre les pourcentages les plus significatifs possibles.

La première partie est représentée par les pharmaciens qui n'ont pas répondu, soit parce qu'ils ne voulaient pas, soit parce qu'ils n'ont pas constaté une fréquence de demande accrue depuis avril 1992. Cette première partie compte 170 pharmaciens qui ne se sont pas prononcés sur 258 soit 65.9 % de l'échantillon global. Ce taux de non-réponse est donc élevé et fausse les résultats si on les ramène à l'échantillon global constitué des deux populations de pharmaciens. C'est pourquoi, les résultats ne seront exprimés que par rapport aux réponses positives, regroupées dans la deuxième partie.

Celle-ci est formée par l'ensemble des pharmaciens qui ont cité une ou plusieurs spécialités faisant l'objet de demandes illégales soit 88 pharmaciens ou 34.1% de l'ensemble des deux populations.

Les spécialités les plus fréquemment mentionnées par ce dernier groupe de pharmaciens figurent dans l'histogramme suivant. On notera que le pourcentage de réponses est supérieur à 100 % car les réponses étaient multiples.



Deux remarques peuvent être faites à propos de ce schéma.

La première concerne les résultats. Il existe une seule différence entre le groupe Isère et SVP pour ce qui est de la catégorie de "hypnotiques". En effet, celle-ci a été beaucoup plus fréquemment signalée en Isère mais cela semble plus tenir à une différence d'expression entre les deux groupes qu'à une demande véritable, les pharmaciens SVP citant plutôt des spécialités qu'une classe médicamenteuse globale. Cependant, l'échantillon des pharmaciens ayant répondu étant assez faible, cette différence devient peu significative et ne nécessite pas la présentation séparée des résultats.

D'autre part, on notera que pour le ROHYPNOL®, le dosage à 2 mg représente 20 % des demandes.

D'autres spécialités ont bien sûr été mentionnées mais leur fréquence parmi l'ensemble des demandes est beaucoup plus faible. Ce sont des cas particuliers à quelques pharmacies, regroupés dans le tableau suivant. Les fréquences données sont toujours calculées par rapport 88 réponses positives.

Spécialités	Fréquence	Remarques
HAVLANE® (loprazolam)	8 %	
LYSANXIA® (prazéпам)	1 %	
MEPRONIZINE® (acéprométazine+méprobamate)	7 %	
MOGADON® (nitrazéпам)	7 %	
NOCTAMIDE® (lormétazéпам)	7 %	
SERESTA® (oxazéпам)	4 %	Dosage précisé 2 fois (10 mg et 50 mg)
XANAX® (alprazolam)	3 %	
VALIUM® (diazéпам)	1 %	
TRANXENE® (clorazéпate)	6 %	
VERATRAN® (clotiazéпам)	1 %	

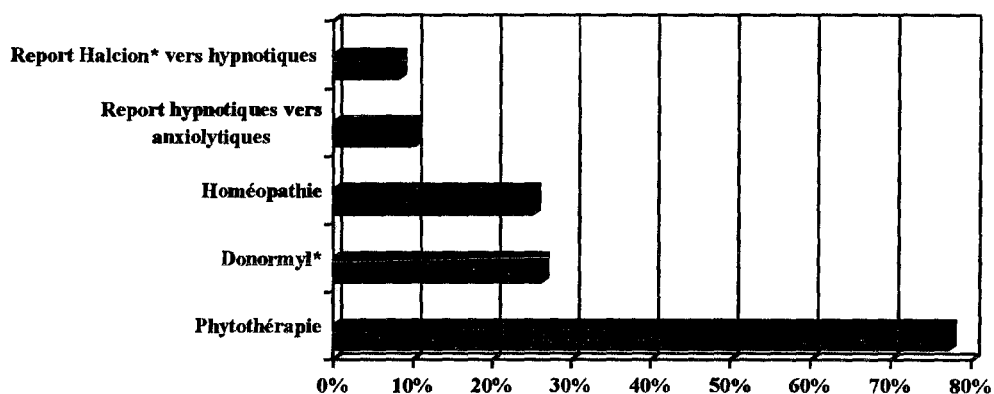
IV.1.6.4 Report des anxiolytiques et hypnotiques vers d'autres médicaments sur prescription, conseils du pharmacien ou en automédication.

A cette question aussi, les pharmaciens ont renvoyé des réponses nombreuses et variées, mentionnant différentes classes thérapeutiques et spécialités. Les résultats sont très proches dans les deux groupes de pharmaciens sondés ce qui permet d'exploiter un échantillon global mais, comme précédemment, le taux de non-réponse est encore important et incite à présenter les résultats par rapport au nombre de réponses positives et non pas pour l'échantillon global.

Cependant, le taux de participation des pharmaciens est ici plus important que pour la question précédente: 143 pharmaciens font mention d'un ou plusieurs reports d'anxiolytiques ou hypnotiques vers d'autres classes médicamenteuses et spécialités. Ces 143 pharmaciens représentent l'échantillon pour lequel les résultats sont calculés. Le pourcentage de participation à cette question est de 55,4 % contre 34,1 % précédemment.

Les principaux reports signalés sont regroupés dans le diagramme suivant.

Réponses du groupe Isère / SVP parmi les réponses positives



Il ressort de ce graphique que la phytothérapie tend à remplacer largement les anxiolytiques et hypnotiques, devant l'antihistaminique sédatif DONORMYL® et l'homéopathie.

En ce qui concerne les reports hypnotique/anxiolytique et HALCION® ---> hypnotique, les réponses étaient inversées pour le groupe SVP et Isère. En Isère, ce sont les reports hypnotique ---> anxiolytique qui prédominent alors que pour le groupe SVP, c'est HALCION® qui tend le plus à être remplacé. Cependant, les réponses de chacun des deux groupes sont insuffisantes et leur présentation séparée aurait peu d'intérêt.

D'après les pharmaciens, les reports concernent différentes classes médicamenteuses qui présentent moins d'inconvénients et qui renferment de nombreuses spécialités amenées à substituer les anxiolytiques et hypnotiques. La classification suivante présente les différentes classes citées par les pharmaciens ainsi que les spécialités mentionnées:

*** la phytothérapie**

C'est le mode de substitution qui est le plus fréquent, le plus souvent sur conseils du pharmacien ou en automédication mais aussi sur prescription.

De nombreuses spécialités ont été citées comme EUPHYTOSE®, SYMPAVAGOL®, SPASMINE®, SYMPATHYL®, VAGOSTABYL®, PASSIFLORINE® ou PHYTOCALM®, spécialités à base de passiflore, valériane... en comprimés ou sirop. Sont citées également les plantes elles-mêmes, en gélules ou en ampoules comme l'aubépine, le coquelicot, l'escholtzia, la valériane ou encore la passiflore.

Les pharmaciens précisent que la phytothérapie est parfois utilisée lors d'un sevrage progressif aux benzodiazépines ou en relais en attente d'une nouvelle ordonnance. Ils la conseillent surtout chez les jeunes, pour éviter les problèmes d'accoutumance.

*** les antihistaminiques sédatifs**

Cette classe médicamenteuse arrive en second, avec une spécialité citée en grande majorité: le DONORMYL® (doxylamine,phénothiazine) comprimés sécables ou effervescents, dosés à 15 mg.

Celui-ci semble connaître un véritable essor devant d'autres spécialités existantes et mentionnées à une fréquence négligeable. Celles-ci se trouvent dans le tableau suivant:

Spécialités	Fréquence
DONORMYL® (doxylamine)	26 %
ATARAX® (hydroxyzine)	< 1 %
PHENERGAN® (prométhazine)	1 %
TOPLEXIL® (oxomémazine)	< 1 %
POLARAMINE® (dexchlorphéniramine)	< 1 %

*** l'homéopathie**

Cette troisième classe fait, également, l'objet de nombreuses demandes, le plus souvent en conseil ou en automédication. Parmi les spécialités inscrites par les pharmaciens, on trouve les plus courantes comme le L 72® des laboratoires Lehning, l' HOMEOGENE 46® et le SEDATIF PC® des laboratoires Boiron ou encore le LENICALM® de Dolisos. Ils citent aussi les principaux remèdes homéopathiques des troubles nerveux: Ignatia, Gelsemium, Nux Vomica, Pulsatilla, Coffea, Chamomilla et Argentum nitricum prescrits le plus souvent la première fois puis utilisés en automédication.

*** les oligo-éléments**

Cette classe a été très peu citée: 3 % des pharmaciens mentionnent le Lithium et le Magnésium comme sédatif des troubles nerveux ou encore le LECITHONE MAGNESIUM® à base de magnésium et de phospholipides cérébraux.

Sur prescription, les pharmaciens ont signalé des modifications et des reports dans les classes des hypnotiques, des anxiolytiques, des antidépresseurs et des neuroleptiques. Leurs fréquences sont par contre bien inférieures à celles des classes précédentes.

Parmi les hypnotiques cités comme étant des substituts à d'autres molécules, on trouve:

Spécialités	Fréquence
IMOVANE® (zopiclone)	11 %
STILNOX® (zolpidem)	
DOLSOM® (amobarbital)	4 %
HAVLANE® (loprazolam)	1 %
Report HALCION® vers hypnotique	8 %

Ce sont en fait les hypnotiques, n'appartenant pas à la classe des benzodiazépines qui sont mentionnés.

En ce qui concerne les anxiolytiques, certains sont prescrits soit à très faible dose contre l'anxiété, soit en remplacement des hypnotiques. Les réponses des pharmaciens sont regroupées dans le tableau suivant:

Spécialités	Fréquence
Anxiolytique à faible dose	1 %
EQUANIL 250® (méprobamate)	< 1 %
SERESTA® (oxazépam) comme hypnotique	< 1 %
Report hypnotique vers anxiolytique	10 %
XANAX® (alprazolam)	1 %
Remplacement anxiolytique par MYOLASTAN® (tétrazépam)	< 1 %

Ces quelques spécialités et reports ne sont en fait mentionnés que par quelques pharmaciens. Ce sont des cas particuliers à quelques pharmacies, ce qui explique ces faibles fréquences de réponses. Il en est de même pour la classe des antidépresseurs: deux spécialités ont été citées à une fréquence inférieure à 1% (PROZAC® (fluoxétine) et SURVECTOR® (amineptine) ainsi que pour les neuroleptiques signalés une seule fois.

Certains pharmaciens donnent également des conseils d'hygiène de vie" lors de la délivrance d'une spécialité amenée à remplacer un anxiolytique ou un hypnotique.

IL faut souligner enfin, que pour les deux dernières questions, aucune spécialité n'a été présentée en exemple afin d'éviter d'influencer les réponses. Ceci explique la diversité des réponses obtenues. De plus, le total des pourcentages est supérieur à 100, les pharmaciens ayant pu donner plusieurs réponses.

IV.1.7 Remarques des pharmaciens

Cette dernière question libre semblait importante pour les pharmaciens qui ont pu ainsi s'exprimer sur cette nouvelle loi, son contenu, sa mise en place et ses conséquences auprès des pharmaciens, médecins et patients. En effet, le nombre de remarques formulé est de 179 pour l'échantillon global soit 69 % de l'ensemble des questionnaires.

De même que pour les deux questions précédentes, les remarques ont été nombreuses et diverses et il m'a donc paru nécessaire de les classer en quatre catégories distinctes. D'une part, les remarques ayant trait à la loi, d'autre part celles concernant les patients et les médecins et enfin les autres remarques regroupées dans la catégorie "Autres".

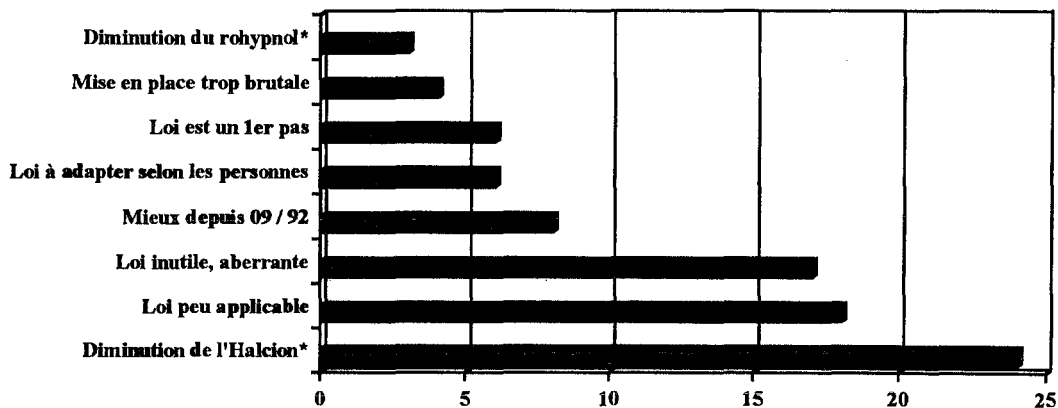
Là aussi, les résultats sont exprimés pour l'ensemble des deux populations de pharmaciens consultés car ceux-ci sont très proches. Cependant, pour chaque catégorie, le nombre de remarques est présenté sous forme de valeurs absolues car chaque pharmacien a pu faire plusieurs remarques dans une ou plusieurs rubriques. Ceci explique que le nombre de réponses soit supérieur au nombre de pharmaciens ayant participé.

D'autre part, l'expression des résultats sous forme de pourcentages ne serait pas significative du fait du faible nombre de remarques formulées dans chaque catégorie. Les quelques cas pour lesquels on observe une différence significative entre les deux groupes seront bien sûr mentionnés.

IV.1.7.1 Remarques relatives à la loi

Les remarques effectuées quant à la loi, sont présentées dans le graphe suivant:

Réponses du groupe Isère / SVP
Nombres de remarques en valeurs absolues sur 86 formulées



Les pharmaciens ont tout d'abord noté une nette diminution de l'HALCION® suite à la mise en place de l'arrêté, attribuée, par un pharmacien, au fait que l'HALCION® ne soit plus

remboursé. Ils ont également observé une diminution du ROHYPNOL®, diminution cependant nettement plus faible puisqu'elle n'est mentionnée que par 3 des pharmaciens contre 28 pour l'HALCION®.

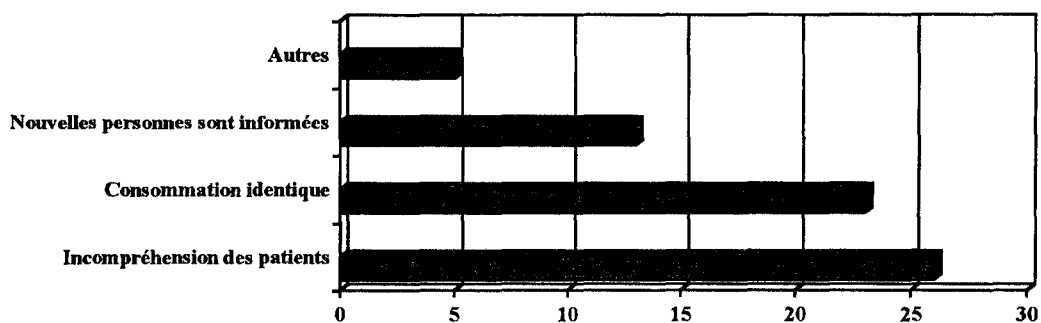
En ce qui concerne la loi elle-même, les avis sont partagés entre le groupe de l'Isère et le groupe SVP. En effet, les remarques "loi inutile, aberrante" ou encore "loi peu applicable" sont formulées à plus de 80 % par les pharmaciens de l'Isère, les pharmaciens SVP s'étant plutôt prononcés sur les conséquences que sur le contenu de l'arrêté.

D'autre part, les avis ne sont pas tous négatifs. Les pharmaciens pensent tout de même que cette loi constitue un premier pas vers la réduction de la consommation des anxiolytiques et hypnotiques mais qu'elle doit être adaptée en fonction de chaque cas et un pourcentage non négligeable d'entre eux a noté une amélioration dans l'application de cette loi depuis septembre 1992. Par contre, il semblerait que pour certains la mise en place ait été trop brutale.

IV.1.7.2 Remarques relatives aux patients

Trois grandes remarques dominent dans cette classe, loin devant quelques petites remarques formulées par un tout petit nombre de pharmaciens. Ces dernières sont regroupées sous la rubrique Autres dans le diagramme qui suit :

Réponses du groupe Isère / SVP
Nombre de remarques en valeurs absolues sur 66 formulées



Nous notons d'une part que l'ensemble des pharmaciens ressent une incompréhension totale des personnes face à cette nouvelle réglementation et une consommation qui reste inchangée.

D'autre part, il semblerait que les nouvelles personnes confrontées aux anxiolytiques et hypnotiques soient mieux informées des inconvénients et des modalités de prise et recherchent eux-mêmes des thérapeutiques plus douces. Ceci a été notifié par 70% des pharmaciens SVP.

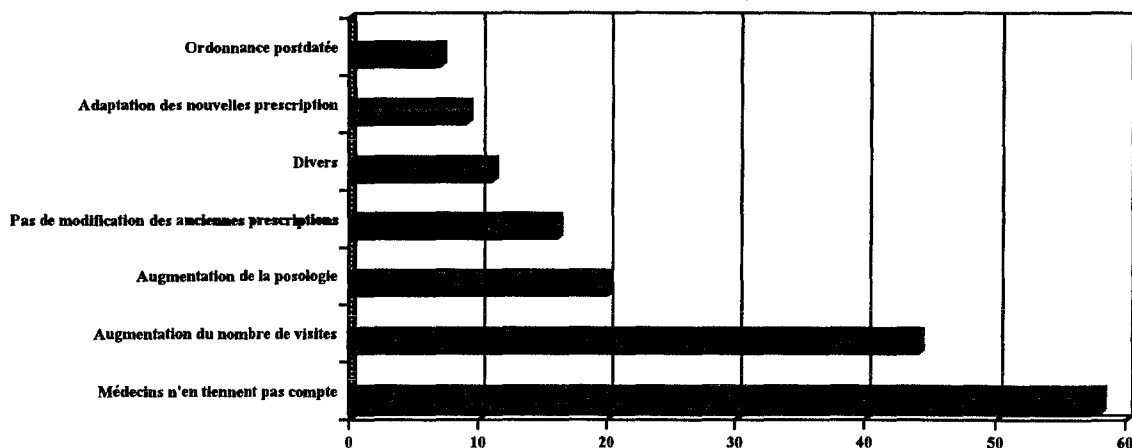
Parmi les petites remarques formulées, figurent une culpabilisation des malades face à la prise de ces substances et une diminution de la posologie par le malade lui-même afin de se constituer un stock. Certains ont aussi remarqué une augmentation de la consommation.

IV.1.7.3 Remarques relatives aux médecins

Le plus gros problème secondaire à la mise en application de cette nouvelle loi semble se situer à ce niveau: les médecins ne tiennent pas compte de ces nouvelles règles de prescription et des durées limitées de prise des anxiolytiques et hypnotiques.

D'autre part, si le médecin respecte le nombre limité de renouvellements conformément à la loi, ce sont les patients qui retournent voir leur médecin plus souvent et augmentent ainsi le nombre de visites médicales. Le nombre de pharmaciens l'ayant signalé est relativement important. Il figure dans le schéma suivant à côté des augmentations théoriques de posologie qui permettent à la personne de prolonger la durée de prise des substances et ainsi d'éviter de retourner trop fréquemment chez le médecin. Certains médecins réalisent aussi des ordonnances postdatées qui remplacent, en quelque sorte, les mentions "A renouveler". Ce sont différentes manières, selon les pharmaciens, de détourner la nouvelle législation.

Réponses du groupe Isère / SVP
Nombre de remarques en valeurs absolues sur 165 formulées

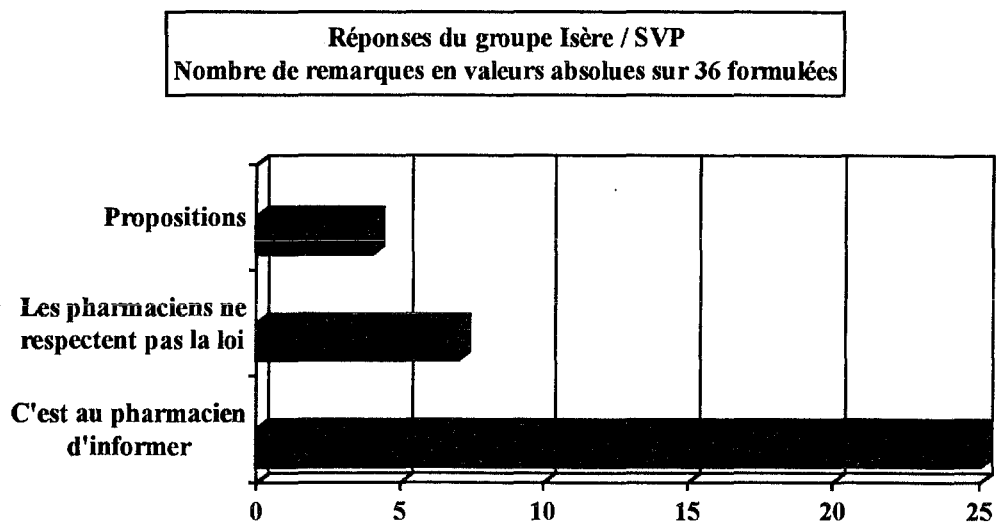


En ce qui concerne les personnes sous traitement de longue date, les pharmaciens estiment qu'il n'y a pas de modification de leurs ordonnances soit au niveau des durées de prescription soit au niveau des durées totales de prise. Par contre, l'application des nouvelles règles aux nouvelles prescriptions commence à être efficace. Ceci rejoint ce qui avait été cité précédemment à propos de l'amélioration depuis septembre 1992 dans l'application de ces règles et le fait que les nouvelles personnes semblent mieux informées.

La rubrique "Divers" regroupe les remarques faites par un nombre négligeable de pharmaciens. Parmi eux, certains pensent que cette nouvelle loi est une insulte pour les médecins, d'autres signalent une augmentation du nombre de médecins consultés par le patient afin d'obtenir une durée de prescription et une posologie suffisante ou encore une augmentation du nombre de spécialités.

IV.1.7.4 Autres remarques

Cette dernière classe regroupe les remarques diverses qui ne pouvaient pas figurer dans les catégories précédentes et entre autres, celles qui concernent directement les pharmaciens.



Le public, pour la plus grande majorité, méconnaît les inconvénients et effets indésirables des hypnotiques et anxiolytiques ainsi que les nouvelles règles de prise de ces médicaments. La seule personne, à leur niveau capable de les informer est le pharmacien. Dans 70 % des cas, les pharmaciens interrogés pensent qu'il est dans leur devoir d'informer et d'éduquer les patients même si certains pensent qu'il est parfois trop difficile d'expliquer la finalité de ces nouvelles règles au public.

Ces mêmes pharmaciens pensent que le seul moyen pour diminuer la consommation en durée de ces molécules est l'information et l'éducation du public, non seulement par l'intermédiaire des pharmaciens et des médecins mais aussi par voie de presse à l'aide de campagnes d'information grand public percutantes sur les dangers de la prise chronique de tels produits.

D'autre part, les pharmaciens dénoncent une incoordination entre confrères qui ne respectent pas tous cette nouvelle réglementation.

Enfin, un petit nombre d'entre eux a proposé des solutions comme:

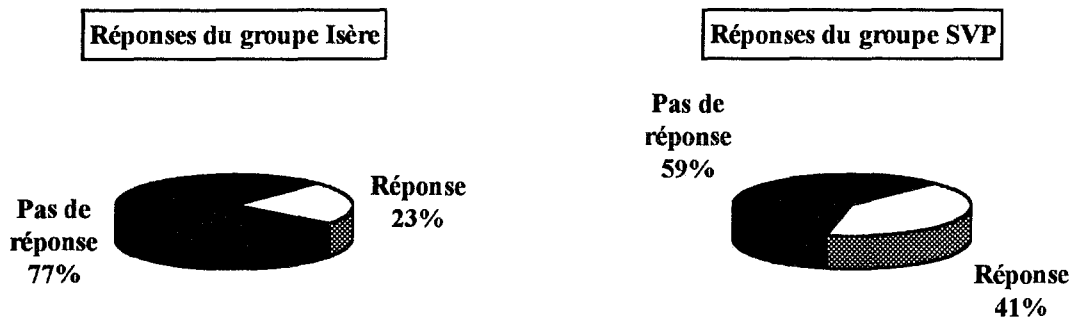
- diminuer les conditionnements de manière à ajuster au mieux la délivrance à la prescription.
- supprimer les hypnotiques du marché
- faire figurer sur la notice des médicaments quelles sont les nouvelles règles de prescription et de délivrance.

IV.2 Suspicion de déviation d'utilisation des médicaments

IV.2.1 Taux de participation

Avec les 162 réponses de l'Isère reçues pour la première partie de l'enquête, il y avait 92 réponses pour le deuxième questionnaire concernant l'usage détourné des médicaments. Parmi ces 92 réponses, un tiers a été reçu après la relance de novembre. De plus, parmi ces 92 réponses, les pharmaciens ont renvoyé ensemble une ou plusieurs suspicions de déviation d'utilisation des médicaments: on a donc au total **234 cas** de suspicion de déviations en Isère. Il en est de même pour la deuxième population de pharmaciens consultés: 62 pharmaciens ont renvoyé une ou plusieurs réponses dont 15 à la suite de la relance, ce qui représente au total **175 cas** d'usage détourné.

Les taux de participation pour chacun des deux groupes sont regroupés dans ces deux graphiques:



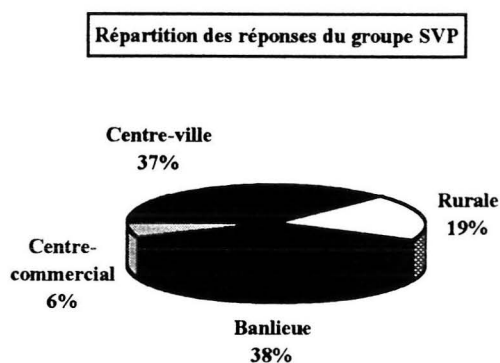
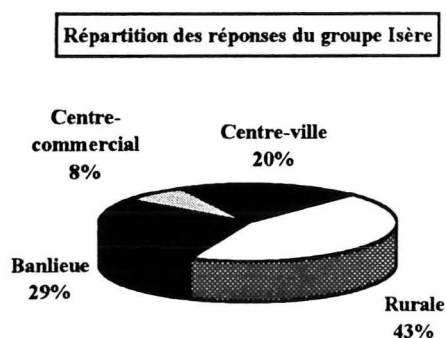
On observe encore un taux de réponses sensiblement supérieur pour le groupe SVP par rapport aux pharmaciens de l'Isère et ceci dans les mêmes proportions que pour la première partie. Cependant, le taux de participation s'est abaissé par rapport au premier questionnaire et de la même façon pour les deux groupes.

De même, les 23 pharmaciens SVP de l'Isère n'influent pas de manière conséquente sur les résultats. Seuls trois d'entre eux ont répondu à ce deuxième questionnaire. Nous ne ferons donc pas de ces pharmaciens un groupe indépendant, leur nombre étant beaucoup trop faible pour avoir une signification réelle.

Par contre, nous ne regrouperons pas, pour cette partie, les deux populations de pharmaciens pour en faire un échantillon unique. En effet, même si les résultats sont parfois très proches entre les deux groupes, ils sont ici quantitatifs et vont nous permettre un certain nombre de comparaisons alors que pour le premier questionnaire, ils étaient plutôt subjectifs et il n'était pas gênant de les regrouper.

IV.2.2 Répartition géographique des réponses

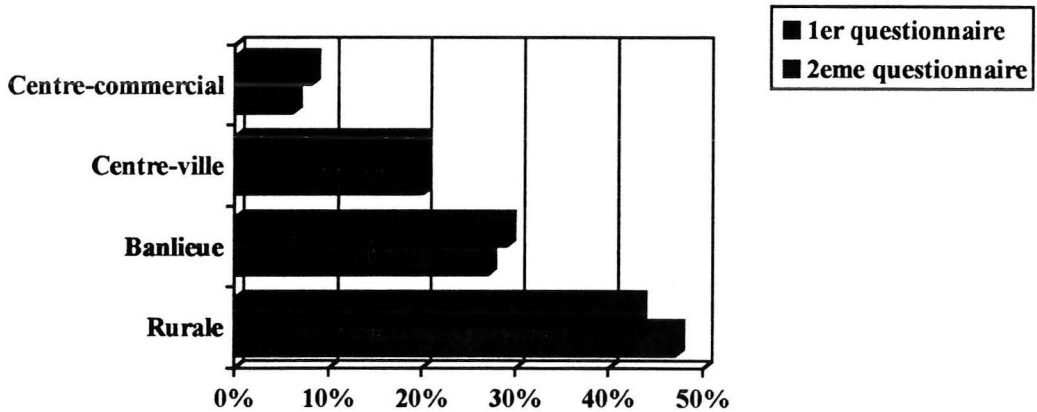
La répartition des réponses selon les zones est déterminée à l'aide de la première partie du questionnaire précédent. Les résultats de chacun des deux groupes sont présentés dans les deux graphes suivant.



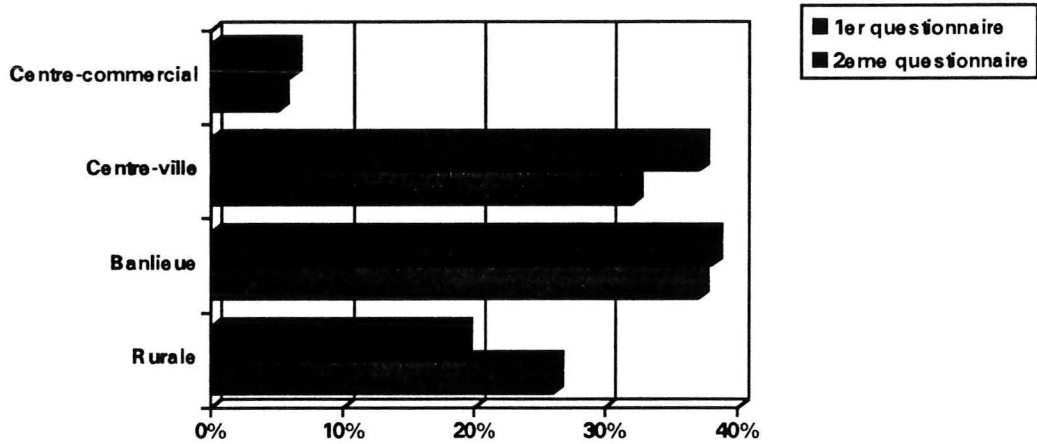
Si l'on compare les pourcentages obtenus ci-dessus à ceux de la première partie, ceux-ci restent très proches et homogènes malgré une baisse du taux de participation entre les deux questionnaires.

Les histogrammes suivants nous permettent d'apprécier, pour chacun des deux groupes, le taux de réponses en fonction de chaque zone pour cette deuxième partie en comparaison avec la répartition des réponses pour le premier questionnaire. Cette comparaison est cependant intéressante afin de déterminer si une zone est plus concernée ou exposée à l'usage détourné des médicaments qu'une autre.

Répartition des réponses du groupe Isère par rapport au premier questionnaire



Répartition des réponses du groupe SVP par rapport au premier questionnaire



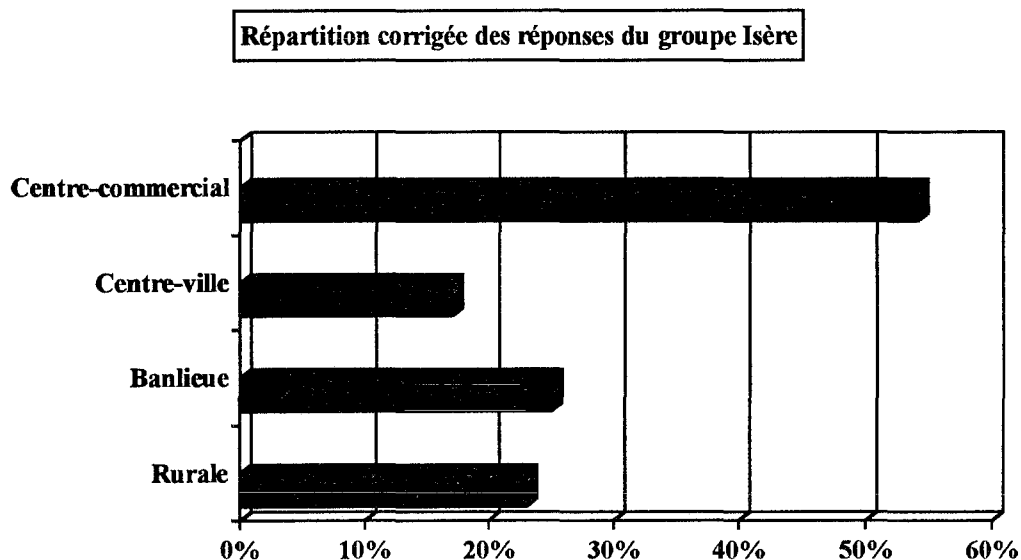
Il existe quand même une différence flagrante dans la répartition des réponses des pharmaciens SVP. En effet, on remarque une très nette progression du nombre de réponses pour les pharmacies de centre-ville et de centre-commercial face aux réponses des pharmacies de banlieue dont le taux de participation reste pratiquement identique et face à une diminution des réponses rurales. Cette augmentation du taux de participation n'est pas très visible pour la zone de centre-commercial du fait des faibles effectifs que contient ce groupe.

Pour l'Isère, les réponses sont pratiquement de même fréquence pour les deux parties de l'enquête mais on observe contrairement au groupe SVP, une augmentation du taux de participation en zone rurale et en banlieue alors qu'il est identique pour le centre-ville. Les pharmacies de centre-commercial ont par contre moins participé.

Pour avoir une idée réelle de la participation en Isère, il est intéressant de comparer comme précédemment le taux de réponses dans chaque zone afin de déterminer le taux réel de participation. Les résultats sont ramenés au nombre de pharmacies de chaque zone, nombre

présenté dans la première partie des résultats. On obtient ainsi la nouvelle répartition des réponses des pharmaciens de l'Isère pour cette deuxième partie.

Celle-ci est présentée dans l'histogramme suivant:



On remarque ici encore un très fort taux de participation des pharmaciens de centre-commercial devant celui des autres zones ce qui s'explique par leur faible proportion parmi l'ensemble des pharmaciens de l'Isère. Le taux de participation de chacune des zones est cependant inférieur à celui de la première partie puisque le nombre de réponses est ici inférieur et qu'il est comparé au nombre total de pharmacies dans l'Isère, pris comme référence. On note ici une prédominance des réponses de banlieue et de centre-commercial devant celles de zone rurale et de centre-ville.

IV.2.3 Classes de médicaments et fréquence des spécialités

citées

Parmi les réponses obtenues, 55 spécialités différentes en Isère contre 45 pour les pharmaciens SVP ont fait l'objet de suspicion d'usage détourné. Ces spécialités appartiennent à différentes classes médicamenteuses présentées ci-dessous, dans les différents tableaux. Il faut savoir que les déviations mentionnées ne correspondent pas à une période de temps donnée mais qu'elles ont été rencontrées avant et pendant l'enquête.

Dans chaque tableau figure:

- la spécialité citée
- la forme médicamenteuse (Cp = comprimés, Sp = sirop, Suppo = suppositoires).
- l'effectif ou nombre de fois où la spécialité a été citée pour l'Isère et SVP
- le pourcentage par rapport au nombre de spécialités de la classe en question
- le pourcentage par rapport à la totalité des cas cités soit 234 cas pour l'Isère et 175 pour SVP.

Sont signalées en gras les spécialités qui ont été maintes fois mentionnées.

IV.2.3.1 Médicaments à base de codéine et dérivés

La classe des dérivés codéinés constitue 41 % en Isère et 46 % pour SVP des demandes de déviation d'usage, avec bien sûr une préférence marquée pour certaines spécialités.

IV.2.3.1.1 Antitussifs

Cette classe des antitussifs codéinés représente plus d'un tiers de l'ensemble des déviations médicamenteuses. Les différentes spécialités signalées dans chacun des deux groupes sont rassemblées dans le tableau suivant.

Antitussifs codéinés	Forme	Isère			SVP		
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
Codéthylène Houdé*	Cp	10	12%	4%	12	17%	7%
Dinacode*	Cp , Sp	3	4%	1%	2	3%	1%
Eucalyptine Lebrun*	Sp	3	4%	1%			
Humex Fournier*	Sp				2	3%	1%
Neocodion*	Cp	54	64%	23%	37	53%	21%
Nétux*	Cp	6	7%	3%	9	13%	5%
Niver*	Sp	1	1%		4	6%	2%
Pneumopan*	Sp				1	1%	1%
Pulmosérum*	Sp	1	1%				
Quintopan*	Sp	2	2%	1%	1	1%	1%
Rinurel*	Cp	1	1%				
Sirop Peter's	Sp				1	1%	1%
Sirop des Vosges	Sp	1	1%				
Tercodine*	Sp	1	1%		1	1%	1%
Terpine Gonnon*	Sp	1	1%				
Vegetoserum*	Sp	1	1%				
Total		85	100%	36%	70	100%	40%

Fréquence et nature des antitussifs codéinés détournés

On remarque que cinq spécialités sont plusieurs fois mentionnées et que l'une d'entre elles est de loin la plus citée: le NEOCODION® qui représente 64% en Isère et 53% pour le groupe SVP des dérivés codéinés à usage détourné.

Les comprimés sont la forme la plus utilisée puisqu'elle représente plus de 88 % des demandes.

Les demandes de CODETHYLÈNE HOUDE® constituent moins d'un cinquième de la demande en dérivés codéinés.

IV.2.3.1.2 Antalgiques

Les analgésiques codéinés n'ont été que rarement cités à l'aide de différentes spécialités. C'est pourquoi ils ne représentent que 5 à 7 % de l'ensemble des cas mentionnés et les réponses entre les deux groupes de pharmaciens sont différentes.

Analgésiques codéinés	Forme	Isère			SVP		
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
Codoliprane*	Cp	6	50%	3%	2	17%	1%
Compralgyl*	Cp				1	8%	1%
Efferalgan codeiné*	Cp				3	25%	2%
Géhumaline*	Gélules				1	8%	1%
Lindilane*	Cp				1	8%	1%
Migralgine*	Sp				1	8%	1%
Oralgan*	Cp				2	17%	1%
Optalidon*	Cp, Suppo	4	33%	2%			
Prontalgine*	Cp				1	8%	1%
Suppomaline*	Suppo	1	8%				
Véganine*	Cp	1	8%				
Total		12	100%	5%	12	100%	7%

Fréquence et nature des analgésiques codéinés détournés

Ce sont le CODOLIPRANE®, l'EFFERALGAN CODEINE® et l'OPTALIDON® qui sont les chefs de file de cette classe. L'OPTALIDON® n'a été mentionné qu'en Isère et les pharmaciens n'ont pas précisé si cette déviation avait lieu avant ou après la modification de la composition c'est à dire avec ou sans butalbital (barbiturique).

IV.2.3.2 Analgésiques morphinomimétiques

Cette classe médicamenteuse présente peu de molécules déviées. Au total, pour les deux populations de pharmaciens, 5 spécialités ont été citées mais au niveau des fréquences de demandes, le TEMGESIC® est de loin le plus sollicité. En effet, plus de 90 % des demandes de morphinomimétiques le concernent dans chacun des deux groupes. Il représente à lui seul environ un cinquième des médicaments à usage détourné.

	Forme	Isère			SVP		
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
Antalvic*	Cp	3	6%	1%			
Moscontin* 1	Cp				1	3%	1%
Propofan*		1	2%				
Supposédo!*	Suppo	1	2%				
Temgésic*	Cp	49	91%	21%	28	97%	16%
Total		54	100%	23%	29	100%	17%

Fréquence et nature des analgésiques détournés

IV.2.3.3 Benzodiazépines et apparentés

Contrairement à ce que l'on peut croire, les benzodiazépines ne sont pas les médicaments les plus recherchés pour un usage dévié. Elles correspondent à 15 % de l'ensemble des déviations et parmi les benzodiazépines, le ROHYPNOL® est en priorité recherché. Le dosage à 2 mg constitue plus de la moitié des demandes.

Dosage	Forme	Isère			SVP			
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total	
Benzodiazépines:								
Halcion*		CP	1	3%				
Havlane*		CP	1	3%				
Lexomil*		CP	1	3%	2	11%	1%	
Librax*		CP		0%	1	5%	1%	
Mogadon*		CP	1	3%	1	5%	1%	
Noctamide*		CP		0%	1	5%	1%	
Normison*		CP	1	3%	1	5%	1%	
Rivotril*		CP		0%	1	5%	1%	
Rohypnol*	1 mg	CP	10	26%	4%	2	11%	1%
	2 mg		21	54%	9%	5	26%	3%
Temesta*		CP		0%	3	16%	2%	
Tranxène*	50 mg	CP	2	5%	1%	1	5%	1%
Valium*		CP			1	5%	1%	
Xanax*		CP	1	3%				
Total			39	100%	14%	19	100%	11%
Apparentés:								
Equanil*					1	4%	1%	
Vesadol*					1	4%	1%	
Atrium*	300 mg				2	8%	1%	
Imovane*					1			

Fréquence et nature des benzodiazépines et apparentés détournés

IV.2.3.4 Médicaments dérivés des amphétamines

Les anorexigènes et antiépileptiques dérivés des amphétamines constituent 5 % de l'ensemble des spécialités déviées.

Forme	Isère			SVP			
	Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total	
Anorexigènes:							
Dinintel*	Cp	3	25%	1%	5	56%	3%
Fenproporex*	Cp	1	8%				
Tenuate dospan*	Cp				2	22%	1%
Extraits thyroïdiens*	Cp	1	8%				
Antiépileptiques:							
Orténal*	Cp	7	58%	3%	2	22%	1%
Total		12	100%	4%	9	100%	5%

Fréquence et nature des dérivés amphétaminiques détournés

En ce qui concerne les anorexigènes, le DININTEL® est le plus recherché. Cependant sa fréquence de demande reste faible comparativement à celles de spécialités d'autres classes et fausse un peu le pourcentage de demandes par rapport à la classe. Sur l'ensemble des déviations, il représente une part tout à fait négligeable des spécialités détournées.

Parmi les antiépileptiques, seul l'ORTENAL® a été cité mais en proportion guère plus importante que le .DININTEL®.

IV.2.3.5 Antidépresseurs

Deux spécialités seulement ont été mentionnées dans chacun des deux groupes de pharmaciens consultés. Ces antidépresseurs forment une part minime dans l'ensemble des déviations.

	Forme	Isère			SVP		
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
Anafranil*	Cp	1			1		1%
Survector*	Cp	3		1%	9		5%

Fréquence et nature des antidépresseurs détournés

On notera que le SURVECTOR® est largement plus demandé que l'ANAFRANIL® mais qu'il existe une différence de fréquence de demande entre les deux groupes: 3 SURVECTOR® en Isère contre 9 pour le groupe SVP. Ces chiffres restent cependant négligeables par rapport à l'ensemble des spécialités déviées et on ne peut donc pas conclure que cet antidépresseur soit peu demandé en Isère par rapport aux autres régions.

IV.2.3.6 Anabolisants et hormones

Ils ne représentent, dans chacun des deux groupes, que 2 % de l'ensemble des déviations. Chacune des cinq spécialités n'a été citée qu'une ou deux fois par les pharmaciens. Ce sont des cas quand même beaucoup moins courants.

	Forme	Isère			SVP		
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
Androtardyl*	injectable				1		1%
Décadurabolin*	injectable	1			1		1%
Dyrabolon*	injectable	1					
Parabolan*	injectable	1			1		1%
Testostérone *	injectable	1					

Fréquence et nature des anabolisants détournés

IV.2.3.7 Anticholinergiques

Seul l'ARTANE ® n'a été signalé qu'une seule fois dans chacun des deux groupes.

	Forme	Isère			SVP		
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
Artane*	Cp	1			1		1%

Fréquence et nature des anticholinergiques déviés

IV.2.3.8 Barbituriques

Deux spécialités n'ont été citées qu'une seule fois chacune et en Isère uniquement. Ceci est un peu surprenant, d'autant que le NEURO-PAX® est disponible sans ordonnance.

L'ORTENAL® qui renferme un barbiturique est quand même rattaché aux amphétaminiques puisque celui-ci est utilisé pour l'amphétamine qu'il contient et non pas pour le phénobarbital.

		Isère			SVP		
	Forme	Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
Neuropax*	Cp	1					
Tedralan*	CP	1					
Orténal*: cf Antiépileptiques							

Fréquence et nature des barbituriques déviés

IV.2.3.9 Médicaments de la sphère digestive

Cette catégorie de médicaments renferme les laxatifs, les spécialités hépatostimulantes contre les troubles dyspeptiques comme HEPAX®, SCHOUM®, HEPATOUM®, l'Alcool de menthe et le LIPENAN® spécialité hypolipémiante.

Toutes ces spécialités n'ont été mentionnées que par les pharmaciens SVP et souvent associées chez une même personne qui utilise, par exemple, à la fois les laxatifs, l'alcool de menthe et HEPAX®.

Les médicaments laxatifs sont présentés sous la seule catégorie des Laxatifs et ceci volontairement car le pharmacien a cité quelques spécialités en exemple sans aucune restriction. Dans le tableau suivant, figurent les spécialités mentionnées.

	Forme	Isère			SVP		
		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
<i>Laxatifs:</i>					1		
Dulcolax*	Cp						
Manicol*	granulés						
Pilules Carters*	Cp						
<i>Autres:</i>							
Alcool de menthe*	Solution				1		
Shoum* / Hepatou	Solution				1		
Hepax*	Solution				1		
Lipenan*	Cp				1		

Fréquence et nature des spécialités "digestives" détournées

IV.2.3.10 Autres spécialités

Cette dernière catégorie rassemble des spécialités citées en général par un seul des deux groupes de pharmaciens et à une fréquence très faible puisque la plupart ne sont mentionnées qu'une seule fois. Elles constituent en fait des cas particuliers à quelques pharmacies.

		Isère			SVP		
Forme		Effectif	% / classe	% / total	Effectif	% / classe	% / total
<i>O.R.L.:</i>							
Aturgyl*	Spray	1	8%				
Berotec*	Spray	1	8%				
Déturgylone*	Spray				1		1%
Pernazène*	Spray	1	8%				
Praxinor*	Cp				1		1%
Respilène*	Sirop	7	54%	3%	4	67%	2%
Ventoline*	Spray	3	23%	1%			
Sous total		13	100%	6%	6	100%	3%
<i>Antihistaminiques H1:</i>							
Mercalm*	Cp	1			4		2%
Periactine*	Cp, Sirop	1					
Sous total		2		1%	4		2%
<i>Dérivés de l'opium:</i>							
Elixir							
parégorique	Solution	2		1%			
<i>Diurétiques:</i>							
Lasilix*	Cp	1					
<i>Autres:</i>							
Alcool 90 °	Solution	1					
Atépadène*	CP				1		1%
Ether	Solution	1					
Lactose	Poudre	1					
Sous total		3		1%	1		1%

Fréquence et nature de diverses spécialités détournées

On remarque, cependant, que trois spécialités font l'objet d'une fréquence de demande supérieure: RESPILENE®, VENTOLINE® et MERCALM®.

Le RESPILENE® semble être de plus en plus sollicité. Il représente 3 % des demandes actuelles en Isère et 2 % pour le groupe SVP. La VENTOLINE® quant à elle, n'a été mentionnée qu'en Isère.

En ce qui concerne les antinaupatiques, le MERCALM® est pris comme référence mais les déviations portent tout autant sur la NAUTAMINE® ou la DRAMAMINE®.

IV.2.4 Répartition des demandes par régions

Le groupement SVP regroupe des pharmaciens répartis de façon à peu près homogène dans la plupart des régions de France, en zone rurale ou urbanisée. A partir des réponses obtenues pour le groupe SVP, il m'a paru intéressant de calculer le nombre de suspicions de déviation pour chaque région afin de déterminer s'il y a prépondérance d'une classe médicamenteuse par rapport à une autre dans une région donnée et si certaines régions sont plus exposées aux détournements d'usages des médicaments que d'autres.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau *DM 1* où figurent, par régions, à la fois le nombre de pharmaciens adhérant au groupe SVP ainsi que le nombre qui a participé à l'enquête et le nombre de spécialités faisant l'objet de suspicion d'usage détourné, regroupées par classe médicamenteuse. Les résultats sont donnés en valeur absolue car les échantillons de chaque région sont trop faibles pour rendre des pourcentages significatifs.

Il faut noter que les 23 pharmaciens SVP de l'Isère sont comptés dans la région Rhône-Alpes. Je ne fais pas participer à cette répartition le groupe des pharmaciens de l'Isère qui fausserait les résultats de part son effectif.

	Nombre de pharmaciens SVP adhérents	Nombre de pharmaciens ayant participé	Dérivés codéinés et apparentés	Dérivés morphinomimétiques	Benzo diazépines et apparentés	Dérivés des amphétamines	Anti dépresseurs	Anabolisants Hormones	Anti cholinergiques	Sphère digestive	Autres
Bretagne	12	7	5	2		2	1	2			
Normandie	2										
Pays de la Loire	12	3	1		1					1	
Poitou	3	1	2	1							
Aquitaine	10	2	2	2		1					
Midi Pyrénées	6	3	2	1							
Nord-Pas de Calais	10	3	3		1						Respilène (2) Mercalm (2)
Picardie	1										
Centre	0										
Limousin	0										
Auvergne	5	1	1				1				
Rhône-Alpes (Pharmaciens SVP Isère compris)	44	11	12	9	3	2	2				Déturgyllone® (1)
Provence	20	10	15	3	4		2			1	Respilène® (2) Atépadène®(1)
Languedoc	0										
Franche Comté	4	1		1							
Lorraine	23	11	9	6	5	2	3	1		3	Mercalm® (2)
Alsace	4	1	5		4	1			1		
Bourgogne	0										
Champagne	6	1	4	1							
Ile de France	12	2	1	1	1	1	1				

Tableau DM 1

Répartition des déviations médicamenteuses en fonction des régions de France.

Ce tableau ne montre a priori ni prédominance de déviation ni classe médicamenteuse majoritaire dans une région donnée. On retrouve partout comme chef de file des médicaments à usage détourné les produits à base de codéine et dérivés.

IV.2.5 Etude des déviations médicamenteuses en fonction de l'âge

L'âge donné par les pharmaciens pour chaque cas de déviation n'est bien sûr qu'une estimation par rapport à la personne. Les résultats sont donc très subjectifs et c'est pourquoi ils sont exprimés en tranche d'âge de 5 ans chacune de 15 à 50 ans. Les cas plus âgés sont rares et sont, par conséquent, inclus et masqués dans une catégorie.

IV.2.5.1 Tranche d'âge moyenne des consommateurs

Parmi tous les cas de déviations cités, la moyenne d'âge des consommateurs se situe pour les deux populations de pharmaciens dans la tranche 30 - 35 ans. Elle est exactement de 30,4 ans.



IV.2.5.2 Répartition des classes médicamenteuses en fonction

de l'âge

Classes médicamenteuses	Moyenne d'âge en Isère	Moyenne d'âge pour SVP
Dérivés codéinés	30-35 ans	30-35 ans
- antitussifs	30-35 ans	25-30 ans
- analgésiques	30-35 ans	30-35 ans
Morphinomimétiques	25-30 ans	25-30 ans
Benzodiazépines et apparentés	25-30 ans	30-35 ans
Dérivés amphétaminiques	30-35 ans	40-45 ans
- anorexigènes	35-40 ans	45-50 ans
- antiépileptiques	25-30 ans	20-25 ans
Antidépresseurs	35-40 ans	40-45 ans
Anabolisant, hormones	35-40 ans	30-35 ans
Anticholinergiques	20-25 ans	25-30 ans
Barbituriques	/	/
Médicaments de la sphère digestive	/	40-45 ans
Médicaments O.R.L.	25-30 ans	25-30 ans
-RESPILENE®	20-25 ans	25-30 ans
Diurétiques	40-45 ans	/
Antihistaminiques H ₁	25-30 ans	20-25 ans
Autres	30-35 ans	/

Tableau DM 2

Déviation médicamenteuse en fonction de l'âge

Dans la catégorie autres sont regroupés l'éther, l'alcool à 90°, l'élixir parégorique, le lactose et l'ATEPADENE®.

Certaines classes médicamenteuses touchent en majorité les sujets jeunes dans la tranche des 20-35 ans. Ce sont les dérivés codéinés, les morphinomimétiques, les benzodiazépines, les dérivés amphétaminiques antiépileptiques, les antihistaminiques, les spécialités O.R.L. et les anticholinergiques.

Pour cette dernière classe, nous ne pouvons pas vraiment tirer de conclusion puisque celle-ci n'a été citée qu'une seule fois dans chacun des groupes.

Les antidépresseurs, les anorexigènes dérivés de l'amphétamine et les anabolisants concernent plutôt un consommateur plus âgé.

On remarquera que les adolescents (15-20 ans) n'apparaissent pas dans ce tableau car la tranche d'âge des 15-20 ans n'a été mentionnée que dans quelques cas pour les dérivés codéinés, les morphinomimétiques, les benzodiazépines et l'ORTENAL®. D'autre part, les pharmaciens ont eu du mal à estimer précisément l'âge ou même la tranche d'âge. En effet, nombreux sont ceux qui répondent "jeunes", "adolescents" ou qui donnent des tranches 18-35, 18-25 ou 17-35 ans. Sur l'ensemble des deux groupes, la tranche d'âge 15-20 ans représente 4 % des demandes de déviations médicamenteuses.

IV.2.6 Etude des déviations médicamenteuses en fonction du sexe

IV.2.6.1 Pour l'ensemble des réponses

Ce sont les hommes qui font le plus l'objet de suspicion de déviation d'utilisation des médicaments. En Isère, sur la totalité des cas cités, 69 % sont des hommes contre 17 % de femmes. Pour le groupe SVP, 54 % des médicaments détournés le sont par des hommes et seulement 31 % par les femmes. La différence des chiffres par rapport à 100 % s'explique par le fait que certains pharmaciens n'ont pas précisé le sexe.

IV.2.6.2 Pour chaque classe médicamenteuse

Les résultats sont regroupés dans le tableau DM 3, en annexe n° 5.

On observe une préférence des hommes pour certaines classes et des femmes pour d'autres. On remarque, en effet, une forte proportion d'hommes pour les déviations des dérivés codéinés, des analgésiques morphinomimétiques, des benzodiazépines et du RESPILENE®. De même, les anabolisants ne sont détournés que par des hommes alors que les femmes se reportent plutôt sur les dérivés amphétaminiques anorexigènes et les antidépresseurs. Cependant, la majorité des hommes à ce niveau fausse un peu les résultats. Les autres classes citées dans ce tableau ne permettent pas vraiment de tirer des conclusions du fait de leur faible fréquence de demandes.

IV.2.7 Etude des déviations en fonction des zones géographiques

Cette étude va nous permettre de mettre en évidence si une catégorie de médicaments est plus sollicitée qu'une autre dans une zone donnée ou si une zone géographique est plus confrontée aux déviations d'utilisation des médicaments. Les répartitions des spécialités dépendent directement de l'appréciation du pharmacien qui s'est lui-même répertorié dans une zone donnée. Ces estimations ont pu être corrigées, si nécessaire, en Isère, mais en aucun cas pour les pharmaciens SVP. Il faut donc tenir compte du caractère subjectif des réponses dans l'interprétation des résultats.

Les résultats sont regroupés dans le tableau DM 4, annexe n° 6.

Cette répartition de l'ensemble des demandes n'est pas tout à fait la même entre l'Isère et le groupe SVP. On observe, en effet, une prédominance des déviations en zone rurale pour l'Isère devant la zone de Banlieue. Il faut noter quand même que la différence entre les deux zones est peu marquée.

En revanche, pour le groupe SVP, les demandes de médicaments déviés se situent en majorité en Banlieue et en Centre-ville, la zone rurale étant la dernière concernée. Ces constatations sont à

corrélés avec les résultats de la répartition globale par zone des réponses des pharmaciens à ce deuxième questionnaire (cf page 56). On a observé effectivement une participation proche des pharmacies de zone rurale et de Banlieue devant celles de Centre-ville en Isère alors que les pharmaciens SVP de Banlieue et de Centre-ville ont répondu en majorité.

Il ne faut oublier non plus, que les pharmaciens SVP sont répartis dans les différentes régions de France et dans les quatre zones géographiques proposées mais leur nombre est bien moins important qu'en Isère et on compare leurs résultats à ceux d'une seule région. Ceci peut expliquer les différences que l'on trouve au niveau de la répartition des demandes en fonction des zones.

Si l'on compare les classes médicamenteuses déviées dans chacune des zones (tableau DM 5, annexe n° 7), en regroupant la zone de Banlieue, Centre-ville et Centre-commercial en une seule zone urbaine s'opposant à la zone rurale, on s'aperçoit qu'en Isère:

- les dérivés codéinés et les morphinomimétiques sont à peu près autant déviés en zone rurale qu'en zone urbanisée

- les benzodiazépines font beaucoup plus l'objet d'usage détourné en zone urbanisée: 9 cas sur 10 ont lieu en banlieue ou centre-ville.

Il en est de même pour les dérivés amphétaminiques détournés dans 75 % des cas en ville. Cependant, les fréquences obtenues sont, pour ce dernier cas, beaucoup plus faibles, ce qui majore un peu les pourcentages. Pour les autres classes, les données sont trop minimales pour tirer une conclusion significative. Ces constatations sont confirmées par l'analyse des résultats rapportés au nombre total de pharmacies présentes dans chaque zone en Isère (cf tableau DM 6, annexe n° 8)

En ce qui concerne le groupe SVP, les détournements d'usage sont, en grande partie, réalisés en zone urbaine.

IV.2.8 Etude de la posologie des médicaments déviés

Les pharmaciens sollicités n'ont jamais répondu très précisément en ce qui concerne la posologie, excepté lorsque la photocopie était jointe au questionnaire. En effet, ils ont soit mentionné la posologie par jour sans préciser de durée, soit donné un nombre de boîtes sans d'autres précisions. Il est donc difficile de déterminer pour une spécialité ou classe médicamenteuse donnée la posologie moyenne de prise, sans compter que celle-ci pour une même molécule peut varier fortement selon les cas.

Le tableau DM 17 ci-dessous présente des posologies moyennes pour chaque classe médicamenteuse et pour quelques spécialités courantes. Elles se présentent soit sous forme de nombre de boîtes, soit sous forme d'une posologie journalière. Lorsque la posologie diffère de manière importante par rapport à la moyenne, celle-ci est mentionnée comme cas particuliers (exemple du TEMGESIC® pour SVP).

	Posologie moyenne	
	Quantité moyenne demandée	
	Isère	SVP
Dérivés codeinés		
- antitussifs	1 boîte / jour	1 boîte / jour
- analgésiques	1 à 4 boîtes	1 à 5 boîtes / 15 jours
Optalidon*	15 boîtes / mois	
Morphinomimétiques	3,5 boîtes	3,5 boîtes
Temgésic*	4 cp / jours, 3.5 boîte	2 à 4 cp / jour --> 12 / j
Benzodiazépines et apparentés	2 cp / j , 2 boîtes	1,5 boîte --> 9 boîtes
Rohypnol*	2,5 cp / j , 2,5 boîtes	2 à 6 / jour , 4,5 Boîtes
Tranxène*	6 cp / j	
Dérivés amphétaminiques		
- anorexigènes	1 à 2 / jours, 2 boîtes	1 à 2 cp / j , 1 à 4 boîtes
- antiépileptiques	2 / jours , 1 boîte	2 boîtes
Antidépresseurs		
Survector*	2 à 6 / j , 2 boîtes	3 / j , 4 à 6 boîtes
Anabolisants, hormones	2 inj / sem , 8 boîtes	3 inj / sem , 4 à 5 boîtes
Anticholinergiques	2 / j	1 / j
Barbituriques	1 / j	
Médicaments de la sphère digestive		
Médicaments O.R.L.	à 3 boîtes--> 10 / mo	1 à 3 boîtes
Respiléne*	3 boîtes	?
Diurétiques		
Antihistaminiques H1	1 à 3 boîtes	1 boîte
Autres		
Elixir parégorique*	3 boîtes	

Tableau DM 7
Posologie moyenne des médicaments déviés

IV.2.9 Etude des ordonnances des médicaments déviés

Les médicaments destinés à être détournés sont obtenus soit sur simple demande, soit à l'aide d'une ordonnance rédigée par un médecin ou modifiée par rapport à la première écriture ou encore fabriquée de toutes pièces.

Selon les réponses obtenues, environ la moitié des demandes s'effectue sans ordonnance et la presque totalité de ces demandes sans ordonnance concerne les antitussifs codéinés.

En ce qui concerne les demandes sollicitées à l'aide d'une ordonnance, 40 % de celles-ci sont faites avec une ordonnance authentique et 50 % à l'aide d'une ordonnance falsifiée.

Les ordonnances photocopiées et volées représentent quant à elles, une part nettement plus négligeable. Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que la nuance entre falsifiée, photocopiée et volée n'était peut-être pas toujours très claire et d'autre part qu'il n'est pas toujours évident pour le pharmacien de déterminer la nature de l'ordonnance.

Les réponses sont reportées dans le tableau DM 8, annexe n° 9 où l'on trouve les classes médicamenteuses et les renseignements sur l'ordonnance:

-si la demande est faite sans ordonnance, la réponse est reportée dans la colonne Aucune

-s'il y a une ordonnance, la réponse dépend de son caractère: authentique, falsifiée, photocopiée, volée.

La colonne Multiples regroupe les autres réponses des pharmaciens:

-certaines demandes ont eu lieu à l'aide d'ordonnances multiples. Elles sont reportées dans la colonne à l'aide de simples chiffres

-certains pharmaciens ne pouvaient pas déterminer le type de l'ordonnance et ont précisé qu'ils avaient un doute. Ces réponses figurent sous la forme de points d'interrogations (?) suivis de la fréquence. Elles correspondent à 5 % de l'ensemble des demandes.

-une demande s'est faite avec une ordonnance périmée.

On remarque dans ce tableau que:

-les dérivés codéinés antitussifs, d'antihistaminiques H1, médicaments de la sphère digestive et ceux classés dans la catégorie Autres sont demandés sans ordonnance

-la demande de morphinomimétiques et de benzodiazépines se fait à part à peu près égale par ordonnance authentique et falsifiée. Les morphinomimétiques font cependant beaucoup plus l'objet de falsification en Isère que dans le groupe SVP et la proportion d'ordonnances volées pour cette catégorie en Isère, n'est pas négligeable.

-les dérivés amphétaminiques, les antidépresseurs et les anabolisants sont en majorité sollicités sur ordonnance falsifiée, photocopiée ou volée.

-Parmi les spécialités O.R.L, les ordonnances falsifiées et photocopiées n'ont concerné que le RESPILENE®.

Enfin, il était demandé aux pharmaciens de joindre la photocopie de l'ordonnance au questionnaire, afin de mieux visualiser les modifications réalisées, les associations médicamenteuses souhaitées ainsi que la posologie.

Sur l'ensemble des cas communiqués, 10 % des pharmaciens de l'Isère ont joint une ou plusieurs photocopies contre 22 % pour le Groupe SVP. Les photocopies ne seront pas disposées dans l'annexe afin de ne pas compromettre les médecins et les patients concernés mais elles restent disponibles

IV.2.10 Etude de la voie d'utilisation des médicaments déviés

La dernière question portant sur la voie d'utilisation des médicaments déviés dépendait directement de l'appréciation du pharmacien. Les réponses revêtent donc un caractère tout à fait subjectif. D'autre part, le fait qu'elles ne soient qu'une suggestion, explique en partie le très faible taux de participation des pharmaciens. Un grand nombre de pharmaciens ont également précisé qu'ils n'en savaient rien. Sur l'ensemble des demandes, les pharmaciens de l'Isère ont proposé une voie d'utilisation pour 14 % des cas détournés contre 21 % pour le groupe SVP.

Les classes médicamenteuses ainsi que les spécialités pour lesquelles les pharmaciens suspectent un mode d'utilisation détourné sont présentées ci-dessous. Les réponses de chacune des deux populations de pharmaciens sont ici regroupées puisqu'on ne s'intéresse qu'à l'aspect qualitatif des suggestions.

IV.2.10.1 Dérivés codéinés

Parmi les antitussifs cités dans les cas de déviations, certains ont fait l'objet de proposition de voie d'utilisation détournée.

Le NEOCODION® serait utilisé

- avec de l'alcool
- en substitut d'autres drogues
- par voie orale avec forte augmentation de la posologie habituelle
- par voie intraveineuse avec injection des comprimés.

La CODETHYLIN® et le NETUX®: injection intraveineuse des comprimés.

Le QUINTOPAN® ferait l'objet d'un commerce parallèle.

Ces réponses ne sont données que par une vingtaine de pharmaciens sur l'ensemble des deux groupes. On comprend donc que leur expression quantitative serait peu significative.

En ce qui concerne les analgésiques codéinés, seul l'EFFERALGAN CODEINE® a fait l'objet d'une supposition: celui-ci serait utilisé par voie nasale ("sniffer").

IV.2.10.2 Analgésiques morphinomimétiques

Les propositions concernent en grande majorité le TEMGESIC® mais aussi le SUPPOSEDOL® dont les suppositoires seraient fondus afin d'en extraire le principe actif qui serait injecté et le MOSCONTIN® dont les comprimés seraient également injectés.

Pour le TEMGESIC®: - il serait l'objet d'un commerce parallèle

- il se substituerait aux autres drogues

- il serait absorbé par voie orale avec augmentation de la posologie ou par voie nasale

- les comprimés seraient injectés.

IV.2.10.3 Benzodiazépines et apparentés

On trouve ici deux types de déviations.

D'une part celles qui concernent le mode d'utilisation comme précédemment et d'autres part celles qui concernent plus particulièrement les hypnotiques. En effet, ces substances sont soumises à des durées limitées de prescription de 4 semaines, et les pharmaciens ont noté des falsifications d'ordonnances, réalisées par le patient, qui cherche ainsi à prolonger la durée de prise de son médicament. Ce cas a été signalé pour une personne traitée par NORMISON® et pour l'IMOVANE®.

D'autres spécialités sont suspectées de déviations d'usage véritable. C'est bien sûr le cas du ROHYPNOL® qui serait - recherché pour commerce parallèle. C'est aussi le cas du NORMISON®

- injecté après broyage des comprimés ou absorbé en association avec de l'alcool. C'est aussi le cas du LEXOMIL®

- utilisé pour couper d'autres drogues. C'est le cas du RIVOTRIL®.

Certaines spécialités sont aussi demandées en association comme

- LIBRAX® et VESADOL®.

D'autres sont utilisées en associations avec l'alcool et les benzodiazépines comme

- EQUANIL®

- ATRIUM® utilisé par voie nasale.

Pour l'EQUANIL®, le pharmacien précise que le patient change de médecin dès que ce dernier refuse la prescription.

IV.2.10.4 Médicaments dérivés des amphétamines

Un pharmacien signale que le DININTEL® est utilisé chez une personne âgée comme stimulant, indication non conforme à celle de l'A.M.M.. Cependant il est régulièrement prescrit par le médecin.

L'ORTENAL® quant à lui, serait utilisé en injection intraveineuse après broyage des comprimés.

IV.2.10.5 Les antidépresseurs

Leur prise serait associée à celle d'alcool et de benzodiazépines. Dans un cas, le SURVECTOR® a été associé au RIVOTRIL® pour être ensuite "sniffé".

IV.2.10.6 Les anabolisants et hormones

Ils seraient associés entre eux à des fins fortifiantes.

IV.2.10.7 Les anticholinergiques et barbituriques

Aucune proposition n'a été formulée. Leur faible fréquence parmi l'ensemble des cas peut l'expliquer.

IV.2.10.8 Les médicaments de la sphère digestive

Les laxatifs et les spécialités hépatostimulantes comme l'HEPAX® ou l'HEPATOUM® sont utilisés en excès par les personnes qui augmentent la posologie.

IV.2.10.9 Les spécialités O.R.L.

La VENTOLINE® et le BEROTEC® seraient utilisés à haute posologie de manière à dilater au maximum les bronches pour permettre une meilleure pénétration d'autres produits. Le pharmacien mentionne à ce propos la difficulté de différencier un "drogué" qui demande ces deux médicaments sans ordonnance d'un asthmatique qui a besoin de se dépanner.

Le RESPILENE® qui fait l'objet de demandes non négligeables, est peu connu dans son utilisation non traditionnelle. Un pharmacien a noté son utilisation en association avec le TRANXENE® ou TEMGESIC®.

IV.2.10.10 Les antihistaminiques H1

Les antihistaminiques antinaupatiques comme le MERCALM® seraient injectés après broyage des comprimés.

IV.2.10.11 Autres substances

La poudre de lactose a été citée, employée pour couper d'autres drogues et l'alcool à 90 ° chez une personne alcoolique.

L'élixir parégorique et l'éther semblent plus avoir été cités de mémoire car aucune précision n'a été donnée et leur demande s'est faite sans ordonnance alors que leur délivrance est maintenant réglementée.

Je n'ai cité que les spécialités pour lesquelles les pharmaciens ont proposé une voie différente d'utilisation. C'est pourquoi, on ne retrouve pas ici toutes les spécialités présentées au début dans la liste des médicaments déviés.

IV.2.11 Etude des associations médicamenteuses dans les déviations

Ces associations médicamenteuses ont pu être déterminées grâce aux photocopies des ordonnances jointes au questionnaire. En effet, elles permettent de mieux visualiser les médicaments associés que les simples réponses sur la fiche du questionnaire qui regroupent souvent plusieurs cas différents de demandes.

Ces associations ne se rajoutent pas à la liste établie précédemment des spécialités à usage détourné. Ce ne sont que quelques unes d'entre elles qui ont été demandées en association avec d'autres sur une ordonnance.

Les associations constatées par chacune des deux populations figurent dans ce tableau. Les médicaments régulièrement prescrits et non falsifiés auxquels une ou plusieurs spécialités ont été rajoutées, figurent en italique. Le nombre entre parenthèses correspond à la fréquence de l'association.

Associations de l'Isère	Associations SVP
ROHYPNOL® + TRANXENE®	SURVECTOR® + RIVOTRIL®
ROHYPNOL® + TEMGESIC® (4)	ROHYPNOL® + TEMGESIC®
TESTOSTERONE® + DECADURABOLIN®	SURVECTOR® + LEXOMIL® + ROHYPNOL®
ORTENAL® + ROHYPNOL®	SURVECTOR® + LEXOMIL®
SURVECTOR® + LEXOMIL®	PARABOLAN® + ANDROTARDYL®
ANTALVIC® + ROHYPNOL®	ARTANE® + <i>TERCIAN</i> ® + <i>ROHYPNOL</i> ®
VENTOLINE® + BEROTEC®	TEMESTA® + NEOCODION® + <i>IMODIUM</i> ®
ANAFRANIL® + ROHYPNOL® 2 mg	TEMESTA® + LEXOMIL® + <i>RANIPLEX</i> ®
<i>BRISTOPEN</i> ® + DININTEL®	EFFERALGAN CODEINE® + <i>RODOGYL</i> ® LEXOMIL® + SURVECTOR® + <i>RODOGYL</i> ®
TEMGESIC® + EFFERALGAN CODEINE®	DININTEL® + <i>URBANYL</i> ® + <i>XANAX</i> ®
<i>PROPOFAN</i> ® + SUPPOSEDOL®	MOGADON® + DINACODE® + NEOCODION®
RESPILENE® + TEMGESIC®	<i>BEDELIX</i> ® + VALIUM® + ORALGAN®
<i>LYSANXIA</i> ® + OPTALIDON®	EQUANIL® + TEMGESIC®
TEMGESIC® + ANTALVIC® + ROHYPNOL®	SURVECTOR® + NOCTRAN®
TEMGESIC® + TEDRALAN®	LEXOMIL® + TEMGESIC® + ROHYPNOL® + VALIUM®
RESPILEN® + TRANXENE®	LEXOMIL® + ROHYPNOL®
	<i>TERCIAN</i> ® + ROHYPNOL®
	LIBRAX® + VESADOL®
	TENUATE DOSPAN® + EFFERALGAN CODEINE®
	SURVECTOR® + ATRIUM® + TEMGESIC®
	TEMESTA® + EQUANIL® + ROHYPNOL®
	TEMESTA® + ATRIUM® + ANAFRANIL®
	ROHYPNOL® + ORTENAL®

Tableau Dm 9
Associations médicamenteuses lors des déviations

IV.2.12 Refus de délivrance

Il n'était demandé à aucun moment aux pharmaciens d'expliquer, de justifier ou de décrire leur attitude et comportement face aux prescriptions médicamenteuses ou ordonnances modifiées. Cependant, un certain nombre de pharmaciens ont d'une part mentionné spontanément un refus de délivrance face à une ordonnance suspecte ou d'autre part ont justifié une délivrance qui n'aurait pas dû être effectuée.

Un petit nombre de pharmaciens ont en effet délivré du TEMGESIC® ou du RESPILENE® sur ordonnance falsifiée mais ceci un soir ou un dimanche de garde alors que le pharmacien était seul. Le nombre de refus signalé en Isère est de 17 contre 24 pour le groupe SVP et ceci sur l'ensemble des cas de déviations ce qui représente respectivement 7 % et 14 % des demandes.

- COMMENTAIRES ET SYNTHESE -

V. COMMENTAIRES ET SYNTHÈSE

Une double enquête a été réalisée auprès de 554 pharmacies issues de deux populations distinctes, la première étant constituée par l'ensemble des pharmacies de l'Isère et l'autre par les pharmaciens adhérant au groupement SVP, Centre d'Assurance Qualité de l'Acte Pharmaceutique.

La première enquête concernait les modifications et conséquences induites par l'arrêté d'octobre 1991 limitant la durée de prescription des hypnotiques et des anxiolytiques respectivement à 4 et 12 semaines, ainsi que l'attitude des médecins et des patients depuis sa mise en application. Le taux de participation obtenu, relativement élevé, nous permet de tirer des résultats significatifs.

Les substances anxiolytiques et hypnotiques ne se résument dans ce travail, qu'aux seules benzodiazépines et apparentés, les barbituriques et les autres molécules plus anciennes étant maintenant délaissés.

L'usage détourné des médicaments, avec ou sans ordonnance, a fait l'objet de la deuxième enquête. En effet, les pharmaciens sont tous les jours confrontés à des problèmes de pharmacodépendance et de demandes de médicaments, s'effectuant parfois au moyen d'une ordonnance "trafiquée", en vue d'une déviation d'utilisation. Les pharmaciens ont été nombreux à participer et plus particulièrement ceux dont la pharmacie est située en zone urbaine. Ils ont mentionné de multiples et diverses spécialités, précisé le caractère de l'ordonnance quand elle existait et proposé une voie d'administration détournée.

Ce sont les titulaires des officines qui ont, en grande majorité, participé à ces deux enquêtes.

V.1. Arrêté concernant les nouvelles règles de prescription des anxiolytiques et hypnotiques

V.1.1 Répartition des réponses en fonction des zones géographiques.

Aucune des quatre zones de localisation n'a présenté de particularités lors de l'analyse des réponses. Les conséquences observées, les comportements des médecins et des patients ne diffèrent à aucun moment de l'étude globale des réponses.

Il n'y a donc pas de zone plus exposée ou plus confrontée qu'une autre aux conséquences et problèmes engendrés par les nouvelles règles de prescription des hypnotiques et anxiolytiques.

V.1.2 Prise de connaissance de l'arrêté et de son contenu

Les pharmaciens sont tous bien informés, lors de la mise en application d'une nouvelle législation et par différents moyens. C'est par la presse professionnelle (Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, Prescrire, Les Actualités Pharmaceutiques) que la majorité d'entre eux a pris connaissance de cet arrêté. Les circulaires du conseil de l'Ordre et les courriers des syndicats sont les deux autres modes d'information les plus courants.

En ce qui concerne les modifications engendrées par cet arrêté à propos des hypnotiques et anxiolytiques, plus des deux tiers des pharmaciens ont acquis les nouvelles durées de prescription: 4 semaines pour les hypnotiques et 12 semaines pour les anxiolytiques. En revanche, seul un pharmacien sur 5 donne l'HALCION® comme cas particulier à ces nouvelles règles, les autres pharmaciens l'attribuant à différentes molécules hypnotiques ou anxiolytiques.

V.1.3 Conséquences de la mise en application de l'arrêté

V.1.3.1 Au niveau des ordonnances: durée de prescription, renouvellement, augmentation de posologie

Depuis la mise en application de l'arrêté en mars 1992, il y a eu des modifications dans la nature des prescriptions d'anxiolytiques et hypnotiques. Plus de 8 pharmaciens sur 10 admettent avoir constaté un changement au niveau des ordonnances et notamment en ce qui concerne la durée de prescription des substances et le nombre de renouvellements, ce qui est tout à fait concordant avec le but recherché par l'arrêté. Cependant, si l'on regarde les résultats obtenus, séparément, pour chacune des deux modifications (page 7 et 8), on s'aperçoit que seule la moitié des pharmaciens participant, a vraiment remarqué ces conséquences. Les résultats discordants entre l'Isère et le groupe SVP, quant à la durée de prescription, laissent à penser qu'il y a eu confusion chez certains pharmaciens. En effet, certains ont répondu en se référant à la durée totale de prescription alors que pour d'autres cette durée correspondait à celle de la première délivrance ou première tranche de traitement qui reste, en fait, inchangée puisqu'elle s'élève le plus souvent à un mois. Par conséquent, les premiers ont effectivement constaté une modification dans la durée de prescription alors que les seconds n'ont rien trouvé de différent.

A côté de ces modifications "positives" directement liées aux nouvelles règles de prescription imposées, les pharmaciens ont en revanche dénombré de fréquentes augmentations de posologie. En effet, en augmentant la posologie de manière théorique par rapport à la posologie habituelle du patient, le médecin peut ainsi respecter les nouvelles directives de prescription et en même temps permettre au patient de prolonger la durée de traitement par rapport à celle indiquée sur l'ordonnance par stockage de médicaments, ce qui n'est pas sans inconvénients. Ces augmentations étaient nombreuses au début, au moment de la mise en application et il semblerait néanmoins, qu'elles soient maintenant de moins en moins fréquentes tout comme la réalisation d'ordonnances postdatées. Certains médecins réalisaient des ordonnances datées de deux ou trois

mois d'avance de manière à éviter aux patients une nouvelle consultation. Ceci démontre en fait, que les médecins appliquent les nouvelles règles de prescription des hypnotiques et anxiolytiques parce qu'ils n'ont pas le choix, mais qu'ils détournent cette nouvelle loi par différents procédés.

D'un autre côté, s'ils n'effectuent pas ce style de prescription, c'est le patient qui augmente le nombre de visites chez son médecin afin d'obtenir une nouvelle ordonnance lui permettant de poursuivre son traitement.

Enfin, malgré un taux élevé de modifications positives d'ordonnances, nombreux sont les pharmaciens qui se plaignent que les médecins n'appliquent pas la loi et continuent de prescrire des anxiolytiques ou hypnotiques pour des durées supérieures à celles imposées, ce qui est souvent à l'origine de conflits entre le pharmacien et le patient qui se voit refuser son renouvellement. Il existe une incompréhension totale chez ces personnes qui se voient obligées de payer une nouvelle consultation pour obtenir une ordonnance analogue à celle qu'elles ont déjà. Il faudrait donc mieux informer les patients ainsi que les médecins mais nous y reviendrons plus loin.

V.1.3.2 Au niveau de la durée totale de prise et du nombre de médicaments prescrits

D'après ce qui vient d'être dit ci-dessus, on conçoit mal qu'il puisse y avoir une diminution efficace de la durée totale de prise de ces substances, les médecins permettant de prolonger la prise soit par des augmentations de posologie ou des ordonnances postdatées, soit en acceptant une nouvelle visite et donc un renouvellement de l'ordonnance pour une nouvelle durée de un ou trois mois de traitement.

Cependant, les pharmaciens ont trouvé qu'il était trop tôt pour estimer s'il y avait une diminution de la durée totale de prise depuis la mise en application de l'arrêté et qu'ils n'avaient

pas un recul suffisant pour se prononcer. Il faudrait les consulter de nouveau au bout d'un an d'application des règles de prescription.

De plus, pour un certain nombre d'entre eux, il n'y a aucune modification des prescriptions antérieures à l'arrêté ce qui ne va pas dans le sens d'une diminution de la durée totale de prise. Ces prescriptions concernent, pour la plupart, des personnes âgées à qui il est difficile de retirer les anxiolytiques ou les hypnotiques qu'elles utilisent depuis plusieurs années.

Il semblerait, en fait, que les limitations dans les durées de prescriptions ne soient effectives que pour les nouvelles prescriptions concernant les personnes confrontées, pour la première fois, à ce type de substances. Il pourrait, a priori, dans ce cas, y avoir un retentissement sur la durée totale du traitement.

En ce qui concerne le nombre de médicaments prescrits, la réponse est analogue. D'une part, comme précédemment, le nombre de spécialités peut difficilement diminuer sur une ancienne prescription, alors que ce sera déjà plus facile lors de l'instauration d'un nouveau traitement.

D'autre part, les pharmaciens n'ont pas un délai suffisant par rapport à la date de mise en place de l'arrêté pour se prononcer de manière significative.

Par contre, certains ont noté une baisse caractéristique des hypnotiques au profit des anxiolytiques, ce qu'il faut attribuer au moins en partie à la durée de prescription autorisée pour chacune de ces deux substances, puisqu'elle est trois fois supérieure pour les anxiolytiques.

Ceci permet d'éviter les augmentations de posologies, les ordonnances postdatées et la multiplication des visites chez le médecin.

Il a été remarqué également, une diminution voire une disparition totale de l'Halcion* remplacé par d'autres hypnotiques présentant moins d'effets indésirables et une meilleure tolérance.

V.1.3.3 Demandes d'anxiolytiques ou d'hypnotiques sans ordonnance, sur ordonnance périmée ou falsifiée

La fréquence de demandes illicites d'anxiolytiques et hypnotiques auprès des pharmaciens, n'a pas présenté d'augmentation fulgurante depuis la mise en place de l'arrêté en avril 1992, puisque seuls 3 pharmaciens sur 10 environ ont constaté un nombre de sollicitations supérieures.

Ce sont, en général, les hypnotiques qui sont les plus recherchés et ceci peut être corrélé à la prescription limitée à une durée de 4 semaines pour les premiers et à 12 semaines pour les autres. Les personnes se retrouvent donc, plus rapidement avec une ordonnance périmée pour les hypnotiques que pour les anxiolytiques.

Parmi les hypnotiques, le premier recherché est le ROHYPNOL®. Ceci est en partie lié aux problèmes de toxicomanie mais c'est aussi un hypnotique répandu. Viennent ensuite IMOVANE®, NOCTRAN®, STILNOX®, HALCION® et HAVLANE®.

A coté de ces hypnotiques, sont demandés certains anxiolytiques comme le TEMESTA® dont la fréquence de demande est proche de celle du ROHYPNOL®. C'est en effet l'anxiolytique qui est de loin le plus prescrit et le plus vendu en France. Le LEXOMIL® est également beaucoup utilisé et il apparaît dans les demandes en quatrième position devant NOCTRAN®, STILNOX® et HALCION®.

On notera la présence des deux molécules non benzodiazépiniques, IMOVANE® et STILNOX®, qui semblent à l'heure actuelle susciter un certain enthousiasme auprès des prescripteurs puisque l'IMOVANE® est la troisième spécialité la plus demandée.

V.1.3.4 Report vers d'autres molécules

On observe la prédominance de 5 types de reports en automédication, conseils du pharmacien ou sur prescription médicale.

C'est la phytothérapie qui tend le plus à se substituer aux anxiolytiques et aux hypnotiques. Elle constitue de loin le mode de substitution le plus utilisé puisque plus de 75 % des pharmaciens conseillent ou délivrent sur simple demande des spécialités à base de plantes comme EUPHYTOSE[®], SPASMINE[®] ou VAGOSTABYL[®] et les plantes elles-mêmes sous forme de tisanes ou de gélules. Ce sont la valériane, la passiflore, l'aubépine, l'escholtzia ou encore le coquelicot pour ne citer que les plus courantes. Ces spécialités et plantes font également l'objet de prescriptions médicales, mais à une fréquence moindre que le conseil ou l'automédication.

Le DONORMYL[®] (doxylamine), antihistaminique H₁, constitue le deuxième type de report et semble connaître ici un véritable essor alors que les autres spécialités de cette même classe ne représentent que des cas particuliers.

Cette molécule phénothiazinique possède des propriétés sédatives et est disponible sans ordonnance ce qui lui permet d'être conseillée ou délivrée facilement.

D'autre part, ses effets indésirables essentiellement constitués par une somnolence diurne et des effets atropiniques la rendent moins "dangereuse" que les benzodiazépines puisqu'il n'y a pas de risques de pharmacodépendance. Cependant, la somnolence diurne résiduelle doit être prise en compte.

Il est essentiellement conseillé et délivré sur simple demande.

Aucun cas d'abus ou de déviations n'a été retrouvé dans la littérature.

L'homéopathie fait aussi l'objet de nombreuses demandes, le plus souvent en conseil et automédication et à une fréquence identique à celle du DONORMYL[®]. Ce sont surtout les

spécialités homéopathiques qui sont concernées comme le L72® de Lehning, l'HOMEOGENE 46® et le SEDATIF PC® de Boiron ou encore le LENICALM® de Dolisos. Les substances seules, en granules ou en doses, sont au départ prescrites par un homéopathe et demandées ensuite en automédication.

Au niveau des prescriptions médicamenteuses, les modifications et reports concernent d'une part les nouvelles molécules hypnotiques non benzodiazépiniques que sont le STILNOX® et l'IMOVANE® et d'autre part le remplacement des hypnotiques par les anxiolytiques.

Ces nouvelles spécialités, réputées pour ne pas présenter les inconvénients des benzodiazépines au niveau de la dépendance et du respect de l'architecture du sommeil, tendent à se substituer aux hypnotiques "classiques" et leur prescription est de plus en plus courante du fait d'une plus grande confiance de la part des prescripteurs.

En revanche, il semble aussi que les hypnotiques soit peu à peu remplacés par les anxiolytiques et ceci est sans doute lié à la durée de prescription de chacune de ces deux classes. La prescription limitée à 4 semaines pour les hypnotiques s'applique cependant, aussi aux deux molécules précédentes.

Ces phénomènes avaient déjà été notifiés plus haut et on confirme ici aussi un report de l'HALCION® vers les hypnotiques à une fréquence cependant plus faible que les deux substitutions précédentes.

Il est normal qu'avec les effets indésirables qu'il entraîne et sa prescription limitée à 14 jours qu'il soit en partie délaissé. De plus son indication le réserve aux insomnies très sévères.

Suite aux mesures de restriction qui ont eu lieu dans l'état de New-York, les reports vers des molécules réputées plus toxiques tels les barbituriques, carbamates, neuroleptiques et antidépresseurs ne sont que très peu retrouvés ici.

Ceci s'explique certainement par le fait que l'enquête a été menée auprès des pharmaciens qui ont plutôt signalé des alternatives de conseils que les modifications sur prescriptions alors que les reports observés aux Etats-Unis ont été issus de l'analyse des prescriptions des médecins.

Pour que le travail ait été complet, il aurait fallu mener de front une enquête auprès des pharmaciens et des médecins.

V.1.4 Sentiments des pharmaciens face à l'application et au contenu de l'arrêté

Les pharmaciens ont formulé de nombreuses remarques au sujet de l'application de la loi et de ses conséquences mais aussi à propos de la réaction et du comportement des médecins et patients.

Tout d'abord, en ce qui concerne la loi et ses conséquences, il y a encore une très nette diminution de l'HALCION®. C'est la spécialité qui est, de loin, la plus touchée par ces nouvelles règles.

A propos du contenu de l'arrêté et de sa mise en application, les avis des pharmaciens sont plutôt négatifs quant à l'application de ces règles et à leur utilité mais ils pensent quand même, en partie, que c'est un premier pas vers une réduction de la consommation des hypnotiques et anxiolytiques. Une amélioration s'est d'ailleurs fait sentir depuis septembre 1992 au niveau de l'application de ces règles, la mise en place de l'arrêté ayant été trop brutale selon certains.

Ces nouvelles règles s'appliquent plutôt aux nouvelles prescriptions des personnes nécessitant pour la première fois ces substances qu'à celles des personnes habituées depuis plusieurs années.

Un très grand nombre de pharmaciens signale, également, que le plus gros problème se situe au niveau des médecins et des patients.

En effet, les médecins ne semblent pas tenir compte, pour la majorité d'entre eux, de ces nouvelles limitations de durées de prescription et réalisent des ordonnances renouvelables pour plus de trois mois. Dans ce cas là, c'est au pharmacien de prévenir le médecin et d'expliquer au patient la cause du refus d'exécution de l'ordonnance, ce qui est souvent, semble-t-il, source de conflits. En effet, il y a de la part des patients une incompréhension totale du but de ces nouvelles règles qu'ils assimilent plutôt à un refus de remboursement pour des durées de traitement supérieures à un ou trois mois, refus replacé dans le cadre des économies de la sécurité sociale. Ces nouvelles limitations deviennent d'autant plus incompréhensibles que les patients retournent voir plus souvent leur médecin ou consultent différents médecins pour obtenir une nouvelle prescription et augmentent alors le nombre de visites médicales à rembourser.

D'autre part, si le médecin veut limiter le nombre de visites, il réalise alors des augmentations théoriques de posologie ou des ordonnances postdatées comme nous l'avons vu plus haut.

Le bilan est donc nul: la consommation des hypnotiques et anxiolytiques reste pour l'instant globalement inchangée malgré l'effort porté sur les nouvelles prescriptions.

Pour obtenir une diminution de la consommation de psychotropes, les pharmaciens sont unanimes: il faudrait informer le public des inconvénients et effets indésirables lors de la prise à long terme de ces substances. Pour cela, les pharmaciens, dont le rôle est d'éduquer les patients en matière de santé, pensent que des campagnes d'information grand public percutantes, par voie de presse, sur les dangers de la prise chronique d'anxiolytiques et hypnotiques et les bienfaits d'une réduction de la consommation compléteraient efficacement leurs conseils auprès des patients.

D'autre part, certains proposent de diminuer les conditionnements de manière à ajuster au mieux la quantité délivrée à la prescription ou encore de faire figurer sur la notice les nouvelles limitations de délivrance.

V.1.5 Conclusion

Depuis la mise en application de l'arrêté en avril 1992, les pharmaciens n'ont pas observé de conséquences concluantes sur la consommation des benzodiazépines. Bien sûr, ce questionnaire était peut-être un peu précoce pour déterminer s'il y a eu un changement quant à la durée totale de prise de ces substances ou au nombre de médicaments prescrits mais les pharmaciens pensent dans leur majorité qu'imposer des règles de limitation de durée de prescription n'est pas le bon moyen pour faire diminuer la consommation d'hypnotiques et anxiolytiques, d'autant plus que ces nouvelles mesures sont très mal perçues par le public.

V.2 Suspicion de déviation d'utilisation des médicaments

Sur l'ensemble des questionnaires reçus pour cette deuxième enquête, nous avons recensé au total 234 cas de suspicion d'usage détourné en Isère et 178 cas pour le groupe SVP ce qui représente en moyenne 2,5 cas de déviation par pharmacie pour les deux groupes. Les déviations mentionnées ne correspondent pas à une période de temps donnée; ce sont à la fois les suspicions d'usage détourné rencontrées au cours de l'enquête mais aussi toutes les déviations antérieures qui sont rapportées ici.

V.2.1 Déviations médicamenteuses en fonction des zones géographiques

L'étude des réponses en fonction de la zone géographique où se trouve chaque pharmacie ne permet pas de mettre en évidence une zone plus concernée ou exposée au risque d'usage détourné des médicaments. La différence d'effectif entre les deux groupes et le fait que les pharmaciens SVP soient répartis dans toutes les régions de France, peut l'expliquer. Cependant, on peut dire globalement que les pharmaciens de zone rurale sont plutôt moins sollicités par les détournements d'usage.

On retrouve d'ailleurs ce classement lors de l'étude des classes médicamenteuses demandées en fonction de la zone mais les résultats restent biaisés par le fait que la part des pharmaciens dans chaque zone n'est pas la même pour les deux groupes sollicités. Toutes les classes médicamenteuses sont en majorité détournées en zone urbaine pour le groupe SVP alors qu'en Isère, on observe une nuance selon les classes. Les dérivés codéinés et les morphinomimétiques sont, en effet, à peu près autant déviés en zone rurale et urbaine alors que les benzodiazépines, les dérivés amphétaminiques et le RESPILENE® font beaucoup plus l'objet d'usage détourné en zone urbaine.

Pour les dérivés codéinés, d'autre part, nombreux sont les pharmaciens qui ont cité le NEOCODION® comme seul exemple de déviation et notamment ceux de zone rurale. Etait-ce juste pour donner une réponse alors qu'ils ne rencontrent que quelques cas par hasard ou existe-t'il vraiment une toxicomanie répandue aux opiacés en zone rurale ?

On peut donc conclure, si l'on tient compte de cette différence entre les deux populations, que les médicaments et quelle que soit la classe à laquelle ils appartiennent, sont plus souvent détournés de leur usage habituel en zone urbaine qu'en zone rurale.

Cette constatation est confirmée par une étude suédoise sur les falsifications d'ordonnances auprès des pharmacies. Plus de 80 % des falsifications ont lieu en zone urbaine (48).

V.2.2 Principales classes médicamenteuses et spécialités citées

Sur l'ensemble des cas mentionnés, 55 spécialités différentes en Isère et 45 pour SVP ont fait l'objet d'une suspicion d'usage détourné. Celles-ci appartiennent à 10 classes médicamenteuses différentes.

Dans le tableau suivant, figurent les principales classes médicamenteuses déviées ainsi que les spécialités les plus demandées, par ordre décroissant de fréquence. Celles-ci correspondent aux données de la littérature (cf page 40)

Classes médicamenteuses	Spécialités
Médicaments codéinés et dérivés - <i>Antitussifs</i> - <i>Analgésiques</i>	NEOCODION®, CODETHYLIN HOUDE® NETUX®, DINACODE®, NIVER® EUCALYPTINE LEBRUN® CODOLIPRANE®, OPTALIDON® EFERALGAN CODEINE®
Morphinomimétiques	TEMGESIC®, ANTALVIC®
Benzodiazépines et apparentés	ROHYPNOL®
Médicaments dérivés des amphétamines	ORTENAL®, DININTEL®
Spécialités O.R.L.	RESPILENE®, VENTOLINE®

Antidépresseurs	SURVECTOR®
Antihistaminiques H1	MERCALM®, NAUTAMINE®, DRAMAMINE®

Tableau CS 1

*Principales classes médicamenteuses et spécialités déviées
par ordre décroissant de fréquence à partir des réponses de l'Isère et de SVP*

En ce qui concerne la forme des spécialités, c'est, quand elle existe, la forme "comprimé " qui est la plus utilisée face au sirop ou suppositoires. C'est surtout le cas pour les dérivés codéinés antitussifs, la VENTOLINE® et l'OPTALIDON® étant plutôt utilisé respectivement sous forme de spray et indifféremment sous forme de comprimés ou de suppositoires pour le second. Pour cette dernière spécialité, il n'a pas été précisé si la déviation avait lieu avant ou après le changement de composition, puisque à l'heure actuelle l' OPTALIDON® ne contient plus de barbiturique.

Pour le ROHYPNOL®, le dosage à 2 mg constitue plus de la moitié des demandes.

D'autre part, les déviations concernant le TEMGESIC® ont toutes eu lieu avant la mise en place des bons de toxiques obligatoires à la délivrance. Il serait intéressant maintenant de déterminer sa fréquence de déviation qui a dû considérablement diminuer, obligeant les toxicomanes à se rabattre sur une autre molécule.

Parmi les dérivés codéinés antitussifs déviés, on observe une préférence écrasante pour le NEOCODION® comprimés. Il semble qu'elle est due à un meilleur rapport "qualité / prix" pour cette spécialité que pour les autres antitussifs. La comparaison des prix entre les 6 spécialités antitussives en fonction de la quantité de codéine renfermée conforte cette hypothèse. Cette comparaison, présentée dans le tableau suivant, montre que la première place est occupée par le NEOCODION® qui apporte le plus de codéine pour le prix le plus bas. N'est-ce pas là un encouragement à la déviation et à l'abus ?

	Quantité de codéine par comprimés (cp) ou par flacon (fl)	Nombre de comprimés par boîte ou contenance	Prix (francs) NR=non remboursé
CODETHYLIN HOUDE® (codéthylin)	5 mg / cp	60 cp	15.30 F
DINACODE®	226.4 mg / fl	180 ml	20.5 F
EUCALYPTINE LEBRUN®	250 mg / fl	200 ml	31.15 F (NR)
NEOCODION®	14.92 mg / cp	20 cp	11.10 F
NETUX®	30 mg / cp	8 cp	12.40 F
NIVER®	30 mg / fl	250 ml	14.10 F

Tableau CS 2

*Prix des spécialités codéinées antitussives déviées
par rapport à la contenance et à la quantité de codéine apportée.*

Enfin, on remarquera ici, que n'apparaissent, dans le premier tableau, ni les anticholinergiques, ni les barbituriques qui n'ont pratiquement jamais été cités par les pharmaciens. L'appartenance au groupe des stupéfiants des barbituriques les plus recherchés selon la littérature, rendant leur obtention beaucoup plus difficile explique cette faible fréquence.

L'usage détourné de l' ARTANE® semble également moins courant que les autres spécialités, d'après mon expérience personnelle.

V.2.3 Répartitions des demandes en fonction des régions de France.

L'analyse des déviations médicamenteuses du groupe SVP a permis de visualiser le nombre de suspicions et les classes concernées pour chaque région mais les résultats obtenus ne montrent ni prédominance des usages détournés dans une région particulière ni classe médicamenteuse majoritaire dans une région donnée. Le taux de réponses des pharmaciens du groupe SVP n'était en fait pas suffisant pour nous permettre de conclure d'une manière significative. En revanche, les dérivés codéinés, antitussifs et analgésiques confondus, arrivent ici aussi en tête du palmarès des classes médicamenteuses déviées.

V.2.4 Age moyen et sexe des consommateurs

L'âge moyen de la personne détournant les médicaments se situe dans la tranche des 30-35 ans pour toutes les classes médicamenteuses confondues. Donner un âge plus précis ne serait pas honnête car les pharmaciens ont à chaque fois estimé l'âge du consommateur et par conséquent l'ont souvent exprimé sous la forme de tranche d'âge. Cependant, la moyenne de toutes les réponses se situe à 30,4 ans, chiffre supérieur à celui de la littérature en 1987, mais un vieillissement de la population toxicomane était signalé (38).

Si l'on s'intéresse maintenant à l'âge moyen du consommateur pour chaque classe médicamenteuse, on remarque que les spécialités recherchées varient selon l'âge du consommateur. En effet, le RESPILENE® et l'ORTENAL® sont plutôt sollicités par la tranche des 20-25 ans ou 25-30 ans, tout comme les benzodiazépines, les morphinomimétiques et les antinaupathiques. Les dérivés codéinés, que ce soit les antitussifs ou les analgésiques, sont plutôt recherchés par des personnes un peu plus âgées, de la tranche des 30-35 ans. Enfin, les personnes de 35 à 40 ans, demandent en majorité, les anorexigènes amphétaminiques et les antidépresseurs.

La tranche des 15-20 ans, quant à elle, est peu concernée par ces classes médicamenteuses. Elle rechercherait plutôt des hallucinogènes tels les anticholinergiques centraux.

La littérature ne présente pas de répartition de l'utilisation préférentielle des différentes drogues en fonction des classes.

D'autre part, en ce qui concerne le consommateur, celui-ci est un homme dans 8 cas de déviations sur 10. La bibliographie donne ces mêmes estimations. On observe en effet une forte majorité d'hommes en ce qui concerne la déviation des benzodiazépines, des morphinomimétiques, des dérivés codéinés ou du RESPILENE®, les femmes se réservant plutôt les anorexigènes et les antidépresseurs.

V.2.5 Posologie des médicaments déviés

Il n'est pas évident de définir une posologie moyenne à partir des résultats, que ce soit pour une spécialité ou une classe médicamenteuse donnée, les pharmaciens ayant toujours répondu vaguement en mentionnant soit un simple nombre de boîtes, soit une quantité par jour sans mentionner de durée de traitement.

On s'aperçoit cependant que les dérivés codéinés sont le plus souvent demandés boîte par boîte et ceci parce que la mention "délivrance limitée à une boîte, sauf prescription médicale" apposée pour éviter les déviations d'usage figure sur la spécialité NEOCODION®. Cette limitation s'est étendue à tous les dérivés codéinés antitussifs disponibles sans ordonnance. Les autres spécialités sont le plus souvent demandées sous forme de boîte dont le nombre varie en moyenne de 1 à 4 boîtes selon les cas, avec au maximum 15 boîtes réclamées pour l'OPTALIDON®. Cette expression de la posologie tient au fait que les pharmaciens se sont référés à l'ordonnance et à la quantité à délivrer.

V.2.6 Ordonnances présentées en vue d'un usage détourné

Les spécialités destinées à une déviation d'utilisation sont obtenues soit sur simple demande, soit à l'aide d'une ordonnance elle-même authentique ou modifiée par rapport à la première écriture ou encore fabriquée de toutes pièces à partir de photocopies ou d'ordonnances vierges volées.

Environ la moitié des demandes s'effectue sans ordonnance et elles concernent en grande majorité les dérivés codéinés antitussifs et analgésiques ainsi que les antihistaminiques H₁, disponibles, comme on le sait, sans prescription médicale à l'exception de l' OPTALIDON® et de l'EFFERALGAN CODEINE®.

Lorsque les sollicitations ont lieu avec une ordonnance, celle-ci est le plus souvent authentique ou falsifiée. Les formes photocopiées et volées apparaissent, quant à elles, nettement moins fréquentes et ceci tient en partie au fait que les pharmaciens n'ont pas toujours fait la nuance entre les quatre propositions et qu'il n'est pas non plus évident de déterminer la nature de l'ordonnance. Certains pharmaciens ont d'ailleurs signalé qu'ils avaient un doute quant à la nature de l'ordonnance présentée.

V.2.7 Voie d'utilisation des médicaments déviés

Les modes d'administration et d'utilisations proposés ne sont que des suggestions de la part des pharmaciens consultés qui ont été peu nombreux à proposer une voie d'usage détourné. Il n'existe pas vraiment de différences entre les propositions pour chacune des classes médicamenteuses détournées ou plutôt pour les spécialités qui ont fait l'objet de suggestions. Le

tableau suivant propose les voies d'utilisations les plus plausibles pour les pharmaciens selon les classes considérées, avec en italique les spécialités les plus concernées.

Classes médicamenteuses	Mode d'administration du produit
Dérivés codéinés (antitussifs et analgésiques) <i>Neocodion®</i> , <i>Codéthyline Houdé®</i> , <i>Nétux®</i> <i>Effergal codeiné®</i>	- associé à l'alcool - substitut d'autres drogues - absorbé avec forte augmentation de la posologie - injection I.V. des comprimés après broyage - voie nasale (sniffés)
Morphinomimétiques <i>Temgésic®</i>	- commerce parallèle - substitut d'autres drogues - absorbé avec forte augmentation de la posologie - voie nasale - injection I.V. des comprimés après broyage
Benzodiazépines <i>Rohypnol®</i>	- commerce parallèle - associé à l'alcool - injection I.V. des comprimés après broyage - couper d'autres drogues
Dérivés amphétaminiques <i>Dinintel®</i> , <i>Orténal®</i>	- stimulant (<i>Dinintel®</i>) - injection I.V. des comprimés après broyage (<i>Orténal®</i>)
Spécialités O.R.L. <i>Respilène®</i> , <i>Ventoline®</i>	- dilate les bronches pour mieux faire pénétrer les produits suivants (<i>Ventoline®</i>) - inconnue (<i>Respilène®</i>)
Antidépresseurs <i>Survector®</i>	- associé à l'alcool et aux benzodiazépines - voie nasale
Antihistaminiques H1 <i>Mercalm®</i> , <i>Nutamamine®</i> , <i>Dramamine®</i>	- injection I.V. des comprimés après broyage

Tableau CS 3

*Principales voies d'utilisations détournées
 en fonction des classes médicamenteuses et des spécialités*

Les propositions recourent celles de la littérature présentées page 142, les dérivés codéinés et les morphinomimétiques étant utilisés en substitut d'autres drogues pour calmer certainement le syndrome de sevrage alors que les benzodiazépines permettent de couper d'autres drogues dans le cadre des polytoxicomanies.

Par contre, ne figure pas dans ce tableau la nouvelle forme de détournement d'ordonnances de benzodiazépines hypnotiques et apparentés. En effet, suite aux nouvelles règles qui limitent la prescription des hypnotiques à quatre semaines de traitement, il a été observé des falsifications d'ordonnances par les patients voulant prolonger la durée de prise de ces substances sans avoir à consulter de nouveau le médecin.

Ce cas de falsification d'ordonnance n'a pas été constaté pour les anxiolytiques.

V.2.8 Associations de spécialités lors des usages détournés

Outre l'association fréquente avec l'alcool et les drogues illicites rapportées dans la littérature, les toxicomanes recherchent certaines associations afin de potentialiser certains effets ou au contraire masquer certains effets néfastes.

Les associations les plus courantes regroupent en général deux ou trois médicaments détournés sur les ordonnances. Peut-être sont ils ensuite associés à d'autres drogues mais cela n'apparaît pas ici.

On retrouve surtout associés les:

- morphinomimétiques et benzodiazépines

ex: TEMGESIC® + ROHYPNOL® ou ANTALVIC® + ROHYPNOL®

- morphinomimétiques et dérivés codéinés

ex: TEMGESIC® + EFFRALGAN CODEINE® ou TEMGESIC® + NEOCODION®

- benzodiazépines et dérivés amphétaminiques

ex: ROHYPNOL® + ORTENAL®

Les anorexigènes sont plutôt utilisés seuls car ils correspondent plutôt à la demande d'une personne traitée au départ et devenue dépendante après utilisation.

- benzodiazépines entre elles

ex: ROHYPNOL® + TRANXENE®

- benzodiazépines et antidépresseurs

Ces derniers sont en principe toujours associés aux benzodiazépines. on ne retrouve pas d'autres associations.

ex: SURVECTOR® + ROHYPNOL® + LEXOMIL®

- benzodiazépines et dérivés codéinés

- RESPILENE® + benzodiazépines (TRANXENE®)

- RESPILENE® + morphinomimétiques (TEMGESIC®)

On notera que ce sont, bien sûr, les spécialités les plus courantes qui apparaissent ici et que dans la plupart des cas de déviations le ROHYPNOL® est associé à l'ANTALVIC®, à l'ORTENAL® ou encore au TEMGESIC®, les détournements d'usage sur ordonnance touchant essentiellement la classe des morphinomimétiques et des benzodiazépines.

V.2.9 Conclusion

Les cas de détournements d'utilisation des médicaments sont nombreux et connus de tous les pharmaciens. Ils sont cependant plus fréquents en zone urbaine qu'en zone rurale mais cette zone n'est pas pour autant épargnée de ces déviations d'usage.

Les dérivés codéinés, les morphinomimétiques et les benzodiazépines constituent les trois plus grandes classes de médicaments déviés et leur mode d'administration est pratiquement identique. L'association à l'alcool, l'absorption orale à forte dose ou encore l'injection intraveineuse des comprimés après broyage sont parmi les utilisations les plus plausibles. Les dérivés codéinés et les morphinomimétiques seraient également utilisés en substitut d'autres drogues pour pallier le syndrome de sevrage.

On retrouve souvent ces trois classes en association lors des demandes.

Le profil du consommateur type est un homme, âgé de 30 à 35 ans. Ses sollicitations ont lieu soit sur simple demande et boîte par boîte pour les produits disponibles sans ordonnance, soit à l'aide d'une ordonnance authentique ou falsifiée.

- CONCLUSION -

VI. CONCLUSION

Le taux de pharmaciens ayant participé, a été relativement important ce qui a permis de tirer un certain nombre de conclusions significatives.

En ce qui concerne l'arrêté sur les anxiolytiques et hypnotiques, dont l'entrée en application remonte au 1^{er} mars 1992, les règles de prescription semblent maintenant acquises et appliquées par la majorité des prescripteurs alors que ça n'était pas le cas au départ.

En revanche, la consommation n'en est pas diminuée, puisque les médecins contournent ces règles par une augmentation de la posologie ou par la réalisation d'ordonnances postdatées.

Quand ça n'est pas le cas, c'est le patient lui-même qui multiplie les consultations de manière à obtenir une nouvelle ordonnance. C'est donc le coût supporté par la sécurité sociale qui augmente tandis que la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques ne diminue pas.

Il semble aussi que les demandes de "dépannage" auprès des pharmaciens aient augmenté, surtout en ce qui concerne les hypnotiques dont la durée de prescription est limitée à 4 semaines.

A propos de la durée totale de prise de ces molécules et du nombre total de médicaments prescrits chez un patient, les pharmaciens n'ont en général pas pu se prononcer, principalement par manque de recul par rapport à la mise en application.

Les reports vers d'autres molécules concernent essentiellement des spécialités beaucoup moins nuisibles à la santé, comme la phytothérapie, le DONORMYL® ou l'homéopathie. Pour mieux cerner ces reports, il aurait fallu mener une enquête auprès des médecins dont la position, face aux substituants n'est pas la même que pour le pharmacien et son conseil.

En conclusion, ces mesures restrictives prises au niveau administratif, n'ont pas tenu compte de la réalité sur le terrain. Comment peut-on réduire la consommation chez une personne âgée qui se traite depuis plusieurs années ou dizaine d'années ?

Il ne s'agit pas non plus de condamner et de rejeter ces substances, mais plus efficace serait sans doute d'informer les patients et les médecins des risques de la prise à long terme de ces molécules.

Cela suffirait-il à réduire la consommation excessive et banalisée de ces molécules qui semblent apporter un si grand bénéfice par rapport aux effets adverses ?

Faut-il en arriver à dérembourser ces substances, apparaissant comme des médicaments de confort, pour qu'il y ait une prise de conscience des patients ?

Faut-il imposer aux médecins l'incorporation de fenêtres thérapeutiques au cours du traitement afin de mieux réévaluer le diagnostic ?

Quoi qu'il en soit, l'arrêté du 7 octobre 1991 réglementant la prescription des hypnotiques et anxiolytiques est loin d'atteindre ses objectifs.

Les demandes de médicaments en vue d'utilisation abusive et détournée concernent toutes les pharmacies et plus particulièrement les pharmacies urbaines.

La classe médicamenteuse la plus recherchée est représentée par les dérivés codéinés antitussifs mais aussi analgésiques. Leur obtention est bien sûr facilitée par leur vente libre. La réglementation limitant la délivrance à une seule boîte n'est que peu efficace en ville, la personne pouvant faire plusieurs pharmacies sans que l'on puisse contrôler quoi que ce soit. Les morphinomimétiques, les benzodiazépines, les dérivés amphétaminiques et le RESPILENE® arrivent ensuite, le plus souvent obtenus à l'aide d'ordonnances falsifiées ou authentiques, en vue d'une polytoxicomanie ou pour soulager un syndrome de manque.

Chaque jour, les pharmaciens sont exposés à des demandes illicites de médicaments et parfois avec menaces.

Comment peut-on limiter les abus sans porter préjudices aux prescriptions dans un cadre thérapeutique ?

Quelle substance va être la plus recherchée des toxicomanes, maintenant que le TEMGESIC® est délivré sur bons extraits de carnet à souche ?

Depuis quelques mois, il a été constaté une demande accrue de seringues de 20 ou 50 ml aux dépens des insulines maintenant délaissées.

Pour injecter quelle(s) substance(s), quel mélange, et avec quels risques ?

- ANNEXES -

ANNEXE n° 1 : Demi-vie des différentes benzodiazépines

Classification	DCI	Nom de spécialité	Demi - vie (heures)	Catégorie de substance
Demi - vie brève < 5 heures	<i>triazolam</i>	HALCION*	3	hypnotique
	<i>clotiazépam</i>	VERATRAN*	4	anxiolytique
Demi - vie intermédiaire (10 -24 heures)	<i>bromazépam</i>	LEXOMIL*	14	anxiolytiques
	<i>oxazépam</i>	SERESTA*	10	
	<i>tofisopam</i>	SERIEL*	8	
	<i>lorazépam</i>	TEMESTA*	12	
	<i>alprazolam</i>	XANAX*	12	
	<i>loprazolam</i>	HAVLANE*	8	hypnotiques
	<i>lormétazépam</i>	NOCTAMIDE*	10	
	<i>témazépam</i>	NORMISON*	8	
	Demi - vie longue > 24 heures	<i>chlordiazépoxyde</i>	LIBRIUM*	15-80
<i>prazépam</i>		LYSANXIA*	40-80	
<i>nordazépam</i>		NORDAZ*	30-90	
		PRAXADIUM*	30-90	
<i>chlorazépate dipotassique</i>		TRANXENE*	40-80	hypnotiques
		NOCTRAN*	40	
<i>clobazam</i>		URBANYL*	20-50	anxiolytiques
<i>diazépam</i>		VALIUM*	20-80	
<i>loflazépate d'éthyle</i>		VICTAN*	60-70	
<i>estazolam</i>		NUCTALON*	17	hypnotiques
<i>flunitrazépam</i>		ROHYPNOL*	19	
	NORIEL*	19		
<i>nitrazépam</i>	MOGADON*	25		

ANNEXE n°2

Nouvelles durées de prescription des hypnotiques et anxiolytiques (20)

(Arrêté du 07 / 10/91)

Durée de prescription	Catégorie de substances	Groupe pharmacologique	DCI	Nom de spécialité
2 semaines	hypnotique	benzodiazépine	triazolam	HALCION*
		barbituriques	butobarbital	BUTOBARBITAL DIPHARMA*
4 semaines	hypnotiques	benzodiazépines et apparentés	vinylbital	OPTANOX*, SUPPOPTANOX*
			clorazébate dipotassique	NOCTRAN*
			estazolam	NUCTALON*
			flunitrazéпам	NORIEL*, ROHYPNOL*
			loprazolam	HAVLANE*
			lormétazéпам	NOCTAMIDE*
			nitrazéпам	MOGADON*
			témazéпам	NORMISON*
			zopiclone	IMOVANE*
			zolpidem	STILNOX*
			carbamates	méprobamate
		barbituriques	proxibarbal	CENTRALGOL*
		12 semaines	anxiolytiques	benzodiazépines et apparentés
alprazolam	XANAX*			
bromazéпам	LEXOMIL*			
chlordiazépoхide	LIBRIUM*			
clobazam	URBANYL*			
clorazébate dipotassique	TRANXENE*			
clotiazéпам	VERATRAN*			
diazéпам	NOVAZAM*, VALIUM*			
loflazébate d'éthyle	VICTAN*			
lorazéпам	TEMESTA*			
nordazéпам	NORDAZ*, PRAXADIUM*			
oxazéпам	SERESTA*			
prazéпам	LYSANXIA*			
tofisopam	SERIEL*			
divers	bupirone			BUSPAR*
	étifoxine			STRESAM*
	hydroxysine			ATARAX*
	méprobamate			EQUANIL* MEPROBAMATE RICHARD*

Tableau G 2 : Médicaments déviés, effets recherchés et voies d'utilisations

Classes médicamenteuses ou spécialités	Mode d'administration	Effet recherché	Cadre d'utilisation	Complications
ANALGESIQUES: Morphine et dérivés	_ injection I.V. après broyage _ avalé	_ excitation euphorique _ ramollissement voluptueux _ état de bien-être _ mise à distance du réel	_ pallier un manque d'approvisionnement en héroïne _ objet d'expériences nouvelles	_ états dépressifs et syndromes déficitaires lors de l'abstinence (phénomène de manque) _ dépendance physique et psychique
Codéine et dérivés	_ avalé _ injecté I.V. après broyage _ mélangé à d'autres produits	_ combat l'état de manque chez les héroïnomanes _ action euphorisante	_ substitutifs lors des états de manque _ modalité évolutive de certaines héroïnomanies avec recherche d'un effet stimulant dans les syndromes déficitaires _ utilisation isolée chez les adolescents aboutissant très souvent à une héroïnomanie	_ accoutumance _ accidents septiques liés à la voie d'utilisation _ surdosage ou overdose
Benzodiazépines	_ avalé + + _ I.V. (exceptionnel) après broyage et dissolution	_ effet anxiolytique et hypnotique _ myorelaxation _ euphorie et ébriété puis confusion mentale et troubles mnésiques	_ substitutifs des opiacés _ correction partielle de l'état de manque _ association à l'alcool	_ tolérance _ accoutumance _ dépendance avec troubles du sevrage _ troubles psychiques _ troubles de la mémoire et de la vigilance _ paranoïa, tendance suicidaire

Classes	Mode	Effet recherché	Cadre	Complications
médicamenteuses	d'administration		d'utilisation	
ou spécialités				
Barbituriques sauf phénobarbital	_ avalé + + _ I.V. + _ mélangé à d'autres produits	_ tranquillisant à doses filées _ hypnotique à doses fortes _ effet paradoxal de stimulation et de détente euphorique jusqu'à l'ivresse barbiturique _ potentialisation de ces effets par l'alcool et les amphétamines	_ substance de coupage de l'héroïne _ polytoxicomanie _ atténuation des symptômes de manque	_ tolérance _ accoutumance _ dépendance _ syndrome de sevrage (état de mal convulsif) _ complications : psychiatriques neurologiques cérébelleux hépatiques
PSYCHOSTIMULANT Amphétamine Anorexigènes (sauf dexfenfluramine)	_ avalé + + _ injection I.V. _ mélangé à d'autres produits _ avalé à doses abusives	_ effet speed: excitation, euphorie, sentiment de puissance, exaltation suivi d'un état d'adynamie, de dépression amenant à reprendre le produit _ exaltation intellectuelle et hyperactivité puis apathie et état dépressif _ effet amphétamine like	_ en association avec opiacés, barbituriques et alcool _ dopage des sportifs, étudiants, hommes d'affaires _ abus chez les femmes soucieuses de leur poids, les obèses, le polytoxicomane	_ altération de l'état général _ insomnies _ troubles cardiaques _ état psychotique _ effet paranoïaque _ mort par épuisement _ anorexie _ amaigrissement _ troubles cardiaques _ états dépressifs _ psychoses délirantes

Classes médicamenteuses ou spécialités	Mode d'administration	Effet recherché	Cadre d'utilisation	Complications
Anticholinergiques	_ avalé	_ euphorisant à haute dose _ état subconfusionnel _ hallucinations visuelles	_ association à l'alcool	
RESPILENE*	_ avalé	_ euphorisant _ hallucinations visuelles auditives et tactiles	_ toxicomanie isolée _ polytoxicomanie avec opiacés, benzodiazépines ou autres drogues	_ dépendance proche de celle des opiacés _ effets neurologiques: crises convulsives itératives _ syndrome de manque aux signes identiques à ceux des opiacés

ANNEXE n° 4

Reproduction intégrale du questionnaire

CENTRE D'EVALUATION ET D'INFORMATION DE LA PHARMACODEPENDANCE
CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE
CENTRE D'ASSURANCE QUALITE DE L'ACTE PHARMACEUTIQUE

C.H.U. / BP 217 / 38043 GRENOBLE CEDEX 9

Tél. 76-76-54-92

Docteur Michel MALLARET
Mademoiselle D. HOPFINGER

Professeur Jean CALOP

Date : le 12/09/92

Résumé : Enquête auprès des pharmaciens sur la prévention de la pharmacodépendance et des déviations d'utilisation des médicaments.

Madame, Monsieur,

Les pharmaciens sont confrontés tous les jours à des problèmes de pharmacodépendance et jouent un rôle primordial dans la prévention et l'information.

Le centre de pharmacovigilance du C.H.U. de Grenoble effectue, auprès des pharmaciens titulaires et assistants, deux enquêtes qui concernent d'une part le décret d'octobre 1991 sur la prescription des hypnotiques et des anxiolytiques, et d'autre part la déviation de l'utilisation des médicaments.

Son but est de savoir si les pharmaciens ont noté :

- une modification récente de la durée et du renouvellement des prescriptions des anxiolytiques et des hypnotiques

- une déviation d'utilisation des médicaments (psychotropes ou autres) soit au moyen d'une falsification d'ordonnance (rajout, photocopie, vol...), soit en raison d'une voie d'administration différente (comprimés injectés...).

Nous avons réalisé deux questionnaires qui s'adressent aux pharmaciens d'officines et qui constituent le point de départ d'une thèse de pharmacie.

Nous vous serions reconnaissants de participer à notre enquête et de renvoyer les réponses au centre de pharmacovigilance dans l'enveloppe prévue à cet effet.

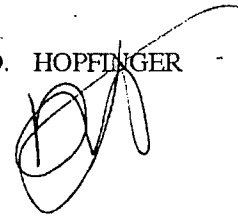
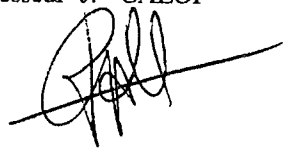
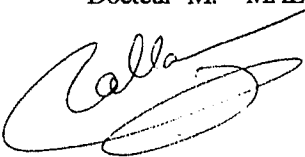
En cas d'expériences différentes au sein d'une même pharmacie, n'hésitez pas à renvoyer plusieurs réponses.

En vous remerciant, d'avance, de votre coopération, nous vous prions de croire à nos salutations les meilleures.

Docteur M. MALLARET

Professeur J. CALOP

D. HOPFINGER



**Enquête sur les effets éventuels de l'arrêté limitant
la durée de prescription des hypnotiques
et des anxiolytiques (07/10/91).**

- **Qualité du pharmacien notificateur : titulaire - assistant (1)**
- **Votre pharmacie est située en zone :**
 - rurale
 - centre-ville
 - banlieue
 - centre-commercial (1)
- **Nom et adresse (2) :**
- **Avez vous été informé de cet arrêté : oui - non (1)**
- **Comment ?**
- **Pour vous la durée de prescription sur une ordonnance est limitée :**
 - pour les hypnotiques à :
 - pour les anxiolytiques à :
 - y-a-t'il des cas particuliers et si oui lesquels ?
- **Avez vous constaté une modification des ordonnances concernant cette durée de prescription depuis avril 92 (date de mise en application) ?**
 - oui - non (1)
 - si oui, lesquelles ?
 - diminution de la durée de prescription
 - diminution des mentions "A RENOUVELER"
 - augmentation de la posologie pour permettre un stockage de médicaments.

(1): Rayer les mentions inutiles

(2): Facultatif, dans le but de limiter un deuxième envoi.

- Pensez-vous que la durée totale de prise de ces médicaments en est diminuée?

- Y-a-t'il, d'après vous, une baisse du nombre de médicaments prescrits ?

- Avez vous constaté une fréquence accrue de patients demandant un anxiolytique ou un hypnotique sans ordonnance, sur ordonnance périmée ou falsifiée ?

Si oui, quel(s) anxiolytique(s) ou quel(s) hypnotique(s) ?

- Chez les patients qui prenaient un hypnotique ou un anxiolytique, y-a-t'il un report vers d'autres médicaments ?

- sur prescription médicale ?
- sur conseils du pharmacien ?
- en automédication ?

Lesquels ?

- Avez vous des remarques à formuler ?

**Suspicion de déviation d'utilisation
des médicaments.**

Cette fiche concerne tous les médicaments, quelle que soit la classe médicamenteuse, pour laquelle vous suspectez une déviation d'utilisation.

Elle est **individuelle**. Chaque fiche correspond à un cas précis, à un patient qui vous a sollicité, **avec ou sans ordonnance**. Vous pouvez nous faire part de tous les cas qui vous ont intéressés.

-Age du patient :

Sexe :

Médicaments et forme	Posologie ou quantité	Ordonnance (oui / non)

- Dans le cas où il y avait une ordonnance, était-elle :

- authentique ?
- falsifiée ?
- photocopiée?
- volée ? (1)

(photocopie jointe si possible)

-Y-a-t'il une déviation de la voie d'administration (comprimés injectés, utilisation par voie nasale...). Laquelle ?

(1) : Rayer les mentions inutiles.

	Déviations en Isère		% en Isère		Déviations pour SVP		% pour SVP	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Dérivés codeinés	66	18	28%	10%	45	21	26%	12%
- antitussifs	61	14	26%	8%	38	18	22%	10%
- analgésiques	5	4	2%	2%	7	3	4%	2%
Morphinomimétiques	42	6	18%	3%	21	8	12%	5%
Benzodiazépines et apparentés	31	6	13%	3%	12	12	7%	7%
Dérivés amphétaminiques	2	3	1%	2%	3	4	2%	2%
- anorexigènes	1	3		2%	2	3	1%	2%
- amphétaminiques	1				1	1	1%	1%
Antidépresseurs	1	3		2%	4	5	2%	3%
Anabolisants, hormones	4		2%		3		2%	
Anticholinergiques	1				1		1%	
Barbituriques					3	3		
Médicaments de la sphère digestive					3	3	2%	2%
Médicaments O.R.L.	10	3	4%	2%	2	1	1%	1%
- Respiléne*	7		3%					
Diurétiques		1		1%				
Antihistaminiques H1	2	1	1%	1%	2	1	1%	1%
Autres	3		1%					
Total	172	41	74%	23%	99	58	42%	33%

Tableau DM 3
Répartition des déviations médicamenteuses en fonction du sexe

	Rurale				Banlieue				Centre-ville				Centre-commercial			
	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	%SVP
Dérivés codeinés	47	13	20%	7%	29	36	12%	21%	11	27	5%	15%	10	6	4%	3%
- antitussifs	39	10	17%	6%	27	30	12%	17%	10	24	4%	14%	10	6	4%	3%
- analgésiques	8	3	3%	2%	2	6	1%	3%		3	0%	2%	2		1%	0%
Morphinomimétiques	26	5	11%	3%	18	9	8%	5%	5	11	2%	6%	4	4	2%	2%
Benzodiazépines et apparentés	4	3	2%	2%	15	11	6%	6%	14	7	6%	4%	6	3	3%	2%
Dérivés amphétaminiques	3	1	1%	1%	3	5	1%	3%	6	2	3%	1%		1		1%
- anorexigènes	3	1	1%	1%	1	3		2%	1	2		1%				
- antiépileptiques					2	1	1%	1%	5		2%					
Antidépresseurs	2	2	1%	1%		4		2%	2	4	1%	2%				
Anabolisants, hormones					3	1	1%	1%		2		1%	1			
Anticholinergiques						1		1%	1							
Barbituriques					1				1							
Médicaments de la shère digestive		4		2%						1						
Médicaments O.R.L.	4		2%		4	3	2%	2%	6	2	3%	1%		1		1%
- Respiléne*	1				2	1	1%	1%	4	2	2%	1%		1		1%
Diurétiques	1															
Antihistaminiques H1	1					3		2%		1		1%				
Autres	5		2%						1	1						

Tableau DM 4

Répartition des déviations médicamenteuses en fonction des zones géographiques
par rapport au nombre total de déviations

	Rurale				Banlieue				Centre-ville				Centre-commercial			
	Isère	SVP	% / classe		Isère	SVP	% / classe		Isère	SVP	% / classe		Isère	SVP	% / classe	
			Isère	SVP			Isère	SVP			Isère	SVP			Isère	SVP
Dérivés codeinés	47	13	48%	16%	29	36	30%	44%	11	27	11%	33%	10	6	10%	7%
- antitussifs	39	10	46%	14%	27	30	32%	43%	9	24	11%	34%	10	6	12%	9%
- analgésiques	8	3	67%	25%	2	6	17%	50%	2	3	17%	25%				
Morphinomimétiques	27	5	50%	17%	18	9	33%	31%	5	11	9%	38%	4	4	7%	14%
Benzodiazépines et apparentés	4	3	10%	13%	15	11	38%	46%	14	7	36%	29%	6	3	15%	13%
Dérivés amphétaminiques	3	1	25%	11%	3	5	25%	56%	6	2	50%	22%		1		11%
- anorexigènes	3	1			1	3			1	2						
- amphétaminiques					2	1			5							
Antidépresseurs	2	2				4			2	4						
Anabolisants, hormones					3	1				2			1			
Anticholinergiques						1			1							
Barbituriques					1				1							
Médicaments de la sphère digestive		4								1						
Médicaments O.R.L.	4		31%		4	3	31%		5	2	38%			1		
- Respiléne*	1				2	1			4	2				1		
Diurétiques	1															
Antihistaminiques H1	1					3				1						
Autres	5		2%						1	1						

Tableau DM 5

Répartition des déviations d'usage pour chaque classe médicamenteuse en fonction de la zone géographique.

	Rurale		Banlieue		Centre-ville		Centre-commercial	
	Isère	% Isère	Isère	% Isère	Isère	% Isère	Isère	% Isère
Dérivés codeinés	47	27%	29	28%	11	10%	10	77%
- antitussifs	39	22%	27	26%	9	8%	10	77%
- analgésiques	8	5%	2	2%	2	2%		
Morphinomimétiques	27	15%	18	17%	5	5%	4	31%
Benzodiazépines et apparentés	4	2%	15	15%	14	13%	6	46%
Dérivés amphétaminiques	3	2%	3	3%	6	5%		
- anorexigènes	3	2%	1	1%	1	1%		
- amphétaminiques			2	2%	5	5%		
Antidépresseurs	2	1%			2	2%		
Anabolisants, hormones			3	3%			1	8%
Anticholinergiques				0%	1	1%		
Barbituriques			1	1%	1	1%		
Médicaments de la sphère digestive				0%				
Médicaments O.R.L.	4	2%	4	4%	5	5%		
- Respiléne*	1	1%	2	2%	4	4%		
Diurétiques	1	1%		0%				
Antihistaminiques H1	1			0%				
Autres	5	3%		0%	1	1%		

Tableau DM 6
Répartition des déviations médicamenteuses en Isère
en fonction des zones géographiques
et du nombre total de pharmacies dans chacune des quatre zones dans l'isère

Ordonnances	Aucune				Authentique				Falsifiée				Photocopiée				Volée				Multiples ou autres			
	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	% SVP	Isère	SVP	% Isère	% SVP
Dérivés codeinés	92	74	96%	90%	2		2%		2	4	2%	5%					1	3		2%				
- antitussifs	84	66	99%	94%					1	2		3%						2						
- analgésiques	8	8	67%	67%	2	1	17%		1	2		17%					1	1						
Morphinomimétiques	1		2%		11	14	20%	48%	27	11	50%	38%	3	2	6%	7%	8	3	15%	2%	7-4		7%	
Benzodiazépines et apparentés	2		5%		15	11	38%	46%	12	10	31%	42%	2	1	5%	4%	3	1	8%		7-5	1	13%	
Dérivés amphotaminiques					3	2	25%	25%	6	6	50%	50%	1				1	1			7-1			
- anorexigènes					1	1			3	5							1							
- antiépileptiques					2	1			3	1			1					1			1			
Antidépresseurs					1	3			2	4				1			1						2	
Anabolisants, hormones					1	1			2					1			1	2						
Anticholinergiques									1	1														
Barbituriques	1																1							
Médicaments de la shère digestive		4																					1	
Médicaments O.R.L.	1	1			7	1			2	3			2	1							pénicé-1			
- Respilène*					3				2	3			1	1										
Diurétiques	1																							
Antihistaminiques H1	2	4																						
Autres	4	1			2																			

Tableau DM 8

Nature des ordonnances lors des déviations médicamenteuses
en fonction des classes médicamenteuses

- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- DELUERMOZ S. , LEMOINE P.
Bien prescrire les psychotropes, anxiété et anxiolyse - I
Concours med., 1992, 114, (30), 2575-2578
- 2- DELUERMOZ S. , LEMOINE P.
Bien prescrire les psychotropes, anxiété et anxiolyse - II
Concours med, 1992, 114, (31), 265-2655
- 3- DREYFUSS L., KERNEIS H., HURET J.D.
Vers une limitation de la prescription des benzodiazépines
Entretiens de Bichat, Psychiatrie de l'adulte, 1990, 223-226
- 4- FELINE A., LE GOC I.
Les benzodiazépines: Prescription, consommation, addiction
Sem. Hôp. Paris, 1985, 61^e année, (45), 3171-3176
- 5- LOO H.
Sommes-nous des hyperprescripteurs de benzodiazépines ?
Concours med, 1990, 112, (35), 3197-3199
- 6- SHORR R.I., BAUWENS S.F., SETH LANDEFELD C.
Failure to limit quantities of benzodiazepine
Hypnotic drug for outpatients: placing the elderly at risk
Am. J. Med., 1990, 89, (6), 725-732
- 7- BRUN J.
Problèmes liés à l'utilisation à long terme des benzodiazépines
Thèse de pharmacie, Grenoble, 23 / 06 / 1987
- 8- GIROUSSE M.L.
Les effets adverses des benzodiazépines
Thèse de pharmacie, Grenoble, 05 / 05 / 1987

- 9- BENEZECH M., RAGER P., PATY J., CHANSEAU J.C.
Problèmes médico-légaux soulevés par l'utilisation de certaines benzodiazépines
Journal de Médecine légale, 1968, 29, (3), 201-204

- 10- BOILLET D., WELNIARZ B.
Psychotropes et personnes âgées
Concours med, 1991, 113, (31), 2719-2724

- 11- TAVERNIER B., CHAGUE F., GAUDET M.
Les accidents des benzodiazépines en gériatrie: résultats d'une étude prospective menée en service court séjour
Concours med, 1985, 107, (42), 3994-4001

- 12- BOURIN M., GILLET C.
Etude du mode de prescription des benzodiazépines en médecine générale
Concours med, 1987, 109, (19), 1733-1739

- 13- BOIX A.M., OLIVA-BONINO P.
Benzodiazépines, Comportements des prescripteurs et des consommateurs
A propos de 528 patients admis au service des urgences médicales du C.H.R.U. de Grenoble
Thèse de médecine, Grenoble, 1991

- 14- LEMOINE P., DELUERMOZ S., MOURET J.
Bien prescrire les psychotropes
Les hypnotiques: insomnie, insomniaque, et induction du sommeil
Concours med, 1992, 114, (03), 187-194

- 15- Liste des Spécialités à Propriétés Hypnotique et/ou Anxiolytique dont la durée de prescription est réduite
Ordre national des pharmaciens, Conseil Central, section A, Pharmaciens d'officine

- 16- GERSON M.
La saga d'Halcion®: dernier épisode ?
Prescrire, 1991, 11, (113), 604-607

- 17- NOIRY J.P.
Benzodiazépines: ne plus être des "dealers"
Prescrire, 1992, 12, (121), 419-420

- 18- De nouvelles règles de prescription des hypnotiques et anxiolytiques
Prescrire, 1992, 12, (114), 17

- 19- Hypnotiques et anxiolytiques: *N'importe quoi ! Il est urgent d'attendre*
Prescrire, 1992, 12, (115), 73

- 20- Hypnotiques et anxiolytiques: règles du jeu désormais claires
Prescrire, 1992, 12, (123), 539

- 21- WOODS J.H., KATZ J.L., WINGER G.
Use and Abuse of Benzodiazepines
Issues Relevant to Prescribing
Jama, 1988, 260, (23), 3476-3480

- 22- MILLER N.S., GOLD M. S.
Benzodiazepines: Reconsidered
Advances in Alcohol & Substance Abuse, 1990, (8; 3/4), 67-84

- 23- FARID B.T., BULTO M.
Benzodiazepine Prescribing (letter)
Lancet, 14/10/1989, 917

- 24- ZULLICH S.G., GRASELA T.H., FIEDLER-KELLY J.B., GENGO F.M.
Impact of triplicate prescription program on psychotropic prescribing patterns in long-term care facilities
The annals of Pharmacotherapy , 1992, 26, (4), 539-546

- 25- AVORN J., SOUMERAI S.B., EVERITT D.E., ROSS-DEGNAN D., BEERS M.H.,
SHERMAN D., SALEM-SCHATZ S.R., FIELDS D.
A Randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes
N. Engl. J. Med., 1992, 327, (3), 168-173

- 26- GILLIN J.C.
The long ant the short of sleeping pills
N. Engl. J. Med., 1991, 324, (24), 1735-1737
- 27- SAMPSON W.I., WEINTRAUB M., GLASS R.M.
Benzodiazepine Prescription Regulations (letter)
Jama, 1992, 268, (23), 3316-3317
- 28- BLUM R.S., BLACK D.
Benzodiazepine prescribing in New York State (letter)
Lancet, 1990, 336, (8730), 1586-1587
- 29- SURENDRAKUMAR D., DUNN M., ROBERTS C.J.C.
Hospital admission and the start of benzodiazepine use
BMJ, 1992, 304, (6831), 881-882
- 30- WOODCOCK K., ROBERTS C.J.C.
Hospital admission and start of benzodiazepine use (letter)
BMJ, 1992, 304, 6835, 1180
- 31- WEINTRAUB M., SINGH S., BYRNE L., MAHARAJ K., GUTTMACHER L.
Consequences of the 1989 New York State Triplicate Benzodiazepine Prescription
Regulations
Jama, 1991, 266, (17), 2392-2397
- 32- GLASS R.M.
Réglementation de la prescription des benzodiazépines; Indépendance et efficacité
Jama, 1992, 17, (238), 15-16
- 33- BROSSAIS P.
Les psychotropes détournés de leur usage
Gaz. Med., 1988, 95, (19), 10-15
- 34- DEBOURG A.
Drogues : différentes ?
Gaz. Med., 1986, 92, (41), 57-65

- 35- DUGARIN J.
Drogues et médicaments détournés de leur usage
Aspects médico-légaux, cliniques, psychologiques
Revue Prat. (Paris), 1991, 41, (15), 1403-1410

- 36- DENIKER P.
Critères diagnostiques des drogues donnant lieu à toxicomanies
Bull. Acad. Natle. Méd., 1988, 172, (7), 927-933

- 37- LAQUEILLE X., PERRON J.L.,BOUVET O.
Toxicomanie, Pharmacomanie et médicaments détournés de leur usage
Revue Prat., 1990, n°97

- 38- Pharmaciens et prévention des toxicomanies
Actual. Pharm., 1991, n°284, 34-52

- 39- PANDRAUD L., DE CORBIERE S.
Une toxicomanie par vasoconstricteurs nasaux
Gaz. Med., 1987, 94, (39), 15-16

- 40- Etre ou ne pas être ...dépendant
Monit. Pharm. Lab., 1983, 1588, 4775-4776

- 41- Temgésic®, comprimés sur bon de carnet à souche
Prescrire, 1992, 12, (123), 541

- 42- Des cas d'abus du zipéprol (Respilène®)
Prescrire, 1992, 12, (122), 479-480

- 43- ROBERTSON J.R., RONALD P.J.
Prescribing benzodiazepines to drug misusers
Lancet, 1992, 339, (8802), 1169-1170

- 44- LAQUEILLE X., PERRON J.L., GOISET M.
Drogues, complications psychiatriques
Revue. Prat. (Paris), 1991 , 41, (10), 923-929

- 45- Roche J., HAMICI R., DANIEL T., BAILLY D., PARQUET J.
Toxicomanie au zipéprol; A propos de 3 observations
Sem. Hop.Paris, 1991, 67, (38), 1725-1727

- 46- ROBERTSON J.R., RONALD P.J.M.
Prescribing benzodiazepines to drug misusers (letter)
Lancet, 1992, 339, (8802), 1169-1170

- 47- Toi et la drogue
Brochure de ministère des affaires sociales et de l'intégration
Juin 1991

- 48- BERGMAN U., DAHL-PUUSTINEN M.L.
Use of prescription forgeries in a drug abuse surveillance network
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1989,36, 621-623

- SERMENT DES APOTHICAIRES -

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité, et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : ANXIOLYTIQUES et
HYPNOTIQUES : modifications de règles
de prescription - USAGE DETOURNE DES
MEDICAMENTS - Enquête auprès de 554 pharmaciens

CANDIDAT : M Ul HOPFINGER Docteur en Pharmacie

VU

GRENOBLE, le 4/5/93



Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 4 mai 1993

p/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie



J. ROCHAT

COPINET GRENOBLE 76 42 80 80
PHOTOCOPIES NOIR ET BLANC
PHOTOCOPIES COULEUR

