



HAL
open science

Le pharmacien d'officine face aux toxicomanies médicamenteuses

Claire Boissier, Véronique Frossard Gervasoni

► **To cite this version:**

Claire Boissier, Véronique Frossard Gervasoni. Le pharmacien d'officine face aux toxicomanies médicamenteuses. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-04000511

HAL Id: dumas-04000511

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04000511>

Submitted on 22 Feb 2023

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 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

2^e exemplaire
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

GRENOBLE I - Sciences technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE 1992

N° ORDRE : 7025

**LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE AUX
TOXICOMANIES MEDICAMENTEUSES**

THESE

PRESENTÉE A L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I

POUR OBTENIR LE GRADE DE : DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR



115 012778 3

Mlle Claire BOISSIER

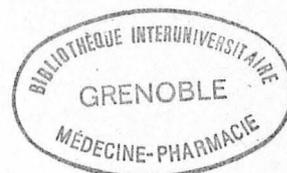
Mme Véronique FROSSARD
ép. GERVASONI

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT le 5 juin 1992 à 11 heures

devant :

Monsieur le Professeur JL. BENOIT GUYOT, Président du Jury
Monsieur P. CORNIER, Docteur en médecine
Madame M. DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférence de
l'université
Madame M. ROBERT, Pharmacien
Monsieur P. BERRAS, Docteur es sciences
Monsieur D. BROQUET, Docteur en pharmacie



Parties législative et épidémiologie traitées par Véronique.

Parties pharmacologique et toxicologique traitées par Claire.

A mes parents, pour l'aide et la confiance
qu'ils m'ont toujours apportées,

A Stéphane,

A ma famille,

A mes amis.

Véronique

A mes parents, qui m'ont constamment
soutenue lors de mes études,

A Eric et Philippe, que je remercie pour leur
profonde gentillesse,

A Stéphane, pour sa patience et sa
compréhension

A ma famille,

A Madeleine,

A mes amis.

Claire

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Benoît Guyod

L'honneur et le plaisir que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse est pour nous l'occasion de vous remercier pour votre accueil et votre patience.

Vous avez guidé la réalisation de cette thèse,

Veillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Docteur CORNIER

Nous avons apprécié votre compétence, votre disponibilité, votre capacité d'écoute lors de la réalisation de notre enquête au Centre Hauquelin.

Nous vous exprimons toute notre gratitude.

Madame DELETRAZ-DELPORTE

Vous avez accepté de juger cette thèse, nous vous en sommes reconnaissantes.

Votre dynamisme et votre gentillesse nous ont beaucoup touchés.

Madame ROBERT - JAZUEL

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous exprimons toute notre gratitude et notre respect.

Monsieur BERRAS

C'est un grand honneur que vous nous avez fait d'accepter de juger notre travail.

Nous vous remercions très sincèrement de votre présence.

Monsieur BROQUET

Nous gardons un excellent souvenir du stage effectué dans votre officine.

Nous avons pu apprécier votre compétence.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre gratitude.

A Christiane,

A Françoise,

A Monsieur PETIT-PIERRE,

A Tugdual,

A Eric,

Sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour.

SOMMAIRE

- I -	INTRODUCTION.....	16	V + C
- II -	DEFINITIONS.....	18	Véronique
	A) LA TOXICOMANIE.....	19	
	1. Définitions de l'OMS.....	19	
	a) La toxicomanie en 1950.....	19	
	b) Les différentes catégories de drogues.....	19	
	c) Accoutumance.....	20	
	d) Assuétude.....	20	
	e) Pharmacodépendance.....	21	
	2. Précisions sur divers termes utilisés en toxicomanie.....	21	
	a) Tolérance.....	21	
	b) Dépendance psychique ou physique ?.....	22	
	B) PEUT-ON PARLER DE TOXICOMANIES MEDICAMENTEUSES ?	24	
	C) FACTEURS SOCIAUX ET CULTURELS.....	27	
	1. La consommation médicamenteuse.....	27	
	2. L'usage des psychotropes.....	28	
- III -	LEGISLATION.....	29	V
	A) LES CONVENTIONS INTERNATIONALES.....	31	
	B) LEGISLATION FRANCAISE.....	35	
	1. Données historiques.....	35	
	2. Les tableaux de classement.....	35	
	3. Les conditions de prescriptions et de délivrance.....	37	
	a) Les substances stupéfiantes.....	37	
	b) Les substances psychotropes des listes I et II.....	38	
	4. Sanctions des infractions aux règles de prescription et de délivrance.....	40	
	a) Les sanctions pénales (Articles L626 et L627 du Code de la Santé Publique).....	40	
	b) Les sanctions disciplinaires des pharmaciens.....	41	
	5. La réglementation des opérations effectuées dans l'officine.....	42	
	a) Le stockage des substances vénéneuses.....	42	
	b) La comptabilité des substances stupéfiantes.....	42	
	c) L'approvisionnement.....	43	
	6. Réglementation des opérations effectuées en dehors de l'officine.....	43	
	a) Les substances stupéfiantes.....	43	
	b) Les substances psychotropes.....	43	
	7. La réglementation de la publicité pharmaceutique.....	44	
	8. La loi du 31 décembre 1970 : L'oubli des toxicomanies médicamenteuses.....	44	

- IV -	EPIDEMIOLOGIE	47	✓
A)	DIFFICULTES DE L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	48	
B)	CONSOMMATION DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES.....	50	
C)	CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIERES	52	
1.	Etude chez les adolescents.....	52	
2.	L'utilisation de médicaments par les toxicomanes.....	53	
a)	Enquête INSERM	53	
b)	Les statistiques de l'O.C.R.T.I.S.	54	
c)	Les médicaments les plus utilisés par les toxicomanes.....	61	
d)	Enquête réalisée au Centre HAUQUELIN.....	65	✓ + Claire
- V -	LES FACTEURS PHARMACOLOGIQUES	81	✓
A)	LA VOIE D'ADMINISTRATION.....	82	
1.	Administration par voie buccale.....	82	
a)	la voie per-linguale.....	82	
b)	La voie orale.....	83	
2.	Administration par voie rectale.....	84	
3.	Administration par voie respiratoire.....	85	
a)	Absorption de la fumée.....	85	
b)	la prise nasale.....	86	
c)	L'inhalation.....	86	
4.	Administration par voie parentérale.....	86	
a)	Administration par les séreuses.....	87	
b)	Administration par voie sous-cutanée.....	87	
c)	Injection intramusculaire.....	87	
d)	Injection par voie intraveineuse directe.....	88	
e)	Injection par voie intra-artérielle.....	92	
B)	MODIFICATION DES FACTEURS PHARMACOLOGIQUES AUTRES QUE LA VOIE D'ADMINISTRATION.....	93	
1.	L'absorption.....	93	
a)	Absorption par voie orale.....	93	
b)	Absorption par inhalation.....	93	
c)	Absorption par voie parentérale.....	94	
2.	Importance de la dose.....	95	
3.	Le facteur temps.....	96	
4.	Etude de la distribution dans l'organisme des substances médicamenteuses	97	
a)	La fixation sur les constituants du sang.....	97	
b)	La fixation dans les tissus.....	97	
c)	La pénétration dans le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien.....	98	
d)	Le passage transplacentaire.....	99	
e)	Elimination des médicaments.....	99	

- VI - LES CLASSES PHARMACOLOGIQUES DETOURNEES DE LEUR USAGE.....	101
A) LES SUBSTANCES OPIACEES.....	102 ✓
1. Opium.....	102
2. Classification des opiacés.....	104
a) Agonistes morphiniques.....	104
b) Agonistes mixtes.....	106
c) Antagonistes purs.....	107
d) Dérivés phénanthréniques de l'opium à propriétés antitussives.....	108
3. Effets morphinique.....	111
a) Effets sur le système nerveux central.....	111
1. EFFET ANALGESIQUE.....	111
2. EFFETS PSYCHOMOTEURS.....	111
b) Effets sur le système nerveux autonome.....	112
c) Effets sur les centres respiratoires et sur la toux.....	112
d) Autres effets.....	113
4. Mécanismes d'action des morphiniques.....	113
a) Répartition de ces substances.....	114
b) La tolérance et la dépendance.....	114
5. Pharmacocinétique et métabolisation.....	115
6. Méthodes de dosage.....	116
7. Usages thérapeutiques.....	117
8. La toxicomanie aux morphiniques.....	118
a) Intoxication aiguë.....	119
b) Intoxication chronique.....	120
1- CONDITIONS D'APPARITION.....	120
2- LE SYNDROME DE SEVRAGE.....	121
c) Les dérivés morphiniques : l'usage toxicomaniaque.....	122
1- L'ELIXIR PAREGORIQUE.....	122
2- PHEIDINE DOLOSAL®.....	122
3- LE GROUPE DU FENTANYL®.....	122
4- DEXTROMORAMIDE PALFIUM®.....	123
5- DEXTROPROPOXYPHENE Antalvic® -Di Antalvic® -ProPofan®.....	123
6- LES AGONISTES MIXTES.....	124
7- LA CODEINE.....	125
9. Le traitement.....	126
a) Le surdosage.....	126
b) La cure de sevrage.....	127
10. Cas clinique.....	128
B) LES AMPHETAMINES.....	131
1. Structure :.....	131
2. Préparation.....	132

5

a)	Une adaptation du procédé de Leuchart-Wallach.....	133
b)	Par aminolyse hydrogénante de Mignonac.....	133
c)	Par réduction de l'oxime par voie catalytique ou chimique.....	133
3.	Classification des produits.....	134
a)	Les psychostimulants à structure de base amphétaminique :.....	134
b)	Les anorexigènes :.....	135
1-	LES ANOREXIGENES D'ACTION PROLONGEE.....	135
2-	LES ANOREXIGENES D'ACTION BREVE.....	135
4.	Mode d'action.....	135
5.	Propriétés pharmacologiques et effets secondaires :.....	136
a)	Action sur le système nerveux central.....	136
b)	Action sur le système nerveux autonome ou sympathique.....	136
c)	Les effets secondaires.....	137
d)	Les contre-indications.....	137
6.	Indications thérapeutiques.....	137
7.	Les conditions de délivrance.....	138
8.	Les toxicomanies aux amphétamines.....	139
a)	La toxicomanie isolée aux amphétamines.....	140
b)	Dans un contexte de polytoxicomanie.....	142
1-	INTOXICATION AIGUE.....	144
2-	INTOXICATION CHRONIQUE.....	145
9.	Le traitement.....	146
10.	Remarques.....	147
11.	Cas cliniques.....	148
C)	LES BARBITURIQUES.....	150
1.	Structure et synthèse.....	150
2.	Les barbituriques à l'officine.....	151
3.	Pharmacologie et pharmacocinétique.....	152
a)	Mécanisme d'action.....	152
1-	EFFETS DES BARBITURIQUES SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	152
2-	EFFETS DES BARBITURIQUES SUR LE SYSTEME NERVEUX VEGETATIF.....	153
b)	Utilisation.....	154
c)	Pharmacocinétique.....	154
d)	Effets secondaires.....	155
e)	Tolérance.....	155
4.	Toxicomanies.....	156
a)	Introduction.....	156
b)	Les produits utilisés.....	156
c)	La toxicomanie barbiturique classique.....	158
d)	La toxicomanie barbiturique moderne.....	159
e)	Les phénomènes recherchés.....	160

f) Les associations	161
1- ASSOCIATION AVEC LES OPIACES.....	161
2- ASSOCIATION AVEC LES AMPHETAMINES	162
5. Intoxications	162
a) L'intoxication aiguë.....	162
1- IVRESSE BARBITURIQUE.....	162
2- ACCIDENTS DE SURDOSAGE.....	163
b) L'intoxication chronique.....	163
c) Le sevrage.....	163
d) Le traitement	164
e) Conclusion	164
D) LES TRANQUILLISANTS.....	165
1. Les tranquillisants à l'officine.....	165
2. Pharmacologie.....	166
a) Structure chimique	166
1- LES BENZODIAZEPINES.....	166
2- RELATION - STRUCTURE - ACTIVITE.....	167
3- MEPROBAMATE® OU EQUANIL® OU PROCALMADIOL® et derives du proponediol	169
b) Métabolisme et pharmacocinétique.....	170
c) Propriétés pharmacologiques.....	175
1- DEPRESSION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	175
2- ACTION MYORELAXANTE.....	175
3- ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME: SNA.....	175
3. Mécanisme d'action	175
a) les benzodiazépines :	175
b) Les carbamates.....	177
4. Profil commun à tous ces dérivés.....	178
5. Propriétés différentielles.....	178
6. Les indications thérapeutiques.....	178
7. Dosage des benzodiazépines dans les milieux biologiques	180
8. Les effets indésirables :.....	181
a) Troubles de la vigilance et de la motricité.....	181
b) Troubles amnésiques.....	181
c) Renforcement paradoxal de l'agressivité.....	181
d) Développement d'une tolérance et d'une dépendance.	181
e) Dépendance aux benzodiazépines et syndrome de sevrage.....	181
1- LA DEPENDANCE PSYCHIQUE	182
2- LA DEPENDANCE PHYSIQUE.....	183
3- LES SYMPTOMES DU SEVRAGE	183
4- PREVENTION DU SYNDROME DE SEVRAGE	186
5- TRAITEMENT CURATIF DU SEVRAGE.....	186
6- LA TOLERANCE.....	186

C.

f) Phénomène rebond	187
9. Toxicité aiguë	187
a) Les signes.....	187
b) Traitement symptomatologique.....	188
10. Contre indications.....	188
11. Toxicomanies aux benzodiazépines.....	188
a) Historique de la consommation.....	189
b) Raison de la consommation.....	189
c) Toxicomanie aux benzodiazépines.....	192
1) PHARMACODEPENDANCE AUX BENZODIAZEPINES SURVENANT DANS DES CONDITIONS D'UTILISATION THERAPEUTIQUE	192
2- CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES DANS UN CONTEXTE TOXICOMANIAQUE.....	196
a) Les toxicomanies pures.....	196
1- Toxicomanies médicamenteuses pures : ou Pharmacomanie.s.....	196
2- Toxicomanies médicamenteuses méconnues :	197
b) Les consommations de benzodiazépines dans un contexte de polytoxicomanies.....	197
12. Usage détourné des benzodiazépines.....	200
13. Cas clinique	201
14. Aspects économiques.....	202
15. Remarque sur la BUSPIRONE : BUSPAR®.....	206
16. Conclusion.....	206
E) LES ANTIPARKINSONIENS DE SYNTHÈSE OU LES MÉDICAMENTS CHOLINERGIQUES	208 C
1. Rappels sur la maladie de Parkinson.....	208
2. Les médicaments	208
3. Usage thérapeutique.....	209
4. Les toxicomanies.....	210
5. Autres Médicaments Anticholinergiques.....	214
a) Les naturels.....	214
b) Utilisation thérapeutique.....	214
c) Effets secondaires :.....	215
d) Toxicomanie :.....	215
F) LES ANTI-DEPRESSEURS	216 C
1. Les IMAO.....	216
2. Les TRICYCLIQUES.....	217
3. Les non TRICYCLIQUES, les non IMAO :.....	217
a) Le SURVECTOR®.....	217
b) Le PROZAC®.....	218
4. Cas clinique	219
G) LES NEUROLEPTIQUES	220 C

1. Classification chimique	220	
2. Classification pharmacologique	221	
H) LES SUBSTANCES BETA ACTIVES	222	C
1. Les béta bloquants :	222	
2. Les béta stimulants	222	
I) LES ANALGESIQUES PERIPHERIQUES	225	
1. L'aspirine	225	C
2. Les dérivés de l'aniline et paracétamol	226	
3. Les dérivés pyrazolés	226	
4. Le DESERNIL®	226	
J) LES VASOCONSTRICTEURS NASAUX	227	C
K) LES CORTICOIDES	229	C
L) AUTRES PRODUITS UTILISES PAR LES TOXICOMANES	230	C
M) LES ANTINAUPATHIQUES	232	C
N) LES SUBSTANCES VOLATILES	233	C
1. L'ETHER	233	
a) Caractéristiques :	233	
b) Utilisation :	233	
c) L'utilisation toxicomaniacque :	234	
d) Intoxication aiguë :	234	
e) Intoxication chronique :	234	
f) Administration :	235	
2. Le CHLOROFORME :	236	
a) Caractéristiques, utilisation	236	
b) Toxicité aiguë :	236	
c) Toxicité chronique :	236	
d) Dépendance :	237	
3. L'ACETONE :	237	
a) Utilisation thérapeutique :	237	
b) Intoxication aiguë :	237	
c) Intoxication chronique :	238	
4. Le TRICHLORETHYLENE	238	
a) Intoxication aiguë	239	
b) Intoxication chronique	240	
O) "ACCROS AUX HORMONES"	242	C
P) ABUS DE LAXATIFS ET DIURETIQUES	245	C
- VII - LE ROLE DU PHARMACIEN	247	V
A) LE REFUS DE VENIE	249	
B) URGENCE A L'OFFICINE	252	
C) ROLE DU PHARMACIEN DANS LE DISPOSITIF SANITAIRE DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE	253	
- VIII- CONCLUSION	258	C + V
BIBLIOGRAPHIE	261	
ANNEXES	272	

- I -

INTRODUCTION

L'homme a toujours cherché à s'évader, à accéder à l'inconnu en utilisant certaines plantes (valériane, pavot, belladonne). En effet, drogue, remède et magie étaient souvent indissociables.

Il existe une relation tout à fait particulière entre la drogue et le médicament, vocable à l'origine d'une douteuse ambiguïté.

La toxicomanie médicamenteuse est porteuse d'une double image qui associe le meilleur et le pire : le meilleur, le médicament, symbole de la médecine associé à l'image positive des soins et de la guérison, le pire, la toxicomanie, le mal absolu pour certains, la déchéance, la marginalisation sociale.

En raison de l'image négative qu'évoque le terme toxicomanie, le problème de l'utilisation de drogue illicite est le seul abordé, le corps médical (industrie pharmaceutique, médecin, pharmacien) refuse, consciemment ou inconsciemment, l'amalgame entre toxicomanie et médicament.

Ce problème interpelle les pharmaciens, sollicités quotidiennement lors de leur exercice. L'usage détourné des médicaments peut être varié : toxicomanie avérée, pharmacomanie, polytoxicomanie. Il est important que les responsables de la prescription et de la délivrance connaissent les divers médicaments susceptibles d'engendrer une pharmacodépendance ainsi que leurs modalités d'utilisation. (Pour mieux nous informer, nous avons réalisé une enquête au centre d'accueil pour toxicomanes de Grenoble).

Une meilleure prise en compte de cette question par les pharmaciens pourrait permettre de développer la prévention des toxicomanies médicamenteuses.

- II -

DEFINITIONS

A) LA TOXICOMANIE

Il est très difficile de définir de façon type les toxicomanies. Chacun, en fonction de son savoir et de son idéologie, aborde et justifie la toxicomanie de manière différente.

1. Définitions de l'OMS (78, 91, 98)

L'OMS tente d'établir des définitions adéquates depuis des décennies, et l'on remarquera une évolution de ces définitions, qui se veulent de plus en plus précises, mais en même temps une prise de conscience de la complexité du phénomène.

a) *La toxicomanie en 1950*

L'OMS suggère pour définir la toxicomanie :

- un invincible désir ou un besoin de continuer à consommer la drogue ou de se la procurer par tous les moyens,
- une tendance à augmenter les doses,
- une dépendance psychique et généralement physique à l'égard des effets de la drogue,
- des effets nuisibles à l'individu et à la société.

Cette définition est surtout centrée sur le produit, la notion d'illégalité disparaît.

b) *Les différentes catégories de drogues*

En 1952, le comité différencie trois catégories de drogues engendrant la toxicomanie :

- celles dont l'effet pharmacologique est primordial,
- celles où la constitution de l'individu est primordiale, avec absence de besoin impérieux et de trouble de sevrage,
- celles où les deux facteurs ont une part identique.

Nous remarquerons que le produit n'est plus seul en cause, une place nouvelle est accordée à la personnalité. Bien sûr, ces définitions sont imprécises.

c) Accoutumance

En 1957 le comité précise le terme d'accoutumance ou "drug habituation" ; c'est un état résultant de la consommation répétée d'une drogue.

Elle se caractérise par :

- un désir (mais non impérieux) de prendre le toxique à cause de la sensation de bien-être qu'il procure,
- peu ou pas de tendance à augmenter les doses,
- une certaine dépendance psychique, sans dépendance physique à l'égard des effets induits,
- des effets essentiellement nuisibles pour l'individu seul.

d) Assuétude

L'accoutumance est à différencier de l'assuétude ou "drug addiction", qui est un état d'intoxication périodique engendré par la consommation répétée d'une drogue naturelle ou synthétique. Les différents critères de cette relation particulière avec la drogue appelée depuis longtemps toxicomanie, évoqués précédemment, sont réaffirmés.

L'assuétude se différencie donc de l'accoutumance par :

- l'intensité et l'urgence du besoin de la drogue,
- le but, qui devient la disparition de la souffrance et non la recherche du plaisir,
- l'augmentation des doses,
- la dépendance physique et psychique,
- le phénomène de "manque" plus ou moins intense lors du sevrage.

e) Pharmacodépendance

En raison de la persistance des confusions entre accoutumance et toxicomanie (assuétude), le comité les remplace en 1963 par le terme de dépendance, s'appliquant à tous les types de drogues. Ses caractéristiques varient suivant les drogues. On parlera de dépendance de type morphinique, barbiturique, amphétaminique. "**Dépendance**" est un terme général qui ne préjuge en rien du degré de risque pour la santé publique.

Les substances juridiquement placées sous contrôle international continuent à être appelées "**stupéfiants**". Ainsi se conjuguent donc la conduite et le produit mais aucune hiérarchie n'est proposée.

En 1969, on constate une augmentation de la variété des substances psychotropes utilisées de façon abusive. Le 16^{ème} rapport du comité d'experts de l'OMS définit clairement la pharmacodépendance :

"La pharmacodépendance est 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 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".

Cette définition permet d'englober les différents types de relations qui peuvent s'établir entre un individu et une drogue.

2. Précisions sur divers termes utilisés en toxicomanie (13)

a) Tolérance

La notion de tolérance mérite d'être expliquée. On la définit comme la propriété que possède l'organisme de supporter sans manifester de signes d'intoxication des doses habituellement toxiques d'un médicament ou d'une substance chimique étrangère avec laquelle il a eu un contact répété.

L'effet pharmacologique du toxique sera toujours moindre chez un sujet tolérant que chez un sujet n'ayant jamais été en contact avec cette substance. On évalue cette tolérance en fonction de l'intensité de l'augmentation des doses nécessaires au sujet pour obtenir le même effet pharmacologique recherché.

Bien sûr, cette tolérance n'est, au départ, pas la même chez tous les individus. Certains organismes ont le pouvoir de transformer plus vite les substances qui leur sont administrées. On le voit bien avec les variations individuelles de sensibilité à l'alcool. Mais cette tolérance va s'acquérir avec l'administration du toxique.

On distingue :

- la tolérance métabolique : les mécanismes d'inactivation du produit sont accélérés dans le foie par induction enzymatique.
- la tolérance fonctionnelle et tissulaire qui résulte d'une modification des sites récepteurs cérébraux sur lesquels les diverses drogues agissent.

Les effets des toxiques sur les récepteurs synaptiques sont modifiés, on observe une altération du turn-over du neurotransmetteur, de la synthèse, de la libération ou du recaptage des catécholamines ou de l'acétylcholine.

C'est un processus d'adaptation à la drogue, de sorte que des doses plus élevées deviennent nécessaires pour reproduire l'effet initial.

La tolérance accentue les problèmes liés à l'obtention de drogue.

b) Dépendance psychique ou physique ?

On observe très souvent une distinction entre dépendance physique ou psychique.

La dépendance psychique est une condition dans laquelle la drogue produit un sentiment de satisfaction qui exige une administration (pas toujours un abus) en vue d'obtenir ce plaisir ou bien pour éviter un état dépressif. Dans les cures de désintoxication, le sevrage physique peut être assez facilement réalisé mais la dépendance affective du sujet pour son toxique provoque souvent les rechutes ultérieures. Le sujet se retrouve dans sa "position dépressive" avec en plus la perte de son illusion de bonheur.

La dépendance physique est un état d'adaptation qui se manifeste par des troubles physiques intenses quand l'administration de la drogue est suspendue. Ces troubles se traduisent par des symptômes de nature psychique et physique qui sont propres à chaque drogue, qui peuvent être difficiles à déceler cliniquement ou très marqués (opiacés) voire

mortels en l'absence de thérapeutique (barbituriques, alcool). Le sevrage des benzodiazépines peut également entraîner des convulsions. La durée de ce syndrome d'abstinence ou de sevrage peut également varier, subsistant parfois plusieurs semaines pour les opiacés.

Ces deux notions de dépendance physique et psychique ne doivent pas créer une ambiguïté trompeuse qui permettrait de croire qu'en l'absence d'un symptôme de sevrage le produit serait moins toxicomanogène et qu'il suffirait de suffisamment de volonté pour interrompre l'usage du toxique. Il n'en est rien.

De même la notion de drogues dites "douces" et "dures" est subjective.

La notion de dépendance comporte de nombreux éléments : ceux concernant le produit lui-même, ses modalités d'administration (voie d'administration, dose, fréquence et durée des prises) mais également des facteurs individuels et sociaux.

**B) PEUT-ON PARLER DE
TOXICOMANIE MEDICAMENTEUSE ?**

(20, 95)

Il existe une relation particulière entre la drogue et le médicament, même terme en anglais "**drug**". L'ambiguïté peut persister, la limite entre le bon et le mauvais usage n'étant pas toujours nette. Le passage de l'usage thérapeutique à l'abus et à la toxicomanie est progressif.

La toxicomanie n'est pas seulement la consommation de produits illicites, souvent la législation évolue. Tout d'abord on assiste à l'utilisation médicale de la substance après sa découverte, puis l'on met en évidence la potentialité à créer une pharmacodépendance, par exemple l'héroïne découverte en 1898, utilisée en 1902, 4 ans avant que l'on ne découvre son pouvoir toxicomanogène. Les benzodiazépines ont été découvertes en 1891, le début de leur usage thérapeutique remonte à 1961 ; en 1983 la pharmacodépendance qu'ils provoquent est clairement mise en évidence.

Aujourd'hui médicament, demain drogue. La prise de conscience de ce phénomène est importante car les toxicomanies médicamenteuses interpellent la pratique médicale, l'usage habituel du médicament est détourné à des fins de jouissance ou de recherche d'un soulagement.

On rencontre également à côté des termes de toxicomanie médicamenteuse ou d'abus médicamenteux, celui de pharmacomanie, qui se différencie des toxicomanies médicamenteuses. La dépendance se crée envers une classe médicamenteuse sans recherche d'effets psychodysléptiques ou psychotropes (exemple des laxatifs).

Les utilisateurs : (13, 34, 58)

On ne peut aborder la toxicomanie médicamenteuse sans évoquer les différents profils de ces consommateurs abusifs.

Certains toxicomanes "avérés", utilisateurs de drogues dites "classiques" (en tout cas illicites), consomment les médicaments dans diverses situations :

- produit de la "défonce" ou adjuvant de la "défonce",
- produit de "confort" dans le sevrage,

- produit d'entretien après le sevrage et l'abandon de la drogue initiale, pour répondre aux perturbations psychiques existantes (insomnie, anxiété),
- produit de substitution en l'absence de produit initial,
- produit initiateur ou tout premier produit à effet psychotrope (bébé théralène).

Les polytoxicomanies sont fréquentes : certains jeunes (se regroupant eux-mêmes sous le terme de "zonards") utilisent des cocktails médicamenteux ajoutés à l'alcool sans avoir recours aux drogues illicites.

La toxicomanie médicamenteuse est en passe d'exister en tant que telle. Certaines personnes vont avoir recours régulièrement à l'usage des psychotropes et l'impossibilité de s'en passer va induire de véritables conduites toxicomaniaques. Cette déviation de l'acte thérapeutique doit être diagnostiquée et traitée car son extension est grave. Ces conduites sont souvent quantitativement très importantes, les médicaments utilisés sont de tous types avec parfois un attachement préférentiel à l'un d'entre eux ou à une classe. La vie du malade est centrée, focalisée sur sa consommation. Il y a alternance entre les moments de consommation à peu près contrôlée et ceux de "défonce totale". On décrit une typologie, le plus souvent d'une femme de 30 - 40 ans, qui peut associer l'alcool ; le pronostic est souvent réservé.

Le patient n'a pas toujours conscience de sa toxicomanie, elle peut être imbriquée à une pathologie de référence lui servant de fausse justification. Dans cet attachement fétichiste à son ordonnance, il est difficile de faire la part de la dépendance physique, de la dépendance psychique, de la crainte du symptôme et du désir du médicament. On peut ainsi voir lors de la diminution minime des doses ingérées apparaître des rebonds d'anxiété ; Il ne saurait, pour lui, être question d'enlever un médicament ou un comprimé, mais il est par contre toujours possible d'en rajouter.

Les sujets concernés sont par exemple :

- les insomniaques chroniques,
- les anxieux chroniques,
- l'hypochondriaque, pour qui le médicament est le témoin de la sollicitude de son médecin et de la réalité de sa souffrance.

La séparation en trois grandes catégories de consommateurs abusifs a une valeur essentiellement didactique, elle correspond à un

regroupement statistique. Les traits de personnalité ou de comportement peuvent se retrouver dans différents groupes. De même qu'un même médicament peut être utilisé de diverses manières.

C) FACTEURS SOCIAUX ET CULTURELS

1. La consommation médicamenteuse (5, 6, 44, 94)

La conjonction des prodigieux progrès techniques de la médecine et l'arrivée des grandes familles de médicaments a créé une première assimilation entre médecine et médicaments. Le médicament s'identifie à la médecine et en devient le symbole.

On assiste à une "médicalisation" de la vie. Les tensions, les difficultés de la vie sociale, de communication provoquent un malaise ; celui-ci est appelé maladie et est donc apporté au médecin, considéré comme seul capable d'apporter le soulagement attendu. Derrière la demande rationnelle adressée à la médecine scientifique persistent toujours des mouvements irrationnels :

- le médecin prend la relève des guérisseurs, il extirpe du malade l'élément mauvais et réintroduit le bon,
- croyance en la toute puissance de la science conjuguée avec un besoin de protection, de vérité supérieure.

On vient d'ailleurs interroger le médecin aussi bien sur les problèmes de vie quotidienne que sur des questions purement médicales.

Ainsi des produits destinés à soigner le mal de vivre pathologique sont devenus peu à peu les moyens de traiter les difficultés de vivre.

Une enquête de l'INSERM a montré que 95 % des consultations se terminent par une ordonnance alors que les généralistes reconnaissent paradoxalement que plus de 50 % de leurs patients viennent consulter pour des troubles psycho-somato-sociaux.

Le praticien, devant aller vite, passera directement des symptômes aux médicaments. Le mode de réponse du médecin est le plus souvent la prescription chimiothérapique.

Pour le patient, le médicament symbolise la capacité d'intervention du médecin, la reconnaissance de sa pathologie ainsi que l'intérêt que le médecin lui porte.

Le jeu classique des lois du marché n'est pas respecté puisque le payeur (la collectivité, par l'intermédiaire de la Sécurité Sociale), le consommateur et le client sont séparés. La Sécurité Sociale n'a pas de possibilité d'action directe pour limiter la consommation médicamenteuse.

Les progrès de la recherche médicale, de la thérapeutique, la formation technique et organiciste des médecins, la richesse de la pharmacopée qui, pour chaque symptôme a son médicament, l'absence de possibilité de limitation des dépenses, tous ces éléments concourent à favoriser la consommation médicamenteuse, ce qui expose à l'apparition de troubles iatrogènes (la pharmacodépendance est un de ceux-là).

2. L'usage des psychotropes

Les produits psychotropes ont été utilisés par l'homme de tout temps, mais leur consommation évolue avec les changements culturels et sociaux. Les attitudes envers le produit seront la traduction des attitudes envers le groupe utilisateur.

Son usage peut être banalisé, il fait alors partie intégrante de la culture :

- l'alcool dans notre société, les feuilles de coca en Amérique du Sud, le haschich en Afrique du Nord.

Sa consommation peut être exceptionnelle :

- lors de fêtes, dans le cadre de pratiques rituelles, dans un but thérapeutique.

Limitées et intégrées, ces pratiques n'entraînent pas de phénomène de déchéance et de marginalisation.

Il n'y a pas de démarcation nette entre le bon et le mauvais usage des psychotropes. Le produit en lui-même est peu de chose. Ce sont les modalités de consommation qui déterminent sa valeur sociale.

Chaque culture porte ainsi en elle ses propres normes de tolérance (mais aussi de toxicité) à l'égard de tel ou tel psychotrope. Un rien suffit pour que le produit bienfaisant se transforme en redoutable poison :

- les psychotropes offrent des images ambiguës : le plaisir et la souffrance, le rêve et la réalité, le remède et le poison, la libération et l'asservissement, la communication et l'exclusion.
- parfois, c'est l'utilisateur qui transgresse les règles du bon usage et ces produits destinés à guérir entraînent l'aliénation par la dépendance.

- III -

LEGISLATION

Le problème des toxicomanies médicamenteuses relève de systèmes législatifs différents, celui des produits pharmaceutiques et celui des toxicomanies, ceux-ci se recoupant bien sûr.

En raison de la mondialisation du phénomène, les sources du droit de la drogue sont internationales et européennes. La législation française concernant les drogues licites et illicites doit permettre l'application de ces normes internationales.

A) LES CONVENTIONS INTERNATIONALES

(46, 78, 84, 85, 86)

Les principales drogues sont connues et utilisées par l'homme depuis des millénaires, mais ce n'est qu'au début du siècle qu'apparaissent les premiers éléments de contrôle international des stupéfiants.

Des revenus très importants proviennent du commerce de l'opium et pour maintenir leur monopole, en 1839, les anglais déclarent la guerre à la Chine qui s'efforce de prohiber l'usage de l'opium.

Un mouvement anti-opium se dessine en Angleterre, celui-ci est repris avec plus de vigueur par l'Amérique puritaine. Sous l'influence de Mgr BERNT s'ouvre à **Shangai en 1909, la première conférence internationale sur l'opium**. Elle réunit les délégations de 13 pays et aboutit au vote de 9 résolutions mais qui n'instituent pas d'obligations pour les pays participants. Un principe fondamental est esquissé : le principe de la limitation du commerce à des fins médicales et surtout, certains états acceptent l'idée de réduire leurs exportations pour protéger le bien-être d'autres états.

La conférence de La Haye (Décembre 1911 - janvier 1912) permet l'établissement de lois pour le contrôle de la production et de la distribution de l'opium brut, de la limitation de la fabrication, de la vente et l'emploi de l'opium médicinal, de la morphine et de la cocaïne ainsi que de leurs sels. Une résolution sur le chanvre indien est rajoutée. Les préoccupations humanitaires cèdent fréquemment le pas aux intérêts économiques des producteurs. Les Etats-Unis ne parviennent pas à obtenir la création d'un organe permanent qui suivrait l'application de la convention.

C'est **en 1925, lors de la Convention de Genève** que les bases du contrôle international sont lancées. Les pays signataires doivent contrôler et évaluer la production, la fabrication, la consommation, les stocks, l'importation et l'exportation des drogues dérivées de l'opium, de la feuille de coca et du cannabis.

La Convention de 1931 veut limiter la fabrication et le commerce mondial des stupéfiants aux besoins médicaux et scientifiques.

Après la seconde guerre mondiale, l'Organisation des Nations Unies succède à la SDN.

En 1948, l'O.M.S est créée, une nouvelle nécessité apparaît : contrôler les médicaments synthétiques dont il est fait abus.

En 1961, une convention est signée entre les différentes nations, remplaçant les traités antérieurs sur les stupéfiants : **La Convention Unique de 1961** vise à protéger la santé des gens dans le monde entier des effets des drogues et de leurs dérivés obtenus à partir du pavot, de la coca et du cannabis essentiellement ainsi que des drogues synthétiques du même type. Elle rappelle dans son préambule que *"l'usage médical des stupéfiants demeure indispensable pour soulager la douleur et que les mesures voulues doivent être prises à cette fin"*. Le concept de stupéfiant n'est pas clairement défini. Les substances sont classées en quatre tableaux : Les tableaux I et II pour celles qui ont un usage médical ou pharmaceutique, le tableau III des exonérations et le tableau IV des substances dépourvues de tout intérêt thérapeutique. Elle est adoptée par 77 délégations et ratifiée par 115 états, dont la France en 1965, qui l'utiliseront pour formuler leurs propres législations. Mais des états aussi importants que la Chine ne sont toujours pas signataires.

On retrouve les conflits d'intérêts entre les pays consommateurs (Etats-Unis, Europe) et les pays producteurs (pays de l'Est et pays en voie de développement). La rigueur de cette convention touche en particulier les trois stupéfiants produits dans les régions sous-développées du monde et ces pays très démunis doivent sacrifier une partie importante de leurs ressources sans mesure de reconversion prévue.

Les rôles entre pays producteurs et consommateurs sont renversés lors de **la Convention de Vienne sur les psychotropes en 1971**.

En effet, les Etats-Unis et l'Europe s'efforcent d'obtenir l'allègement des contraintes les concernant. Le but de cette convention est de *"prévenir et combattre l'abus de certaines substances psychotropes"*, elle exclut de son champ d'application les substances déjà soumises à un contrôle international, donc en fait celles visées par la Convention Unique.

Toutes les substances sont d'origine industrielle et sont classées en quatre tableaux :

TABLEAU I :

Les substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque particulièrement grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est très limitée ou inexistante. On y trouve une dizaine de substances dont le LSD, la mescaline, la psylocybine et le tétrahydrocannabinol.

TABLEAU II :

Les substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque sérieux pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible ou moyenne. On y trouve six substances, pour l'essentiel des amphétamines.

TABLEAU III :

Les substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque sérieux pour la santé publique mais dont la valeur thérapeutique est moyenne à grande. On y trouve quatre barbituriques (amo, séco, pento-barbital)

TABLEAU IV :

Les substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque faible mais non négligeable pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible à grande. On y trouve des tranquillisants, le méprobamate, métaqualone, amfépramone.

L'inscription d'une substance à un tableau donné dépend de son utilité thérapeutique et de son potentiel d'abus, ce qui laisse une grande marge d'appréciation.

Au moment de sa signature, la Convention de Vienne ne visait que 32 substances. Depuis, la liste s'est enrichie pour en comprendre environ une centaine. Il suffit qu'une substance remplisse les conditions du classement pour trouver sa place dans l'un des tableaux.

Pour qu'une substance soit classée, il faut que l'OMS constate qu'elle est susceptible de provoquer un état de dépendance, un effet sur le système nerveux central et des abus et effets nocifs comparables à ceux d'une substance des tableaux I, II, III, IV et, d'autre part, qu'il existe des raisons suffisantes de croire que la substance donne ou risque de donner lieu à des abus tels, qu'elle soit placée sous contrôle international. Une fois ces conditions remplies, la Commission des stupéfiants peut se borner à en tenir compte sans être tenue de classer la substance. Elle doit, en effet, prendre également en considération "les facteurs d'ordre économique, juridique, administratif et tous autres facteurs qu'elle pourra juger pertinents". Ceci est assez vague !.

En 1977, le Comité d'Experts de la Pharmacodépendance publie une analyse très détaillée des méthodes permettant d'évaluer les propriétés toxicomanogènes des médicaments sur l'animal, mais également sur l'homme. La probabilité du pouvoir toxicomanogène est recherchée. Les risques encourus par l'utilisateur du médicament dépendront du potentiel d'induction de la substance mais également de son accessibilité. Ces risques potentiels devront être resitués par rapport à la valeur thérapeutique de la substance.

En 1981, l'OMS publie une série de rapports techniques sous l'intitulé "Appréciation des problèmes de santé publique et des problèmes sociaux liés à l'usage de substances psychotropes".

On évalue :

- l'ampleur de l'usage,
- les problèmes de santé,
- les problèmes sociaux.

Ces études épidémiologiques permettent une meilleure connaissance de l'évolution des consommateurs et ceci permet d'envisager des mesures adéquates.

En septembre 1982, un groupe de l'OMS se réunit pour examiner les données concernant l'usage et l'abus des benzodiazépines. L'OMS recommande l'inscription du diazépam et de 32 autres molécules de cette classe au tableau IV de la Convention de 1971. Cette inscription entraîne des contrôles nationaux, elle est approuvée à la majorité par la Commission des Stupéfiants de l'ONU lors de la 2ème session à Vienne en 1984.

B) LEGISLATION FRANCAISE

(14, 97)

1. Données historiques

Le droit français des substances vénéneuses est largement antérieur aux conventions internationales, il prend sa source dans l'ancienne réglementation des poisons.

Le premier texte important est un édit d'Août 1682 lié à l'affaire des poisons (La Voisin - La Brinvilliers) qui impose aux apothicaires de conserver "en lieu sûr et sous clef" les substances dangereuses et de ne les vendre qu'à des personnes et à des quantités inscrites sur registre. On trouve l'origine de l'armoire à poison et de l'ordonnancier. Cet édit peut être considéré comme la base légale, historiquement, de la prévention des abus des produits pharmaceutiques.

Ces obligations seront reprises par une loi du 21 germinal An XI, puis par une ordonnance royale du 29 octobre 1846 prise en application de la loi du 19 juillet 1845.

L'ordonnance institue un tableau unique des substances vénéneuses qui comprend 72 produits parmi lesquels l'arsenic, l'opium, la morphine, la codéine. Pour mettre fin à la facilité avec laquelle on pouvait se procurer les substances vénéneuses. Leur délivrance est confiée aux pharmaciens, l'emploi et l'achat sont réglementés. Le texte vise en réalité l'empoisonnement et non l'abus de drogue, cette donnée apparaîtra avec le vote de la loi du 12 juillet 1916.

2. Les tableaux de classement

Cette loi de 1916 est fondée sur la "**nécessité de prévenir et réprimer les ravages causés par les stupéfiants**". Elle introduit un classement des substances vénéneuses en trois tableaux :

- Tableau A : Toxiques
- Tableau B : Stupéfiants
- Tableau C : Dangereux

Celles-ci font l'objet de dispositions spéciales, qui définissent les règles de prescription et de délivrance des produits pharmaceutiques, actuellement incorporées dans les articles R.5149 du Code de la Santé Publique.

La réglementation doit cependant tenir compte des conventions internationales. La Convention Unique de 1961 sur les stupéfiants entraîne le classement au tableau B de toutes substances soumises à ses dispositions. De plus, la Convention de Vienne de 1971 sur les substances psychotropes prévoit une classification en quatre groupes qui ne coïncide pas avec la classification tripartite française. Une adaptation intervient en 1988. Les tableaux A et C ont été remplacés par des listes I et II de "Substances psychotropes".

L'ancien tableau B des substances stupéfiantes autorisées pour un usage thérapeutique est divisé en deux groupes : - Le groupe I comprenant les substances toxicomanogènes et le groupe II comprenant des substances susceptibles de transformation, telle la codéine en morphine. Certaines substances, dont les amphétamines y ont été cependant inscrites sans indication de groupe. On y trouve tous les stupéfiants de la Convention Unique de 1961, tous les psychotropes des tableaux I et II de la Convention de Vienne de 1971. Il comprend en tout plus de cent substances dont seulement une vingtaine sont autorisées pour usage thérapeutique.

L'ancien tableau B bis assouplit les règles du tableau B ; son intitulé disparaît mais son régime demeure. Il comprend une trentaine de substances de synthèse dont la pentazocine, la méthaqualone.

La liste I remplace l'ancien tableau A des toxiques qui comprend environ cinq cents substances, dont seulement un petit nombre sont classées comme substances psychotropes. On en compte environ une quarantaine parmi lesquelles des tranquillisants (benzodiazépines), des antidépresseurs.

La liste II remplace l'ancien tableau C des substances dangereuses qui comprend environ mille substances parmi lesquelles on trouve quelques psychotropes. Il faut y ajouter l'éther qui n'est pas classé sur le plan international, mais fait l'objet d'un classement national.

Les régimes prévus pour les substances inscrites aux tableaux s'appliquent aux substances elles-mêmes mais également aux spécialités qui les contiennent. Cette règle ne joue pas si la préparation est inscrite elle-même sur une liste moins sévère, par exemple l'élixir parégorique appartient à la liste II bien qu'il soit à base d'opium, substance stupéfiante.

L'article R.5192 C.S.P précise que ces règles ne s'appliquent pas aux préparations exonérées en raison de la faiblesse des doses qu'elles contiennent. Les tableaux d'exonération définissent le poids maximum remis au public pour chaque substance et le pourcentage ou la dose limite admissible. Ceci explique que l'on ne puisse délivrer au public pour rester conforme à la législation, une seule boîte de Néocodion® par exemple. L'exonération serait faite si le risque d'abus est négligeable ou le principe actif difficilement récupérable, mais ceci n'est pas explicitement formulé.

Le classement des substances à l'un des tableaux se fait selon l'article L.626 C.S.P par voie réglementaire. C'est donc l'administration qui a le pouvoir de soumettre un produit à tel ou tel régime. Les mots "toxiques", "stupéfiants", "dangereux" ne sont pas définis clairement. La différence entre la liste I et II est basée sur le fait que pour les premières le risque est plus élevé pour la santé. Le classement d'une substance se fait en fonction du régime auquel on veut la soumettre, le régime n'est plus la conséquence mais la cause du classement. Ces inscriptions sont soumises aux pressions de l'industrie pharmaceutique, l'appartenance à la liste des substances stupéfiantes constitue la mort commerciale du produit. Les arrêtés d'inscription (ou d'exonération) sont fréquents ainsi que les transferts d'une liste à l'autre, ce qui permet de douter de la rigueur des catégories juridiques.

3. Les conditions de prescriptions et de délivrance

a) Les substances stupéfiantes

La législation est ici de la plus grande rigueur. Les articles R.5212 et suivants du Code de la Santé Publique soumettent à des conditions de forme et de fond la prescription par le médecin des substances auparavant inscrites au tableau B.

Les conditions de forme consistent essentiellement en l'exigence d'un carnet à souches nominatif sur lequel doit être rédigée l'ordonnance. Les souches doivent être conservées pendant trois ans par le praticien. L'ordonnance doit contenir des mentions obligatoires, notamment, ce qui est inhabituel, le nom et l'adresse du malade ainsi que l'indication en toutes lettres du nombre d'unités thérapeutiques. La délivrance ne peut être effectuée qu'après examen du malade, ceci afin d'éviter les renouvellements abusifs et automatiques.

La plus importante des conditions de fond, hormis l'interdiction de prescription de substances stupéfiantes en nature (ce qui impose l'incorporation dans un médicament) est la règle des 7 jours. La règle interdit la prescription de substances stupéfiantes pour une durée

supérieure à une semaine, de même que le renouvellement au cours de cette période, sans mention expresse de la prescription antérieure. En dépit de sa sévérité, cette règle comporte une faille : les chevauchements, au moyen d'ordonnances obtenues auprès de plusieurs médecins, très difficiles à déceler lors de la délivrance. Celle-ci est également étroitement encadrée par la loi.

Le pharmacien doit notamment tenir un **ordonnancier**, livre-registre, coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, dans lequel sont transcrites toutes les ordonnances relatives aux substances stupéfiantes, dont le pharmacien contrôle par ailleurs la régularité (la justification d'identité est de droit). La règle des 7 jours et l'interdiction de délivrance en nature s'imposent d'autre part au pharmacien. La délivrance s'effectue pour la période restant à courir dans les 7 jours suivant la prescription. Un assouplissement à la règle a été cependant apporté depuis 1973 : pour des traitements prolongés avec certaines spécialités, c'est un délai de 60 jours qui s'applique. Le décret de 1988 a disposé néanmoins qu'en cas de traitement d'une durée supérieure à un mois, la délivrance ^{peut} être effectuée en une seule fois.

Une possibilité de délivrance directe de stupéfiants des praticiens aux patients est enfin prévue, en cas d'urgence et dans la limite d'une provision pour soins urgents. Cette facilité est également accordée aux dentistes et sages-femmes.

b) Les substances psychotropes des listes I et II

Les conditions de délivrance sont ici beaucoup moins sévères. L'ordonnance et l'inscription à l'ordonnancier sont toujours exigées mais ni la règle des 7 jours ni le carnet à souches ne sont applicables. Des restrictions au renouvellement sont prévues, variables selon les listes. Seule interdiction commune et générale : l'interdiction de prescription pour une durée supérieure à 12 mois (décret de 1988).

Pour les produits de la liste I (ancien tableau A) : le nom du malade figure ^{obligatoirement} parmi les mentions obligatoires de l'ordonnance. Le pharmacien peut préférer un enregistrement informatique à une transcription sur l'ordonnancier. Le renouvellement n'est possible que sur autorisation écrite du médecin. En cas de silence, il est proscrit, même s'il n'est plus exigé d'inscrire sur l'ordonnance la mention "renouvellement interdit". L'arrêté Durieux a été publié récemment, 26 substances hypnotiques et 22 substances anxiolytiques voient leur durée de prescription respectivement limitée à 4 et 12 semaines.

LISTE DES SPECIALITES COMMERCIALISEES A PROPRIETES HYPNOTIQUE ET/OU ANXIOLYTIQUE DONT LA DUREE DE PRESCRIPTION EST REDUITE

I - LIMITATION À DEUX SEMAINES (INDICATION THÉRAPEUTIQUE INSOMNIE)

Dénomination commune	Noms des spécialités
TRIAZOLAM	HALCION 0,125 mg, comprimés

II - LIMITATION À QUATRE SEMAINES (INDICATION THÉRAPEUTIQUE INSOMNIE)

Dénomination commune	Noms des spécialités
AMOBARBITAL	DOLSOM, comprimés enrobés NARDYL, comprimés pelliculés PROSOMNYL, comprimés enrobés
BUTOBARBITAL	BUTOBARBITAL DIPHARMA 200 mg, suppositoires
CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE	NOCTRAN 10 mg, comprimés sécables
ESTAZOLAM	NUCTALON, comprimés
FLUNITRAZEPAM	NORIEL 1 mg, comprimés sécables ROHYPNOL 1 mg, comprimés sécables ROHYPNOL 2 mg, comprimés sécables
LOPRAZOLAM	HAVLANE, comprimés sécables
LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE 1 mg, comprimés sécables NOCTAMIDE 2 mg, comprimés sécables
MEPROBAMATE+ ACEPROMETAZINE	MEPRONIZINE, comprimés enrobés sécables
NITRAZEPAM	MOGADON ROCHE 5 mg, comprimés.
TEMAZEPAM	NORMISON 10 mg, capsules molles NORMISON 20 mg, capsules molles
VINYLBITAL	OPTANOX 100 mg, comprimés sécables SUPPOPTANOX 200 mg, suppositoires
ZOPICLONE	IMOVANE 7,5 mg, comprimés pelliculés sécables
ZOLPIDEM	STILNOX 10 mg, comprimés pelliculés sécables

III - LIMITATION À DOUZE SEMAINES (INDICATION THÉRAPEUTIQUE ANXIÉTÉ)

Dénomination commune	Noms des spécialités
ALPIDEM	ANANXYL 50 mg, comprimés pelliculés sécables

ALPRAZOLAM	XANAX 0,25 mg, comprimés sécables XANAX 0,50 mg, comprimés sécables
BROMAZEPAM	LEXOMIL 6 mg, comprimés quadrisécables
BUSPIRONE	BUSPAR 10 mg, comprimés sécables
CHLORDIAZEPOXIDE	LIBRIUM ROCHE 5 mg, comprimés enrobés LIBRIUM ROCHE 10 mg, gélules
CLOBAZAM	URBANYL 5 mg, gélules URBANYL 10 mg, comprimés sécables URBANYL 20 mg, comprimés
CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE	TRANXENE 5 mg, gélules TRANXENE 10 mg, gélules TRANXENE 50 mg, comprimés pelliculés sécables TRANXENE 20 mg/2 ml, usage parentéral TRANXENE 50 mg/2,5 ml, usage parentéral
CLOTIAZEPAM	VERATRAN 5 mg, comprimés sécables VERATRAN 10 mg, comprimés sécables
DIAZEPAM	NOVAZAM, comprimés VALIUM ROCHE 1 %, solution buvable en gouttes VALIUM ROCHE 2 mg, comprimés sécables VALIUM ROCHE 5 mg, comprimés sécables VALIUM ROCHE 10 mg, comprimés sécables VALIUM ROCHE 10 mg/2ml, solution injectable
ETHYL LOFLAZEPATE	VICTAN 2 mg, comprimés pelliculés sécables
ETIFOXINE	STRESAM, gélules
HYDROXYZINE	ATARAX 25 mg, comprimés pelliculés sécables ATARAX 100 mg, comprimés pelliculés sécables ATARAX 0,2 g/100 ml, sirop ATARAX 100 mg/2 ml, solution injectable
LORAZEPAM	TEMESTA 1 mg, comprimés enrobés TEMESTA 2,5 mg, comprimés enrobés
MEPROBAMATE	EQUANIL 250 mg, comprimés EQUANIL 400 mg, comprimés EQUANIL 400 mg/5 ml, injectable MEPROBAMATE RICHARD 200 mg comprimés NOVALM 400 mg, comprimés sécables
NORDAZEPAM	NORDAZ 7,5 mg, comprimés NORDAZ 15 mg, comprimés PRAXADIUM 7,5 mg, comprimés bisécables PRAXADIUM 15 mg, comprimés tétrasécables
OXAZEPAM	SERESTA 10 mg, comprimés SERESTA 50 mg, comprimés sécables
PRAZEPAM	LYSANXIA 10 mg, comprimés LYSANXIA 40 mg, comprimés sécables LYSANXIA 15 mg/ml, solution buvable, gouttes
PROXIBARBAL	CENTRALGOL 300 mg, comprimés enrobés
TOFISOPAM	SERIEL 50 mg, comprimés

Pour les produits de la liste II (ancien tableau C) : les mentions obligatoires sur l'ordonnance sont les mêmes que pour la liste I. En revanche, le renouvellement est toujours possible, sauf indication contraire du prescripteur. Il suffit de mentionner les renouvellements sur l'ordonnance, à titre d'information pour le pharmacien. La seule limite aux renouvellements répétés à partir d'une seule ordonnance est la durée limite du traitement fixée à un an. Aucune sanction n'est édictée en cas d'ordonnances multiples et chevauchantes.

Du fait de ces nouvelles réglementations, les médicaments psychotropes seront moins accessibles au public.

4. Sanctions des infractions aux règles de prescription et de délivrance

Pénales et disciplinaires, les deux catégories de sanctions sont indépendantes. Elles sont cumulables, la sanction pénale primant la voie disciplinaire.

a) Les sanctions pénales (Articles L626 et L627 du Code de la Santé Publique)

Les infractions aux règles précédemment décrites (règle des 7 jours, formes de l'ordonnance, tenue de l'ordonnancier, etc...) sont punies d'une peine d'emprisonnement de 2 mois à 2 ans et/ou d'une amende de 2000 à 20000 F. Les médecins et pharmaciens qui ont "sciemment utilisé les facilités" que leur procure leur profession pour commettre un délit, sont passibles d'une interdiction d'exercer de 5 ans. En pratique, ces sanctions s'appliquent si les infractions sont relatives à des substances stupéfiantes. Les poursuites et condamnations sont rares s'agissant de médicaments psychotropes.

La loi est par contre plus sévère pour ceux qui auront facilité à autrui par tout moyen l'usage de substances classées comme stupéfiants. Les personnes qui, au moyen d'"ordonnances fictives ou de complaisance" (critères distinctifs : noms imaginaires, doses importantes, renouvellements abusifs, etc...) auront tenté de se faire délivrer ces produits, ou celles qui, connaissant le caractère fictif ou de complaisance des ordonnances, auront délivré ces substances, sont punies de 2 à 10 ans d'emprisonnement et/ou de 5000 à 50000 F d'amende. La peine d'emprisonnement est doublée si l'usage de stupéfiants est facilité à un mineur.

La preuve du caractère fictif ou complaisant doit être apportée. Elle peut être présumée en cas de fausse identité du malade car le pharmacien est tenu de la vérifier lors de la délivrance. Mais elle est

difficile à établir lorsque l'ordonnance a les apparences de la régularité. La responsabilité du pharmacien et du médecin peut être engagée.

Les circonstances atténuantes leur seront toutefois largement accordées. La jurisprudence a ainsi admis que la pitié envers les malades, la passion amoureuse d'un pharmacien pour son assistante toxicomane, etc... pouvaient être considérées comme telles. Les ordres professionnels peuvent toujours, même dans ces hypothèses, se porter partie civile, dans la mesure où l'inconduite de leurs membres nuit à l'honorabilité de la profession.

b) Les sanctions disciplinaires des pharmaciens

Le contrôle de l'exécution conforme des prescriptions appartient aux inspecteurs de la pharmacie. Les poursuites sont donc en général déclenchées à leur initiative. La saisine du Conseil Régional de l'Ordre est limitée au Ministre de la Santé et à son Directeur départemental, au Préfet, au Procureur de la République, aux Autorités Ordinales et à tout pharmacien inscrit à l'un des tableaux de l'Ordre. Les syndicats de pharmacien et les particuliers en sont exclus.

Les peines applicables sont, par ordre de gravité croissante : la réprimande, le blâme avec inscription au dossier, l'interdiction d'exercice (maximum : 5 ans), l'interdiction de servir des fournitures à l'état et aux collectivités publiques (hôpitaux compris) et l'interdiction définitive.

Les effets de l'interdiction temporaire ne sont vraiment gênants que si l'interdiction dépasse la durée d'un an. Le remplacement du pharmacien sanctionné n'est en effet autorisé que dans la limite de 12 mois. Au-delà d'un an, l'inscription à l'ordre est radiée et l'officine doit être fermée.

De 1976 à 1985, une seule interdiction supérieure à un an a été prononcée. Les sanctions, même pour des faits qualifiés de "graves", demeurent symboliques. Le Conseil d'Etat lui aussi se borne à son rôle de juge de cassation dans ce domaine et refuse de discuter la gravité de la sanction. La suppression de "l'honoraire de responsabilité" risque de ne pas inciter les pharmaciens à une meilleure tenue de l'ordonnancier.

5. La réglementation des opérations effectuées dans l'officine

a) *Le stockage des substances vénéneuses*

Pour les substances de la liste II, un stockage séparé n'est imposé que pour les substances en nature. Les produits de la liste I doivent être tenus dans des locaux fermés à clé, séparément. La même obligation s'applique aux récipients contenant des stupéfiants sur lesquels doivent également être inscrits en caractères indélébiles, la dénomination du contenu, le poids brut et net, l'indication d'origine et l'adresse du fabricant. Tout vol ou détournement doit être signalé aux Autorités de police et la l'Inspection de la pharmacie.

Le contenu de l'armoire à poison constitue une cible de choix pour les toxicomanes. La Commission interministérielle des stupéfiants s'est prononcée pour l'installation obligatoire de coffre-forts, à l'exemple de la réglementation genevoise. Un exemple qui a fait la preuve de son efficacité en divisant le nombre de cambriolages par trente. Mais cette mesure est refusée par les pharmaciens qui l'estiment trop coûteuse. Ils préfèrent réduire leurs stocks de stupéfiants au strict nécessaire, en allant parfois trop loin. Le Conseil de l'Ordre recommande un stock minimum à disposition de la clientèle :

- 1 gramme de chlorhydrate de cocaïne,
- 1 gramme de chlorhydrate de morphine,
- 1 gramme de codéine,
- 1 gramme de codéthyline,
- 5 grammes de pholcodine,
- 5 grammes de poudre d'opium,
- 10 grammes de teinture d'opium.

Il faudrait disposer d'une boîte de chacune des spécialités inscrites sur la liste des stupéfiants et de 3 ampoules de morphine de 0,01 g et de 0,02 g.

b) *La comptabilité des substances stupéfiantes*

Le livre-registre des stupéfiants permet d'inscrire toute entrée dans l'officine de substance stupéfiante. Chaque inscription fait mention de la date d'entrée, du nom du fournisseur, de la désignation du produit, des quantités reçues. De la même manière doivent être inscrites les quantités et qualités utilisées. Le registre est conservé pendant 10 ans, chaque année il faut procéder à un inventaire des substances.

c) L'approvisionnement.

Celui-ci se fait à l'aide d'un carnet à souches fourni par l'ordre. Il comprend deux volets dont l'un est rempli par l'acheteur et l'autre par le vendeur. Le premier volet porte le nom et l'adresse de l'acheteur, sa signature, la date de la demande, le nom du produit et la quantité demandée en toutes lettres. Le second volet qui ne porte que le nom et l'adresse de l'acheteur et la nature du médicament, est envoyé par le vendeur à ce dernier en indiquant le numéro de sortie à son registre, les quantités réellement livrées et la date de livraison. Daté et signé par le vendeur, il est conservé pendant 3 ans ainsi que le premier volet, pour être fourni à toute réquisition de l'autorité compétente. Les infractions sont heureusement rares.

6. Réglementation des opérations effectuées en dehors de l'officine

a) Les substances stupéfiantes

La fabrication et la commercialisation des substances stupéfiantes sont réservées aux personnes titulaires d'une autorisation délivrée par le Ministre de la santé. L'autorisation est accordée à une personne physique, les substances sont nommément indiquées et des plafonds de production sont annuellement définis.

Des registres de comptabilité sont également tenus dans l'industrie. Le ministère de la santé demande un état annuel indiquant pour chaque stupéfiant les quantités reçues, utilisées pour la fabrication et vendues ainsi que les stocks et produits de transformation disponibles à la fin de chaque année.

L'article R.5176 précise que les substances et médicaments stupéfiants ne peuvent être vendus qu'à des pharmaciens ayant présenté une demande faite sur le carnet à souches. L'étanchéité du circuit commercial paraît donc bien assurée.

b) Les substances psychotropes

Une autorisation du Ministre de la santé est également nécessaire pour la fabrication et la commercialisation des substances psychotropes. Les règles de circulation et de comptabilité s'inspire également de celles applicables aux stupéfiants, avec toutefois une plus grande souplesse.

7. La réglementation de la publicité pharmaceutique

La publicité pharmaceutique est réglementée par des textes qui se répartissent en trois catégories :

- Les interdictions générales qui concernent certains procédés de publicité jugés trop agressifs, tel est le cas des supports publicitaires remis en cadeau, seuls sont admis les dons destinés à encourager la recherche.
- La publicité auprès du public est soumise à autorisation préalable : l'ancien visa "grand public". Cette autorisation s'ajoute à l'A.M.M., elle est accordée par le Ministre de la santé, après avis d'une commission de contrôle de la publicité. Le visa est délivré pour une durée maximum de 5 ans. Elle permet d'utiliser tous les moyens de communication. La publicité doit comporter la mention "*ceci est un médicament*". Le visa "grand public" ne concerne pas les substances vénéneuses.
- La publicité auprès des professionnels n'est plus soumise à autorisation préalable. En ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques, le texte impose de présenter un document comportant au moins 14 mentions, notamment "les risques d'accoutumance ou de dépendance". Il n'est plus obligatoire de remettre une fiche détaillée lors de visite médicale. La liberté d'action des visiteurs médicaux est grande.

Les sanctions prévues sont administratives et pénales mais les poursuites sont rares.

Le budget consacré par les firmes à la promotion de leur produit est considérable, il représente plus de 16 % du chiffre d'affaire ; Depuis 1983, une taxe sur la publicité pharmaceutique a été instituée, elle est affectée au financement de la Sécurité Sociale ; parallélisme frappant avec la vignette anti-alcool.

8. La loi du 31 décembre 1970 : L'oubli des toxicomanies médicamenteuses (15, 106)

Il a paru intéressant de rappeler, même brièvement, les principes de la loi de 1970, qui demeurent le référent juridique essentiel dans le domaine de la toxicomanie. La législation française ignore en effet largement le phénomène des toxicomanies médicamenteuses. La loi de 1970 ne porte que sur les produits illicites et ne tranche pas l'ambiguïté entre les deux conceptions du toxicomane, malade ou

délinquant. Elle veut à la fois guérir en réprimant et réprimer en guérissant. Les tendances répressives de la législation se sont d'ailleurs accentuées, notamment à partir de 1986, focalisant toujours plus ainsi l'attention des pouvoirs publics et de l'opinion sur la consommation des substances stupéfiantes illicites. Le dispositif juridique actuel semble dès lors d'autant plus inadapté à la prise en charge du problème des toxicomanies aux médicaments.

La législation issue de la loi de 1970 est fondée sur les produits, plus que sur les conduites. Elle ne procède à aucune distinction entre drogues dures et drogues douces, entre usage occasionnel ou habituel, entre usage individuel ou collectif. Elle réprime l'usage de tous les stupéfiants, y compris le cannabis. La peine encourue théoriquement est de 2 mois à un an d'emprisonnement et/ou une amende de 500 à 15000 F. En pratique, les peines prononcées par les juridictions vont du simple avertissement - usage occasionnel de personnes bien insérées (circulaire du 12 mai 1987) - au déclenchement effectif de poursuites ou à l'injonction thérapeutique (se placer sous surveillance médicale exonère des poursuites).

Parallèlement aux mesures de répression du trafic et de l'usage illicite de stupéfiants, des mesures sanitaires sont prévues et adaptées à différents cas de figures :

- Personnes signalées par le Procureur de la république : celui-ci peut enjoindre (injonction thérapeutique) aux toxicomanes de subir une cure de désintoxication ou de se placer sous surveillance médicale. L'action publique n'est pas exercée contre les personnes qui se seront conformées au traitement médical et l'auront suivi jusqu'à son terme. Cette mesure n'est cependant pas applicable aux récidivistes.
- Personnes signalées à l'autorité sanitaire par les services médicaux et sociaux : une mesure de surveillance médicale peut être demandée par l'autorité sanitaire. Le médecin délivre un certificat médical mais il n'y a aucune intervention du parquet, qui n'a pas à être prévenu.
- Personnes se présentant spontanément aux services de prévention et de cure : elles peuvent bénéficier de l'anonymat et ne sont soumises à aucun contrôle administratif.
- Personnes inculpées de délit d'usage : elles peuvent être astreintes à effectuer une cure de désintoxication qui peut s'avérer absolutive si elle est menée à son terme.

De ces dispositions, il ressort finalement clairement que l'articulation entre soins et répression ne saurait être transposée au cas des toxicomanies médicamenteuses. L'usage détourné de certains produits a été pris en compte au travers de la réglementation de la vente d'éther, de trichloréthylène, de colles à boyaux, ces dernières années. En revanche, la confusion des notions de drogue et de médicament a empêché que les toxicomanies médicamenteuses fassent l'objet de mesures générales de réglementation. Les changements ponctuels de tableaux ont plus eu pour effet le changement des produits supports de la toxicomanie, que la prise en compte de la dimension sociale du phénomène.

- IV -

EPIDEMIOLOGIE

A) DIFFICULTES DE L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

(13)

Il est difficile d'obtenir des études épidémiologiques représentatives de l'évolution des toxicomanies médicamenteuses.

On ne pourra les étudier qu'au sein de populations particulières notamment les toxicomanes qui sont gros consommateurs, ou bien dans le cadre de l'évolution générale de la consommation médicamenteuse.

Il existe un problème de définition et de limites ; à partir de quand peut-on dire qu'un médicament quitte le domaine de la prescription médicale pour entrer dans celui de l'utilisation toxicomaniaque ?

Outre le problème lié aux définitions, on peut être confronté à des difficultés d'ordre méthodologique :

- les populations étudiées sont représentées par des échantillons trop faibles et non représentatifs ou bien trop importants pour être étudiés,
- les données ne sont pas saisies simultanément,
- les sources ne sont pas toujours médicales (manque de formation ou de volonté),
- la population étudiée (notamment en ce qui concerne les toxicomanes) est souvent instable.

Ces étapes permettent donc, au mieux, de dégager des tendances :

- évaluer le nombre d'utilisateurs,
- quels sont les médicaments utilisés, selon quel mode ?
- quelles sont les populations à risques ?
- l'importance de la responsabilité des médicaments dans les décès par surdose,
- comment se procure-t-on ces produits ? (Les ordonnances falsifiées étant un indicateur précoce des nouvelles toxicomanies médicamenteuses).

Nous avons réalisé une enquête au centre "Hauquelin" d'accueil pour toxicomanes, afin de mieux connaître le rôle du médicament par rapport aux autres toxicomanies. Cette enquête est réalisée sur un échantillon trop faible pour être représentative de la polytoxicomanie

grenobloise dans son ensemble, mais elle permet, comme nous l'avons dit précédemment, d'évoquer des tendances.

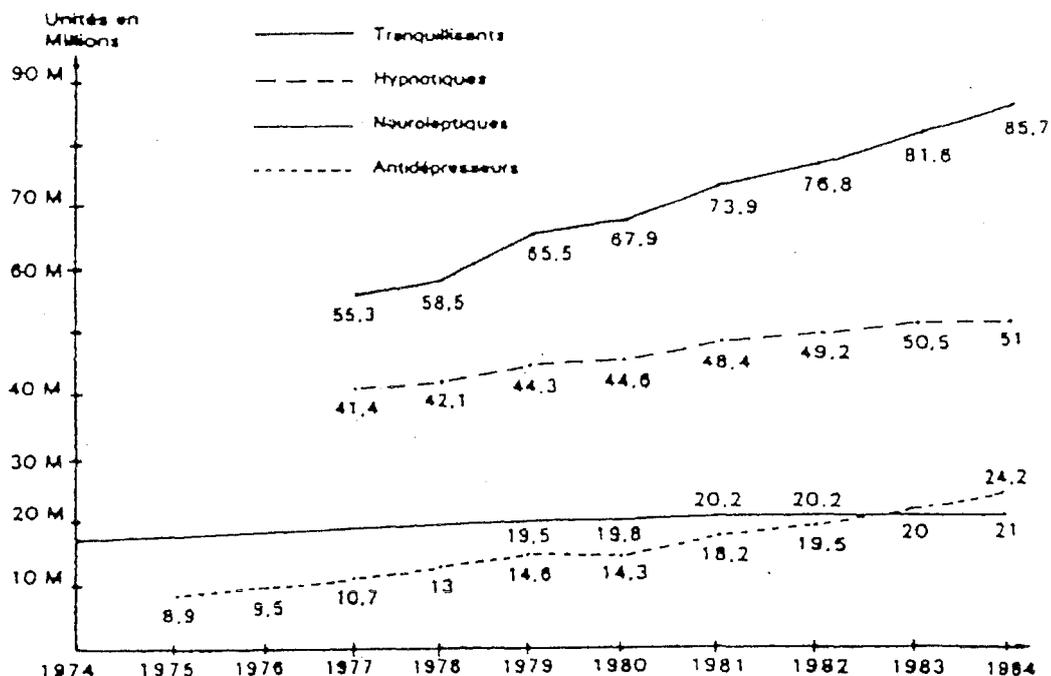
Il est intéressant également de connaître l'évolution de la consommation de médicaments susceptibles d'engendrer une pharmacodépendance dans la population générale puisqu'il n'existe pas d'étude d'ensemble portant sur l'évaluation du nombre des utilisateurs de médicaments à des fins de toxicomanie.

B) CONSOMMATION DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

(21, 25)

L'étude globale de la consommation de psychotropes inclut usage normal, abus et toxicomanie.

Nous pouvons déduire des graphiques suivants que l'augmentation de la consommation des médicaments psychotropes est liée essentiellement à l'augmentation de la consommation des tranquillisants. La consommation des hypnotiques est restée stable mais, au sein de cette classe, les hypnotiques barbituriques ont fortement diminué au profit des hypnotiques benzodiazépiniques.



Evolution de la consommation des médicaments psychotropes en France.

Source : "Les toxicomanies médicamenteuses" Reynaud M., Chassaing J.L, Coudert A.J.

Les tranquillisants et les hypnotiques : (33)

Nous évoquerons plus particulièrement l'évolution très importante de la consommation des benzodiazépines dans le chapitre les concernant.

La France est le premier consommateur mondial d'anxiolytiques. En 1986, une benzodiazépine est prescrite au cours d'une année à 15 % de la population. De plus, cette consommation de psychotropes croît en France régulièrement et de façon quasiment exponentielle (50 % en 10 ans). Le Temesta® est le médicament le plus vendu en France.

Le médecin généraliste est dans plus de 80 % des cas le prescripteur. On peut noter le paradoxe chez le consommateur entre la méfiance pour aller consulter un psychiatre et la demande de prescription de psychotropes par un généraliste.

Parmi les consommateurs, on rencontre plus de 60 % de femmes. La consommation augmente avec l'âge et il existe un recoupement frappant entre les zones de surconsommation d'alcool et de médicaments. La consommation française de tranquillisants est identique à celle des Etats-Unis, pour une population cinq fois inférieure. La consommation des benzodiazépines est liée à des phénomènes de marché. L'anxiété, l'angoisse étant des concepts flous, extrêmement extensibles, la prescription de benzodiazépines dépendra en partie, de phénomènes de mode et de la qualité des techniques de vente de l'industrie pharmaceutique. Ce sont les médicaments les plus prescrits dans les "symptômes généraux mal définis", qui représentent une cause de consultation importante.

Les antidépresseurs :

Leur consommation augmente également de façon importante depuis 15 ans. Cette augmentation est liée à un élargissement des indications. Ils étaient auparavant réservés aux dépressions graves dites endogènes ; toute forme de dépression peut maintenant en bénéficier, les limites étant de plus en plus mal définies entre l'angoisse, le malaise existentiel, la structure dépressive et hypocondriaque et les différentes variétés cliniques de dépression. La meilleure connaissance de ces produits et de leurs effets secondaires a permis que la prescription ne soit pas réservée exclusivement au spécialiste.

Les neuroleptiques ont des indications précises, sans ambiguïtés, ce qui explique que leur consommation soit restée stable.

C) CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIERES

1. Etude chez les adolescents (11, 22, 82)

L'enquête de l'INSERM, "*Les lycéens et les drogues licites et illicites*", montre que l'usage des drogues permises (tabac, alcool, médicament) est largement répandu parmi les jeunes : près des 2/3 des lycéens (50 % avant 16 ans, 70 % à 18 ans) font usage d'au moins un de ces produits.

9 % des garçons et 30 % des filles ont consommé des médicaments contre l'insomnie ou la nervosité dans l'année. Cette consommation de psychotropes augmente avec l'âge (entre 15 et 19 ans). L'automédication est proportionnellement plus importante chez les garçons, les prescriptions émanant le plus souvent d'un médecin généraliste.

L'usage d'un produit psychotrope (alcool, tabac, médicaments psychotropes, drogues illicites) favorise l'usage d'un autre produit quel qu'il soit et 5 % des lycéens en prennent plusieurs en quantité importante.

La consommation familiale abusive de toxiques licites est un facteur de risque des toxicomanies aux drogues chez l'adolescent.

L'enquête INSERM U185 auprès de 226 jeunes toxicomanes a mis en relief :

- une consommation d'alcool élevée par rapport à un groupe témoin :

Groupe des toxicomanes	père 32,4 %	mère 8,1 %
Groupe témoin	père 3,4 %	mère 0,3 %

- une consommation de médicaments psychotropes élevée :

Groupe des toxicomanes	père 25 %	mère 38 %
Groupe témoins	père 9 %	mère 27 %

Selon M. CHOQUET, la situation familiale des sujets est souvent perturbée :

- présence des deux parents entre 6 et 16 ans :

Groupe des toxicomanes	53 %
Groupe témoin	88 %

Donc, si l'on voulait définir des facteurs de risques chez les adolescents, il faudrait prendre en compte pour la prescription de psychotropes :

- le milieu familial perturbé,
- la consommation d'alcool, de tabac et de psychotropes importante chez les parents.
- ainsi bien sûr que la personnalité propre de l'adolescent (difficultés psychologiques, absence d'investissement extra-scolaire) qui sont des risques significatifs pour l'abus des psychotropes licites mais également pour les toxicomanies aux drogues illicites.

2. L'utilisation de médicaments par les toxicomanes

a) Enquête INSERM

Une enquête a été réalisée par l'INSERM d'octobre à décembre 1986 dans 94 centres d'accueil pour toxicomanes. Parmi les toxicomanes recensés, 5 % prenaient des médicaments comme drogue principale.

La polytoxicomanie est très fréquente, 60 % des toxicomanes (dans l'enquête de l'unité 185 de l'INSERM) disent utiliser des médicaments et ce pourcentage s'élève à 73,5 % si l'on ajoute les

utilisateurs de médicament pour "se soigner" mais sans prescription médicale.

En 1983, F. CURTET et X. COLL présentent des données statistiques portant sur 401 sujets héroïnomanes : le cannabis a été le premier produit consommé dans 42 % des cas, les produits licites intervenaient dans 40 % des cas avec 25,4 % pour l'alcool et 10 % pour les médicaments. 13,5 % de ces sujets avaient commencé directement avec les opiacés.

Ces données confirment les conclusions des enquêtes sur le comportement des adolescents : l'usage de drogues licites peut favoriser la toxicomanie aux drogues illicites.

b) Les statistiques de l'O.C.R.T.I.S. (106)

L'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants publie un bilan annuel. Ces statistiques portent sur les délits liés à la toxicomanie. (Cf. tableaux page suivante)

On peut ainsi avoir une idée des produits utilisés, des caractéristiques des personnes interpellées, de la cause des décès par overdose. Ceci permet de suivre d'une façon générale l'évolution du phénomène de la toxicomanie.

Evolution de l'usage des toxiques par type de produits :

On observe une augmentation importante des interpellations, mais proportionnellement une diminution de celles pour usage de psychotropes. Leur détention étant autorisée, il est plus difficile de prouver l'usage illicite. C'est souvent dans le cadre d'une polytoxicomanie et d'une interpellation pour usage de produits illicites que ces données sont recueillies. L'usage détourné de la codéine n'est pas pris en compte dans ces statistiques.

Ce qui peut être révélateur de l'ampleur de l'usage détourné des médicaments est l'importance de leur responsabilité dans les décès par overdose (10,59 % des décès en 1988, l'héroïne étant responsable de 83,9 % des décès). Il faut que ces décès aient été portés à la connaissance des services de police. La tranche d'âge des 21 - 25 ans est la plus touchée, mais les décès dans les tranches d'âge supérieure augmentent.

Les femmes sont moins touchées (16,53 % des décès en 1988).

Les vols auprès des médecins et pharmaciens semblent diminuer, de même que les cambriolages. Ceci provient peut être d'une prise de conscience et d'une plus grande prudence (guichet de garde en officine par exemple).

Le mode d'obtention des médicaments le plus généralement avoué par les toxicomanes est la falsification d'ordonnance, d'où la nécessité d'une vigilance accrue pour les pharmaciens et médecins.

**EVOLUTION DE L'USAGE DE TOXIQUES PAR TYPE DE PRODUITS
de 1979 à 1988
d'après les statistiques d'interpellations policières**

ANNEES	TOTAL *	HEROINE	MORPHINE	OPTUM	COCAINE	L.S.D.	CANNABIS	PSYCHO-TROPES	SOLVANTS
1979	9620	2326	307	67	233	229	5342	116	-
		24,18 %	3,19 %	0,70 %	2,42 %	2,38 %	55,53 %	11,60 %	-
1980	10187	3351	289	89	300	307	4954	897	-
		32,89 %	2,84 %	0,87 %	2,94 %	3,01 %	48,63 %	8,81 %	-
1981	13019	4736	308	100	444	375	6130	795	131
		36,38 %	2,37 %	0,77 %	3,41 %	2,88 %	47,09 %	6,11 %	1,01 %
1982	21145	6873	213	134	419	306	12224	767	209
		32,50 %	1,01 %	0,63 %	1,98 %	1,45 %	57,81 %	3,63 %	0,99 %
1983	23615	7310	45	25	311	207	15143	490	84
		30,95 %	0,19 %	0,11 %	1,32 %	0,88 %	64,12 %	2,07 %	0,36 %
1984	25519	9668	21	49	496	178	14479	481	147
		37,89 %	0,08 %	0,19 %	1,94 %	0,70 %	56,74 %	1,88 %	0,58 %
1985	25704	10693	3	30	384	148	13989	384	73
		41,60 %	0,01 %	0,12 %	1,49 %	0,58 %	54,42 %	1,49 %	0,28 %
1986	26167	9107	10	69	508	68	16014	291	100
		34,80 %	0,04 %	0,26 %	1,94 %	0,26 %	61,20 %	1,11 %	0,38 %
1987	26987	9189	5	25	505	86	16862	261	54
		34,05 %	0,02 %	0,09 %	1,87 %	0,32 %	62,48 %	0,97 %	0,20 %
1988	26969	9632	12	15	707	70	16257	226	50
		35,72 %	0,04 %	0,06 %	2,62 %	0,26 %	60,28 %	0,84 %	0,19 %

Source : O.C.R.T.I.S.

* Total des interpellations pour usage de stupéfiants et psychotropes.

EVOLUTION DES DECES PAR ABUS DE DROGUES DE 1969 A 1988

	1969		1970		1971		1972		1973		1974		1975		1976		1977		1978			
TOTAL DES DECES	1		5		11		6		13		29		37		59		72		109			
	1979		1980		1981		1982		1983		1984		1985		1986		1987		1988			
TOTAL DES DECES	116		172		141		164		190		237		172		185		228		236			
CAUSES DES DECES:																						
- MORPHINE	-	-	3	1,74 %	2	1,41 %	2	1,22 %	3	1,57 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- HEROINE	50	43,10 %	94	54,65 %	78	55,31 %	98	59,75 %	129	67,89 %	166	70,04 %	129	75 %	148	80 %	193	84,65 %	198	83,90 %		
- MEDICAMENTS	46	39,65 %	52	30,23 %	37	26,24 %	37	22,56 %	39	20,52 %	35	14,76 %	26	15,12 %	20	10,81 %	21	9,21 %	25	10,59 %		
- SOLVANTS	8	6,90 %	6	3,48 %	11	7,80 %	12	7,31 %	3	1,57 %	11	4,64 %	3	1,74 %	10	5,41 %	6	2,63 %	9	3,81 %		
- COCAINE	3	2,59 %	3	1,74 %	4	2,83 %	4	2,44 %	3	1,57 %	6	2,53 %	4	2,33 %	3	1,62 %	2	0,88 %	1	0,42 %		
- AUTRES CAUSES	1	0,86 %	4	2,32 %	1	0,70 %	2	1,22 %	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,44 %	-	-		
- INDETERMINEES	8	6,90 %	10	5,81 %	8	5,67 %	9	5,48 %	13	6,84 %	19	8,01 %	10	5,81 %	4	2,16 %	5	2,19 %	3	1,27 %		
TRANCHES D'AGES:																						
- MOINS DE 16 ANS	-	-	-	-	3	2,12 %	4	2,44 %	-	-	5	2,10 %	2	1,16 %	1	0,54 %	1	0,44 %	2	0,85 %		
- DE 16 à 20 ANS	29	25 %	43	25 %	41	29,07 %	35	21,34 %	31	16,31 %	46	19,40 %	28	26,28 %	33	17,84 %	31	13,60 %	21	8,90 %		
- DE 21 à 25 ANS	51	43,97 %	75	43,60 %	59	41,84 %	77	46,95 %	92	48,42 %	81	34,17 %	79	45,93 %	76	41,08 %	95	41,67 %	91	38,56 %		
- DE 26 à 30 ANS	30	25,86 %	38	22,09 %	27	19,14 %	33	20,12 %	42	22,10 %	70	29,53 %	42	24,42 %	47	25,41 %	61	26,75 %	72	30,51 %		
- DE 31 à 35 ANS	4	3,45 %	11	6,39 %	8	5,67 %	10	6,09 %	18	9,47 %	27	11,39 %	14	8,14 %	20	10,81 %	27	11,84 %	37	15,68 %		
- DE 36 à 40 ANS	2	1,72 %	5	2,90 %	1	0,70 %	4	2,44 %	7	3,68 %	6	2,53 %	6	3,49 %	7	3,78 %	9	3,95 %	9	3,81 %		
- PLUS DE 40 ANS	-	-	-	-	2	1,41 %	1	0,61 %	-	-	2	0,84 %	1	0,58 %	1	0,54 %	4	1,75 %	4	1,70 %		
SEXE																						
- HOMMES	95	81,90 %	137	79,65 %	119	84,39 %	131	79,87 %	165	85,84 %	186	78,48 %	141	81,98 %	143	77,33 %	185	81,14 %	197	83,48 %		
- FEMMES	21	18,10 %	35	20,34 %	22	15,60 %	33	20,12 %	25	13,15 %	51	21,51 %	31	18,02 %	42	22,70 %	43	18,86 %	39	16,53 %		

- 56 -

Source : O.C.R.T.I.S.

**EVOLUTION DE LA REPARTITION DES USAGERS DE PRODUITS TOXIQUES
PAR TRANCHES D'AGES**
de 1979 à 1988 d'après les statistiques d'interpellations policières

TRANCHES D'AGE	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
- de 16 ans	67	185	232	379	236	274	213	224	209	170
	0,69 %	1,81 %	1,78 %	1,79 %	1,00 %	1,07 %	0,83	0,86 %	0,77 %	0,63 %
de 16 à 20 ans	4119	4188	5336	8648	9734	9790	9501	9446	9018	8083
	42,81 %	41,11 %	40,99 %	40,90 %	41,22 %	38,36 %	36,96 %	36,10 %	33,42 %	29,97
de 21 à 25 ans	3851	3963	5015	7950	9172	10011	10418	10583	11132	11257
	40,03 %	38,90 %	38,52 %	37,60 %	38,84 %	39,23 %	40,53 %	40,44 %	41,25 %	41,74
de 26 à 30 ans	1509	1307	1694	2911	3268	3886	3978	4085	4544	5071
		12,83 %	13,01 %	13,77 %	13,84 %	15,23 %	15,48 %	15,61 %	16,84 %	18,80 %
de 31 à 35 ans	15,68 %	335	507	870	892	1114	1142	1240	1447	1676
		3,28 %	3,89 %	4,11 %	3,78 %	4,37 %	4,44 %	4,74 %	5,36 %	6,21 %
de 36 à 40 ans	15,68 %	113	126	217	201	280	303	394	418	492
		1,10 %	0,97 %	1,03 %	0,85 %	1,10 %	1,18 %	1,51 %	1,55 %	1,82 %
+ de 40 ans	74	96	109	170	112	164	149	195	219	220
	0,77 %	0,94 %	0,84 %	0,80 %	0,47 %	0,64 %	0,58 %	0,75 %	0,81 %	0,82 %
TOTAL	9620	10187	13019	21145	23615	25519	25704	26167	26987	26969

VOLS DE PRODUITS ET D'ORDONNANCES VIOLENCES COMMISES CONTRE LES PHARMACIENS ET MEDECINS de 1979 à 1988

DELITS	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
CAMBRIOLAGES DE PHARMACIES	920	822	795	926	740	697	551	436	297	205
	-12,29 %	-10,66 %	-3,28 %	+16,47 %	-20,08 %	-5,81 %	-20,95 %	-20,87 %	-31,88 %	-30,98 %
TENTATIVES DE CAMBRIOLAGES DE PHARMACIES	75	71	113	132	118	52	29	69	39	25
	-11,70 %	-5,34 %	+59,15 %	+16,81 %	-10,60 %	-55,93 %	-44,23 %	+137,93 %	-43,48 %	-35,90 %
VOLS AVEC VIOLENCES CONTRE MEDECINS ET PHARMACIENS	60	32	50	102	53	63	28	77	54	25
	+3,44 %	-46,67 %	+56,28 %	+104,00 %	-48,03 %	+18,86 %	-55,56 %	+175,00 %	-29,48 %	-53,70 %
VOLS TOXOQUES DANS AUTRES ETABLISSEMENTS	89	92	97	148	130	104	228	142	65	88
	+14,10 %	+3,37 %	+5,43 %	+52,57 %	-12,16 %	-20,00 %	+119,23 %	-37,72 %	-54,23 %	+35,38 %
VOLS AU PREJUDICE DES MEDECINS	156	185	218	328	320	383	363	300	273	184
	-19,17 %	+18,58 %	+17,83 %	+50,45 %	-2,43 %	+19,68 %	-5,22 %	-17,36 %	-9,00 %	-32,60 %
TOTAUX	1300	1202	1273	1636	1361	1299	1199	1024	728	527
	-11,14 %	-7,54 %	+5,90 %	+28,51 %	-16,80 %	-4,55 %	-7,70 %	-14,60 %	-28,91 %	-27,61 %

Source : O.C.R.T.I.S.

**L'USAGE DE PRODUITS TOXIQUES EN 1988
DANS LES DIVERSES CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES
d'après les statistiques policières**

CATEGORIES	HEROINE	AUTRES OPIACES	PSYCHO-TROPES	CANNABIS	COCAINE	L.S.D.	SOLVANTS	TOTAL
CADRES SUPERIEURS	14		2	23	2			41
CADRES MOYENS	43	1	5	101	11	2		163
COMMERÇANTS-ARTISANS PROFESSIONS LIBERALES	130	2	2	150	24	1	2	311
PROFESSIONS ARTISTIQUES	39		2	97	16			154
PROFESSIONS AGRICOLES	40	1	2	107	6	1		157
EMPLOYES	1834	4	34	3321	161	9	10	5373
OUVRIERS	1441	1	24	2886	98	9	3	4462
MILITAIRES	34		3	911		1		949
ETUDIANTS LYCEENS	187		14	1941	28	12	10	2192
SANS PROFESSION DEFINIE	5869	18	138	6720	361	35	25	13166
TOTAL	9632	27	226	16257	707	70	50	26969

Source : O.C.R.T.I.S.

**EVOLUTION DE LA REPARTITION DES USAGERS DE PRODUITS TOXIQUES
PAR CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES**

de 1979 à 1988 d'après les statistiques d'interpellations policières

CATEGORIES	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
CADRES SUPERIEURS	44	31	36	37	26	25	29	34	22	41
	0,45 %	0,30 %	0,28 %	0,17 %	0,11 %	0,10 %	0,11 %	0,13 %	0,08 %	0,15 %
CADRES MOYENS	199	151	172	222	125	107	134	175	100	163
	2,06 %	1,48 %	1,32 %	1,05 %	0,53 %	0,42 %	0,52 %	0,67 %	0,37 %	0,61 %
COMMERÇANTS ARTISANS PROFESSIONS LIBERALES	113	147	185	261	348	320	393	387	314	311
	1,17 %	1,44 %	1,42 %	1,23 %	1,47 %	1,25 %	1,53 %	1,48 %	1,16 %	1,15 %
PROFESSIONS ARTISTIQUES	258	203	198	213	162	232	231	189	211	154
	2,68 %	1,99 %	1,52 %	1,01 %	0,69 %	0,91 %	0,90 %	0,72 %	0,78 %	0,57 %
PROFESSIONS AGRICOLES	118	96	121	104	98	147	125	180	150	157
	1,22 %	0,94 %	0,93 %	0,49 %	0,41 %	0,58 %	0,49 %	0,69 %	0,56 %	0,58 %
EMPLOYES	1984	2065	2359	3473	4026	4194	4340	4443	5592	5373
	20,62 %	20,27 %	18,12 %	16,42 %	17,05 %	16,43 %	16,88 %	16,98 %	20,72 %	19,92 %
OUVRIERS	1195	1640	1811	2525	3024	2853	2640	3186	3797	4462
	12,42 %	16,09 %	13,91 %	11,94 %	12,81 %	11,18 %	10,27 %	12,18 %	14,07 %	16,54 %
MILITAIRES	435	376	634	971	1303	1421	1419	1487	1147	949
	4,52 %	3,69 %	4,87 %	4,59 %	5,52 %	5,57 %	5,52 %	5,68 %	4,25 %	3,52 %
ETUDIANTS ET LYCEENS	1223	1142	1241	1742	1966	1946	1842	2178	2265	2192
	12,71 %	11,21 %	9,53 %	8,24 %	8,33 %	7,63 %	7,17 %	8,32 %	8,39 %	8,13 %
SANS PROFESSION	4051	4336	6262	11597	12537	14274	14551	13908	13389	13166
	42,11 %	42,56 %	48,10 %	54,84 %	53,09 %	55,93 %	56,61 %	53,15 %	49,61 %	48,82 %
TOTAUX	9620	10187	13019	21145	23615	25519	25704	26167	26987	26969

Source : O.C.R.T.I.S

c) *Les médicaments les plus fréquemment utilisés par les toxicomanes : enquêtes réalisées auprès des médecins et pharmaciens (71, 94)*

Il est difficile d'établir une liste exhaustive des médicaments les plus fréquemment détournés.

Dans le canton de Vaud en Suisse, un questionnaire a été adressé aux médecins et pharmaciens les interrogeant sur l'abus de médicaments chez les jeunes.

Les médicaments incriminés sont :

- les analgésiques,
- les tranquillisants,
- les hypnotiques,
- les amphétamines,
- les antitussifs (codéine),
- les anorexigènes.

Différentes enquêtes ont été réalisées sur le plan national.

Enquête réalisée à Bordeaux en 1983 :

Question :

- "Citez les médicaments ou produits pharmaceutiques pouvant donner lieu à une pharmacodépendance".

Pour les médecins (248 sur 298)		Pour les pharmaciens (122 sur 148)	
Produit	Nbre de citations	Produit	Nbre de citations
Palfium	103	Néocodion	27
Dolosal	55	Èther	26
Temesta	31	Elixir parégorique	22
Morphine	25	Témesta	20
Valium	25	Palfium	19
Seresta	24	Optalidon	15
Optalidon	21	Tranxène	13
Mandrax	21	Supposédol	11
Tranxène	16	Codéine	8
Thymergix	14	Valium	8
		Mogadon	8

Enquête de la commission des stupéfiants :

La commission des stupéfiants a réalisé en 1983 un bilan des médicaments déviés de leur usage à des fins toxicomaniaques. Les résultats par catégorie sont les suivants :

Médecins des prisons : (52 réponses sur 58)

Question : - "Citez 10 médicaments qui vous sont le plus demandés par des sujets que vous supposez toxicomaniaques".

Centres spécialisés dans la prise en charge des toxicomanes : (68 réponses sur 82)

Question : - "Citez les 10 médicaments qui, selon vous, sont les plus utilisés par les toxicomanes à des fins toxicomaniaques".

Pharmaciens : (1736 réponses soit 90 % de l'échantillon)

Question : - "Indiquez les 10 médicaments ou produits les plus délivrés de votre officine présentant des risques toxicomaniaques".

Médecins des prisons		Centres spécialisés		Pharmaciens	
Produit	Nbre de citations	Produit	Nbre de citations	Produit	Nbre de citations
Tranxène	37	Palfium	53	Néocodion	1140
Valium	27	Tranxène	48	Elixir parégorique	854
Rohypnol	18	Néocodion	46	Témesta	780
Palfium	14	Valium	38	Dinacode	720
Viscéralgine	14	Rohypnol	26	Tranxène	639
Binocet	13	Dolosal	23	Séresta	532
Artane	12	Elixir parégorique	21	Codéthyline	527
Théralène	11	Dinintel	20	Ether	496
Séresta	11	Binocet	20	Optalidon	420
Mandrax	9	Nembutal	20	Valium	359
Témesta	9				

Une enquête a également été réalisée au Centre d'accueil pour toxicomanes de Clermont-Ferrand. (19)

85 % de la population étudiée prenait des médicaments :

- Néocodion : 37 %
- Tranxène : 29 %
- Valium : 25,5 %
- Palfium : 17,6 %
- Rohypnol : 17,6%
- Séresta : 15,7 %
- Témesta : 13,7 %
- Halcion : 11,7 %
- Artane : 7,8 %
- Dinacode, Morphine, Urbanyl : 5,8 %
- Lysanxia, Captagon, Fringanor, Mercalm, Equanil : 3,9 %

Les produits en vente libre, tels les dérivés de l'opium comme la codéine Néocodion®, sont fréquemment cités par les toxicomanes et les pharmaciens. Les médecins semblent plus fréquemment sollicités du fait de la nécessité d'une prescription, pour l'obtention de dérivés opiacés naturels ou de synthèse, tels que le Palfium®, la morphine® ou le Dolosal®.

L'ampleur des citations de ces utilisations détournées pose le problème de l'information et de la responsabilité des médecins prescripteurs et des pharmaciens qui délivrent.

Les barbituriques sont fréquemment cités, ils n'appartenaient pas encore, à la date des enquêtes, à la liste des stupéfiants.

Les benzodiazépines les plus souvent détournées de leur usage sont le Rohypnol®, le Tranxène®, le Valium®. Les trois premiers produits cités sont les plus fortement dosés dans certaines présentations. Les molécules les plus prescrites dans la population générale (Témesta®, Séresta®) ne sont pas les plus utilisées par les toxicomanes.

Comme nous l'avons déjà évoqué, la position du corps médical vis-à-vis de ces produits est ambivalente.

d) Enquête réalisée au Centre HAUQUELIN

Nous avons réalisé une enquête sur la consommation des médicaments au Centre d'accueil pour toxicomanes de GRENOBLE de février à avril 1992.

L'objectif de cette enquête est de tenter de recueillir des informations sur les médicaments utilisés, les modalités de cette utilisation et la façon dont les toxicomanes se procurent ces médicaments.

Un questionnaire a été établi, il est reproduit en annexe. Il est divisé en cinq parties :

La première partie concerne les produits consommés, avec la liste des médicaments utilisés, la liste des drogues illicites utilisées, le premier produit utilisé, la consommation d'alcool ou non, celle de tabac.

Dans **la deuxième partie**, nous demandions les modalités de consommation des médicaments, l'âge de la première utilisation des psychotropes, les principaux médicaments utilisés.

Nous avons voulu savoir dans **la troisième partie** si les médicaments étaient utilisés en alternance ou en association avec d'autres produits, quelles étaient les doses administrées et la voie d'administration utilisée.

Nous cernons dans **la quatrième partie**, la provenance des médicaments, de l'argent, et l'éventuelle consommation de médicaments par l'entourage.

Les conséquences de cette consommation de médicaments sont abordées dans **la cinquième partie**.

Les fiches réponses ont été remplies par le Docteur CORNIER, médecin du Centre HAUQUELIN. Les sujets ont été pris au hasard parmi les toxicomanes fréquentant le centre. L'échantillon est représentatif de cette micropopulation mais non de la population générale des toxicomanes de la région.

Nous n'avons pas pu faire de comparaisons avec une population témoin de départ. Les personnes venant au Centre d'accueil ont un profil particulier : il s'agit de sujets désireux de cesser leur relation avec la drogue ou de personnes utilisant des drogues illicites (héroïne, cocaïne) voulant pour des raisons pratiques (financières, utilisation) se

stabiliser par des produits licites pour une meilleure insertion sociale. L'aide apportée dans le Centre est double : psychiatrique et médicale.

Les questions ont été insérées dans l'entretien entre le psychiatre et les toxicomanes. Aucune note n'a été prise lors de cet entretien semi-directif pour ne pas "inquiéter" le toxicomane. Celui-ci n'a pas été surpris par ces questions, celles-ci étant couramment posées lors d'entretiens avec le psychiatre. Les fiches ont été remplies après l'entretien.

Certaines questions ont suscité un refus catégorique de réponse comme la provenance de l'argent ou la présence d'un autre interlocuteur (comme d'un autre prescripteur) ; certaines réponses ont été évasives. Le Docteur CORNIER, ayant une connaissance approfondie des dossiers, a complété certaines données.

Les réponses ont été analysées et chiffrées. Une quarantaine de dossiers ont été exploités.

LISTE DES MEDICAMENTS CITES

Nom des médicaments	Nombre de citations	% des toxicomanes l'ayant consommé
NETUX	2	6,2
EUBISPASME CODEINE	1	3,2
NEOCODION	4	12,9
TEMGESIC	6	19,3
ANTALVIC DIANTALVIC	4	12,9
EFFERLAGAN CODEINE	5	16,1
LAMALINE	4	12,9
TRANXENE	2	6,4
ROHYPNOL	23	74,1
TEMESTA	1	3,2
VALIUM	6	19,3
LEXOMIL	1	3,2
LYSANXIA	1	3,2
HAVLANE	4	12,9
NORDAZ	1	3,2
NORMISON	1	3,2
GARDENAL	1	3,2
ARTANE	2	6,4
AKINETON RETARD	1	3,2
SURVECTOR	1	3,2
DOGMATIL	1	3,2
MERCALM	2	6,4
TRANSMER	2	6,4
AZT	1	3,2
TRIFLUCAN	1	3,2

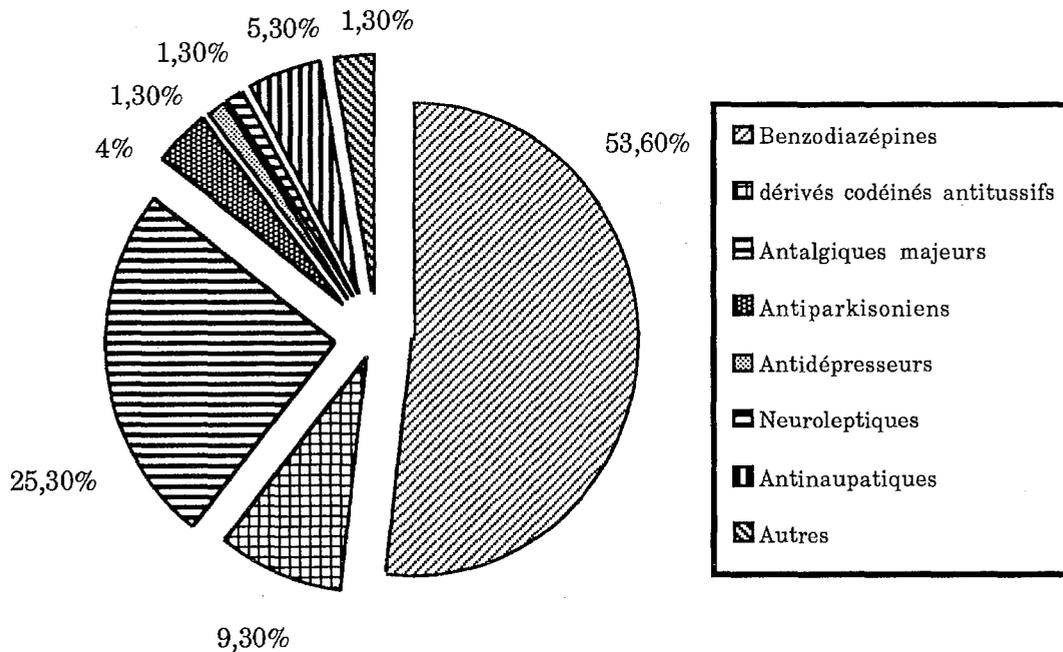
Une seule personne ne prend aucun médicament.

LES CLASSES PHARMACOLOGIQUES LES PLUS UTILISEES

PAR LES TOXICOMANES

Classe pharmacologique	Nombre de citations	% des toxicomanes l'ayant cité
Benzodiazépines	40	53,6
Dérivés codéinés antitussifs	7	9,3
Antalgiques Majeurs	19	25,3
Antiparkinsoniens	3	4
Antidépresseurs	1	1,3
Neuroleptiques	1	1,3
Antinaupathiques	4	5,3
Autres	2	1,3

MEDICAMENTS CONSOMMES PAR LES TOXICOMANES



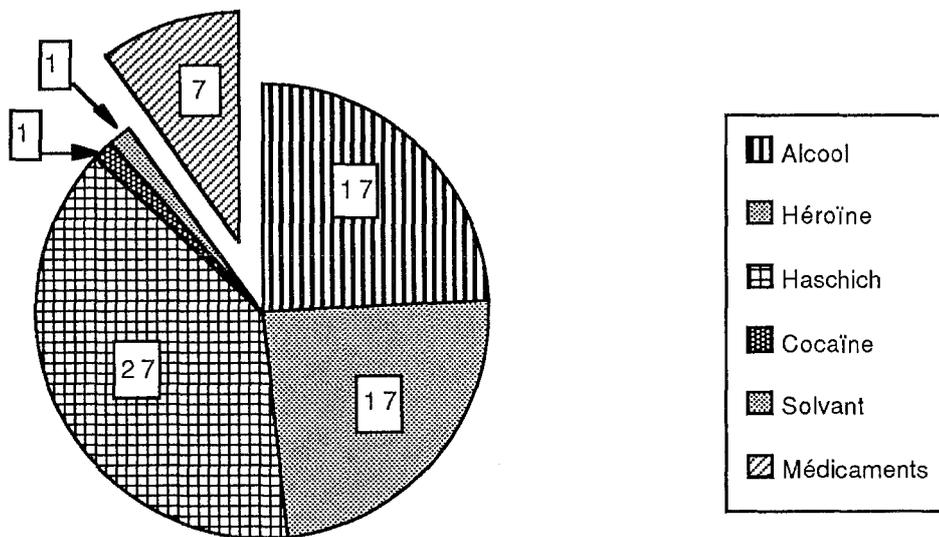
On remarque une consommation prépondérante de benzodiazépines par les toxicomanes. Les antalgiques (comprenant Temgésic®, Efferalgan-codéiné®, Di-Antalvic®, Lamaline®) sont également consommés de façon importante par les toxicomanes.

Le Temgésic® était très prisé par les toxicomanes. Il n'est plus prescrit au Centre HAUQUELIN dans le but de favoriser le sevrage ou une maintenance. Ceci explique qu'il ne soit cité que par 19 % des toxicomanes. Les toxicomanes uniquement demandeurs de Temgésic® se tournent vers les médecins généralistes qui le prescrivent encore.

Le profil de la population du Centre a changé avant le début de notre enquête. Nous évoquerons plus particulièrement ce médicament dans le chapitre des opiacés. Les barbituriques et les amphétamines ne sont pas cités.

LES 33 TOXICOMANES AUX PRODUITS MEDICAMENTEUX

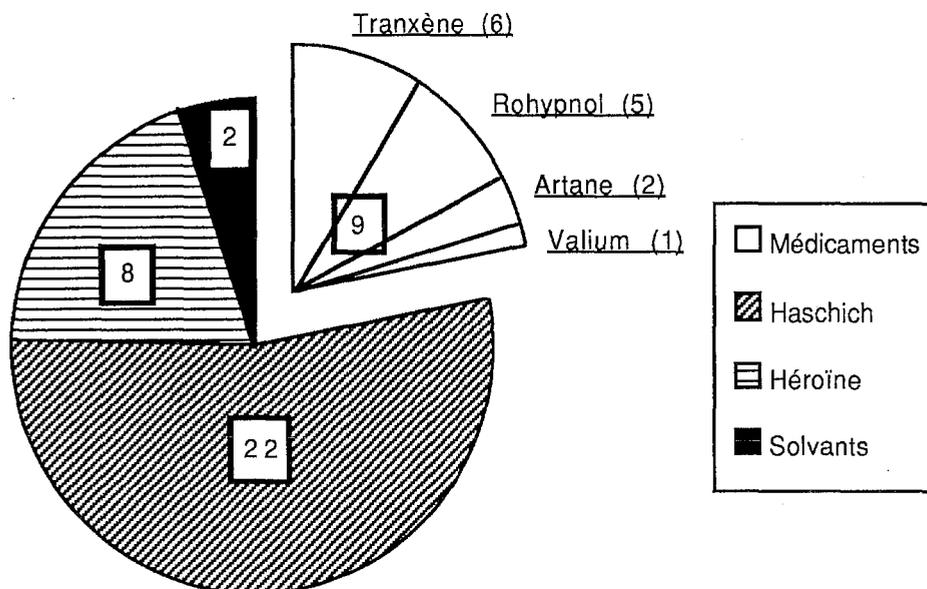
CONSOMMENT AUSSI :



On a 7 utilisateurs exclusifs de médicaments. Le haschich est la drogue illicite la plus consommée.

Notons également que, certaines personnes prennent deux produits comme le haschich et l'héroïne. Il y a 9 personnes concernées par cette association.

LE PREMIER PRODUIT UTILISE ETAIT :



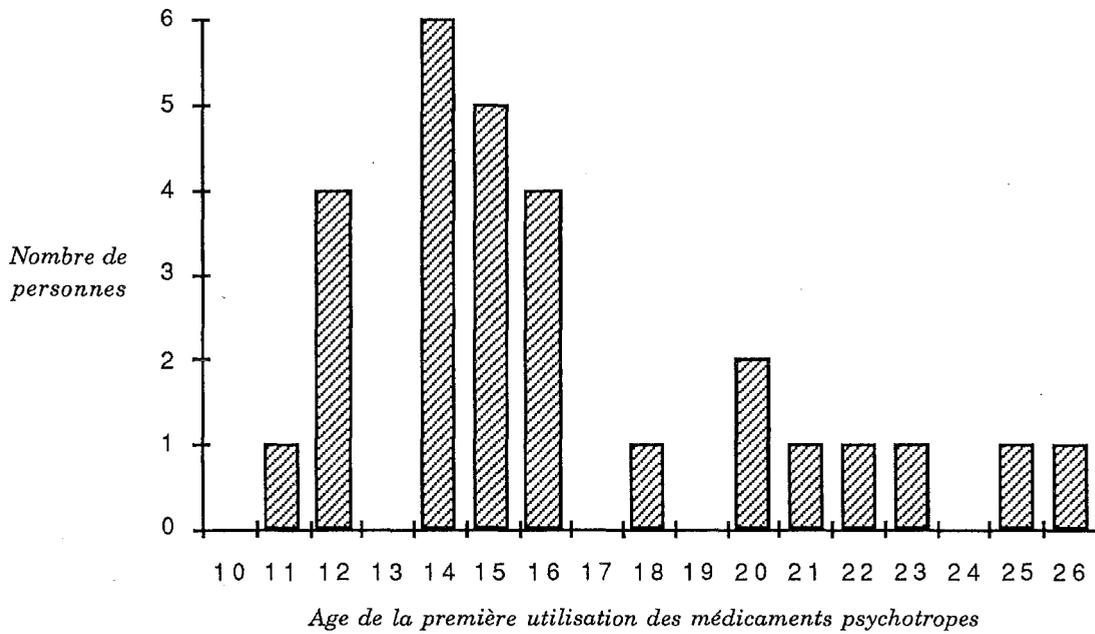
Cinq personnes ont répondu à cette question en citant une association d'héroïne et de haschich. Les médicaments constituent un mode d'entrée non négligeable dans la toxicomanie.

Parmi les médicaments utilisés comme 1er produit, on retrouve :

- Le Tranxène®, le Rohypnol®, l'Artane®, le Valium®.

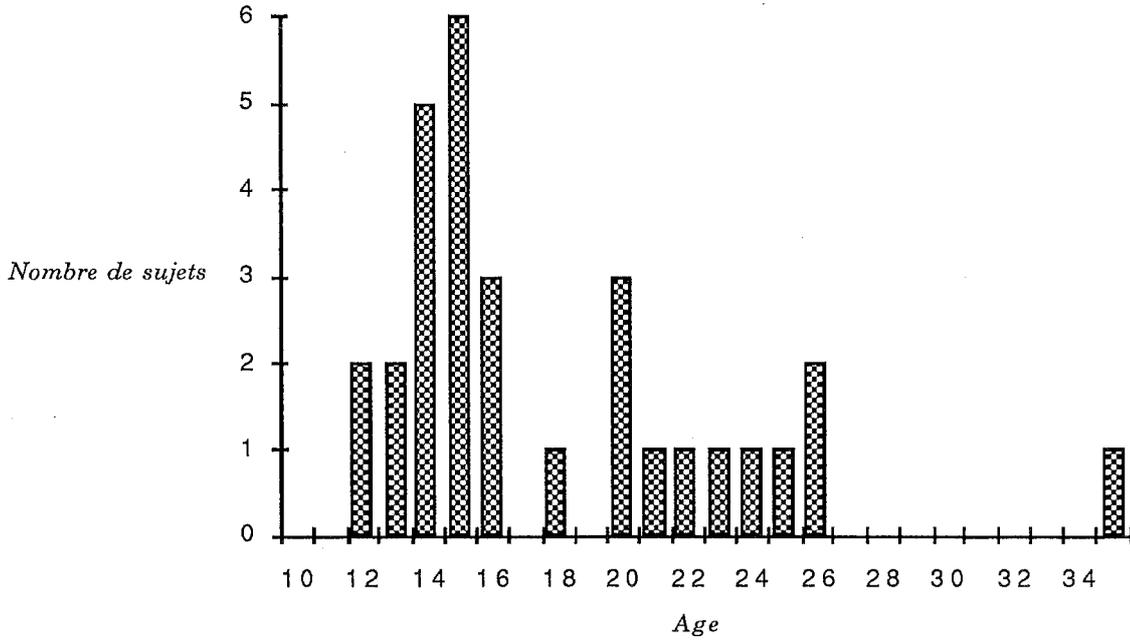
Il est important de noter que des personnes ont cité deux médicaments en première utilisation. Les benzodiazépines sont beaucoup plus utilisées que les dérivés codéinés.

L'âge de la première utilisation des médicaments psychotropes se situe entre 11 et 26 ans, avec un maximum de fréquence entre 12 et 16 ans.

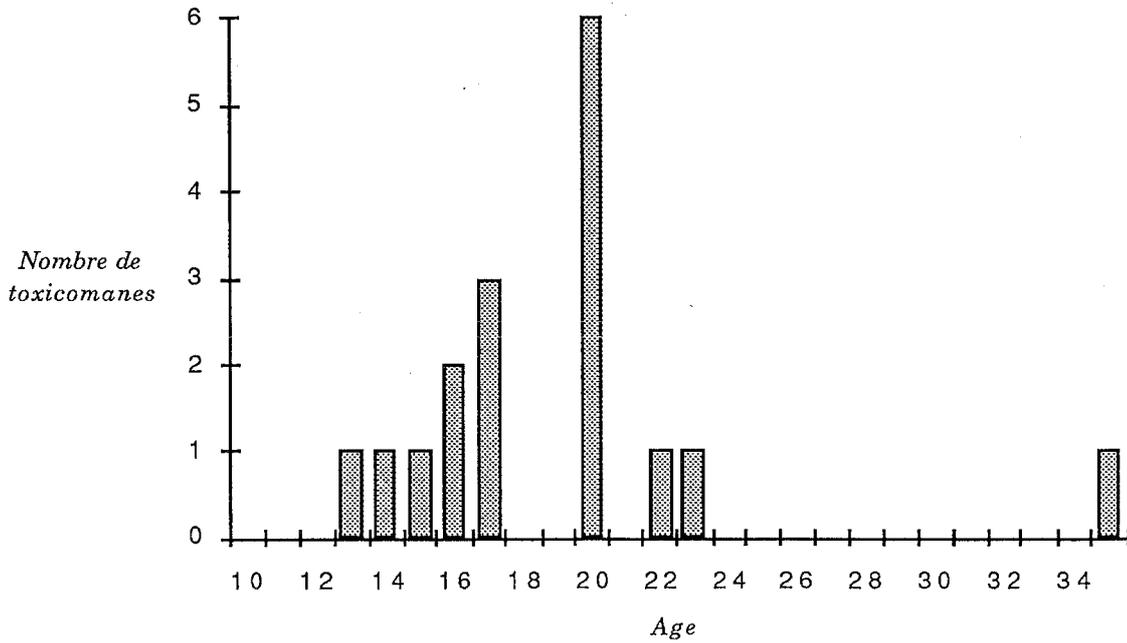


L'âge de début de consommation diminue par rapport aux enquêtes précédentes.

AGE DE DEBUT DE LA CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES

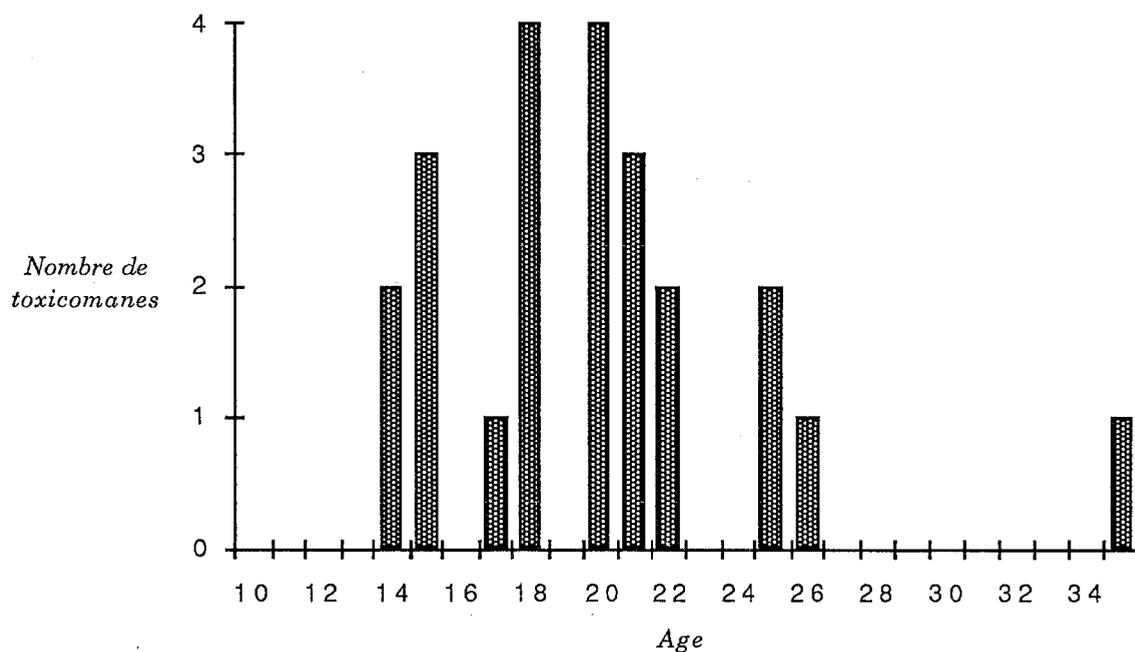


AGE DE DEBUT DE LA CONSOMMATION DES ANTALGIQUES MAJEURS



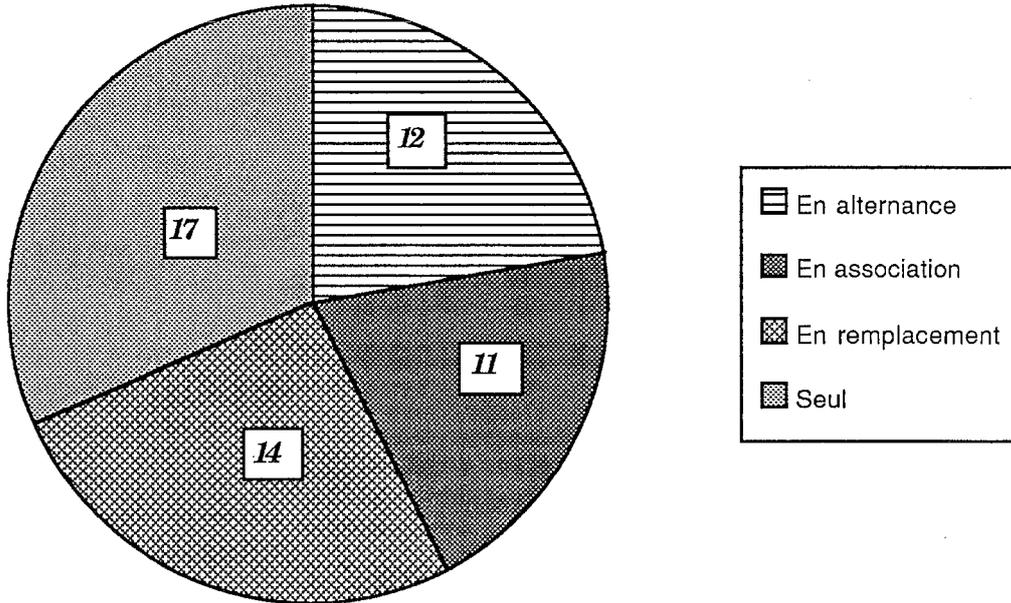
AGE DE LA 1ERE CONSOMMATION

DE DERIVES CODEINES ANTITUSSIFS

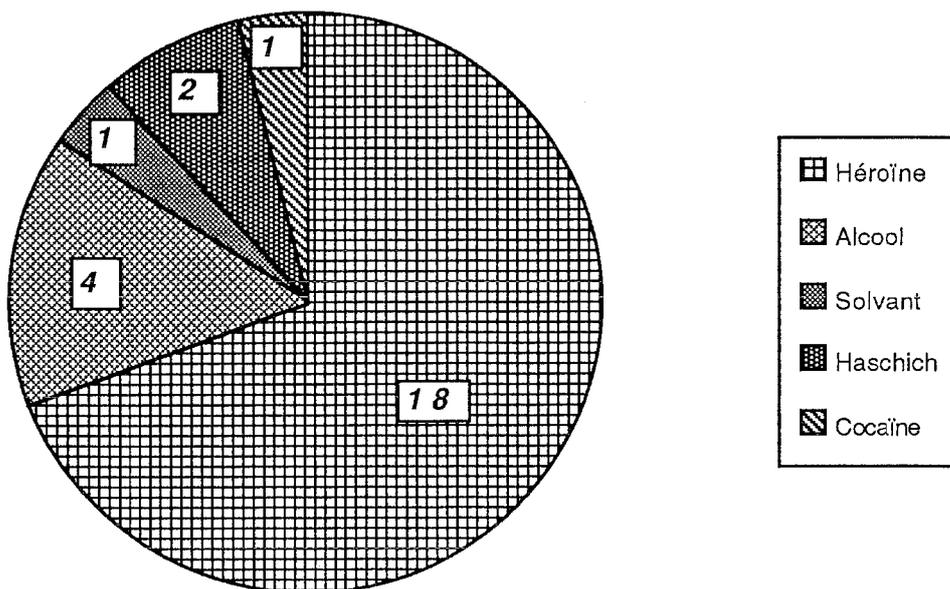


Les benzodiazépines sont utilisées plus précocement que les antalgiques majeurs et les dérivés codéinés.

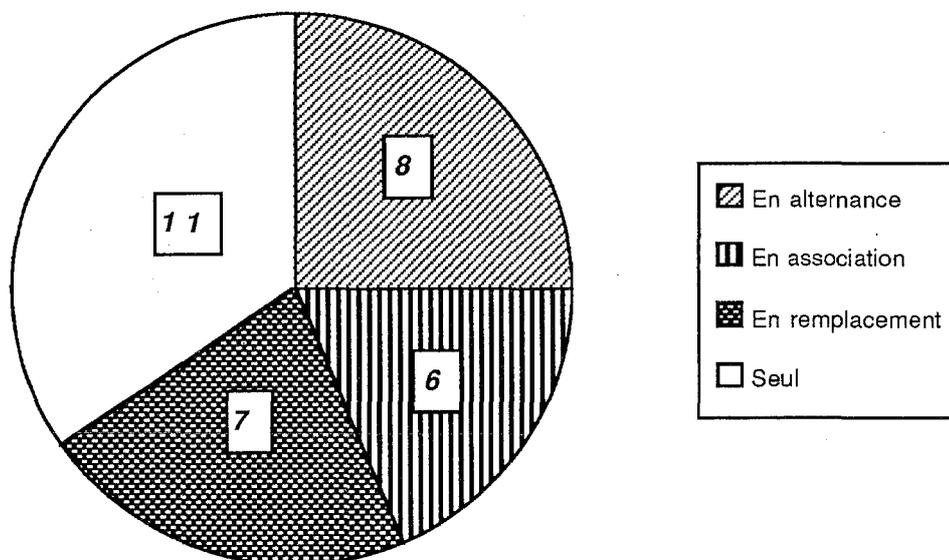
MODALITES D'USAGE DES MEDICAMENTS



L'utilisation en alternance, en association, en remplacement a lieu avec :



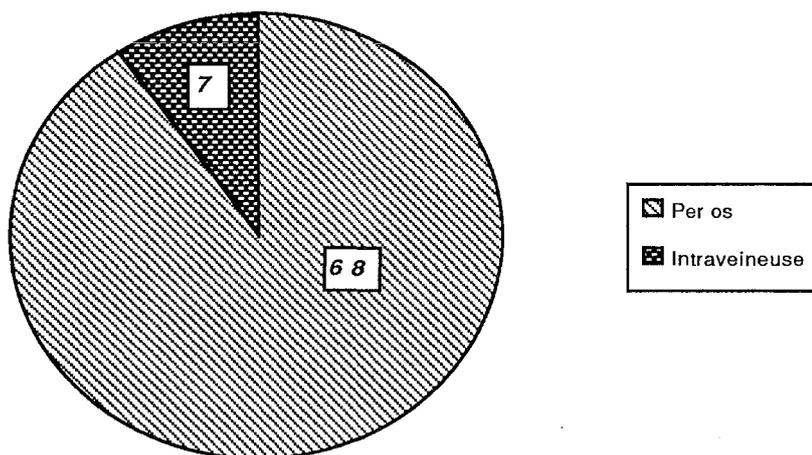
MODALITES D'USAGE DES BENZODIAZEPINES



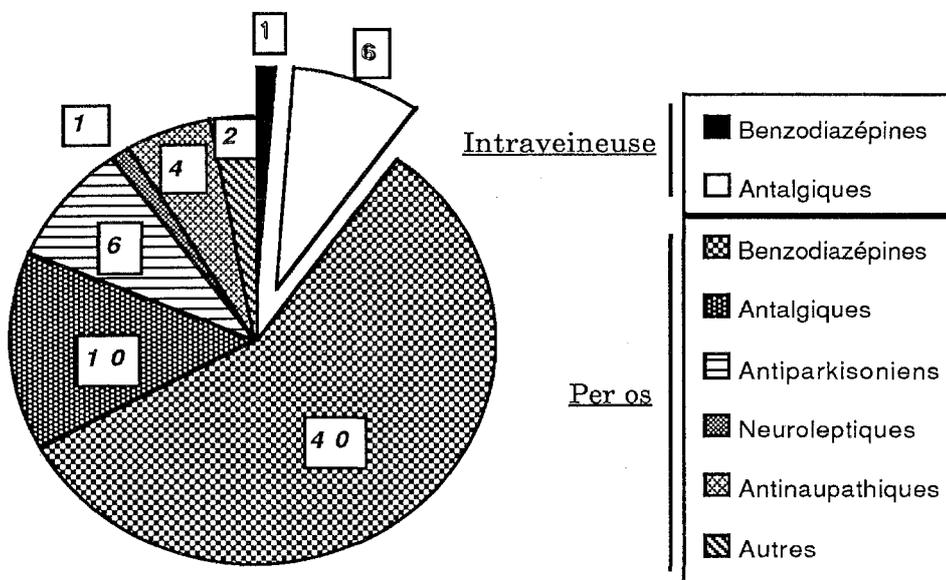
Les benzodiazépines sont également utilisées seules (ou avec association de différentes benzodiazépines entre elles)

C'est principalement au cours d'une intoxication à l'héroïne que les médicaments sont utilisés en alternance ou en remplacement.

VOIE D'UTILISATION DES MEDICAMENTS



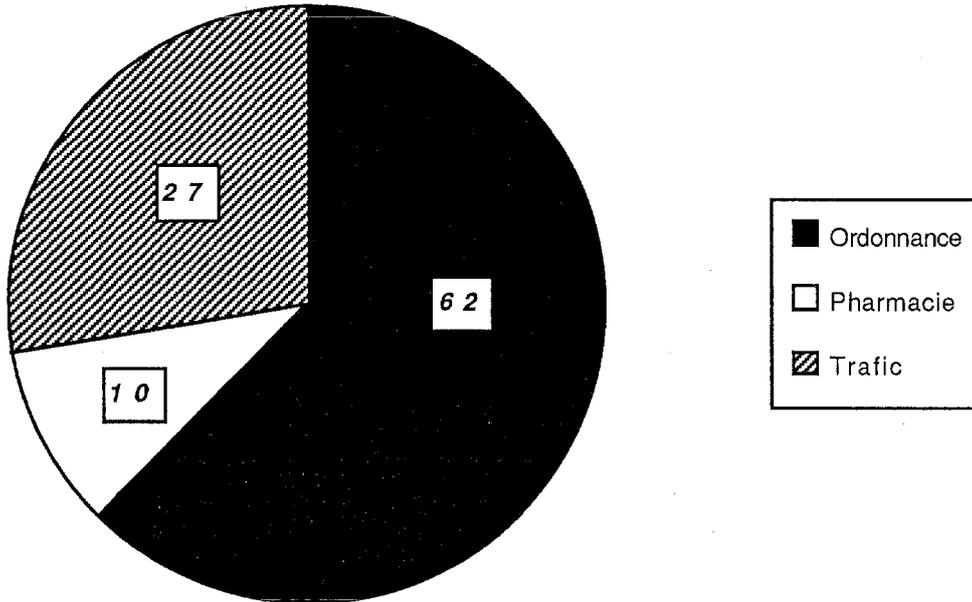
VOIE D'UTILISATION PAR FAMILLE DE MEDICAMENTS



Les benzodiazépines sont consommées pratiquement exclusivement per os. La voie intraveineuse est réservée aux antalgiques (les comprimés sublinguaux de Temgésic® se dissolvaient facilement, ce qui explique l'utilisation par cette voie).

Les doses maximales de médicaments (en tout cas avouées) varient beaucoup en fonction des toxicomanes. Celles-ci peuvent dépasser de 5 à 10 fois les doses habituelles.

PROVENANCE DES MEDICAMENTS

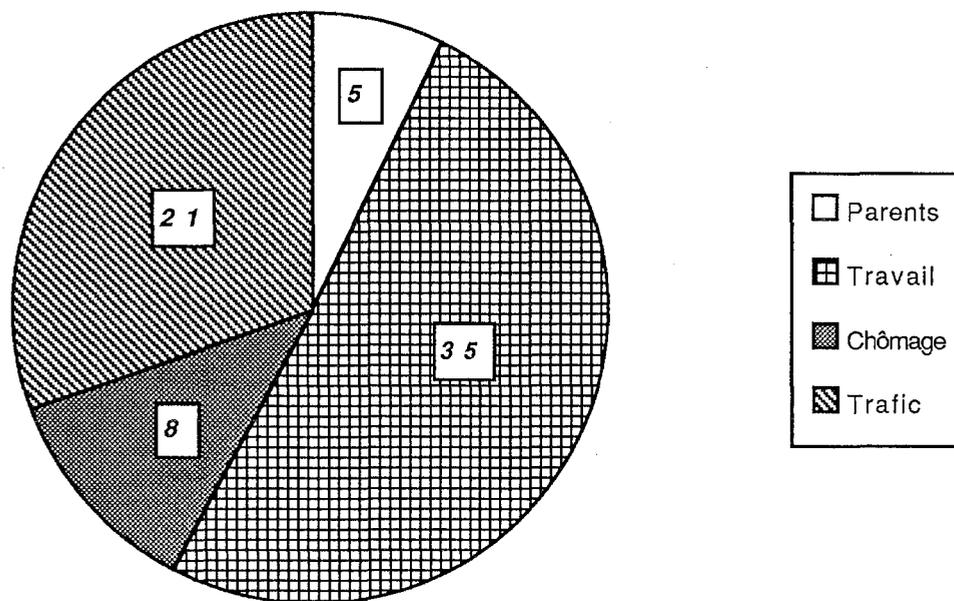


Provenance Médicaments	Ordonnance	Pharmacie	Trafic
Benzodiazépines	38		16
Dérivés codéinés antitussifs	1	5	
Antalgique	18		8
Antiparkinsonien	2		2
Neuroleptique	1		
Antidépresseur	1		
Antinaupatique		5	1
Autres	1		

Les médicaments sont essentiellement obtenus par des voies légales mais le trafic n'est pas négligeable.

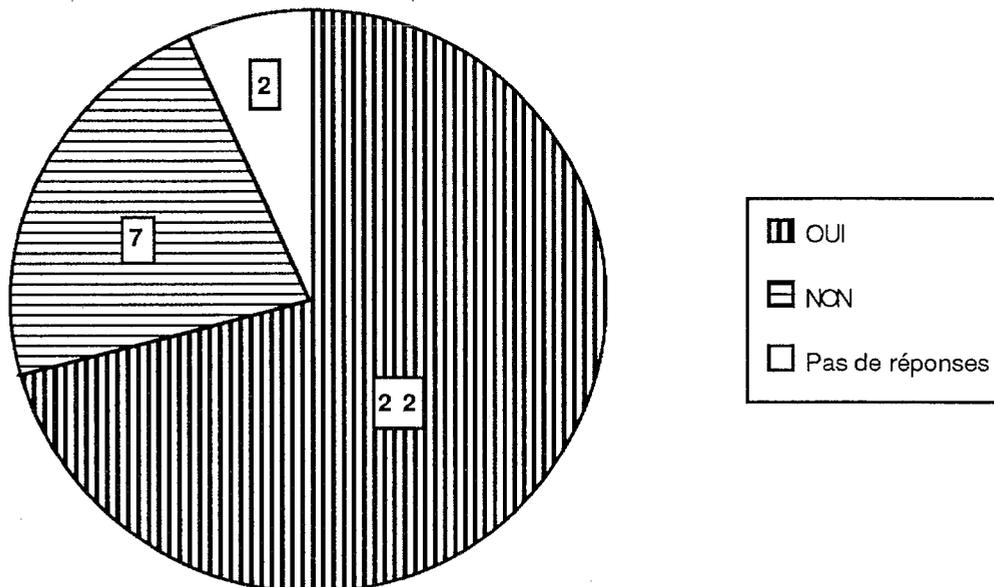
Le Rohypnol serait vendu 10 Frs le comprimé (ou 100 Frs la boîte).

PROVENANCE DE L'ARGENT

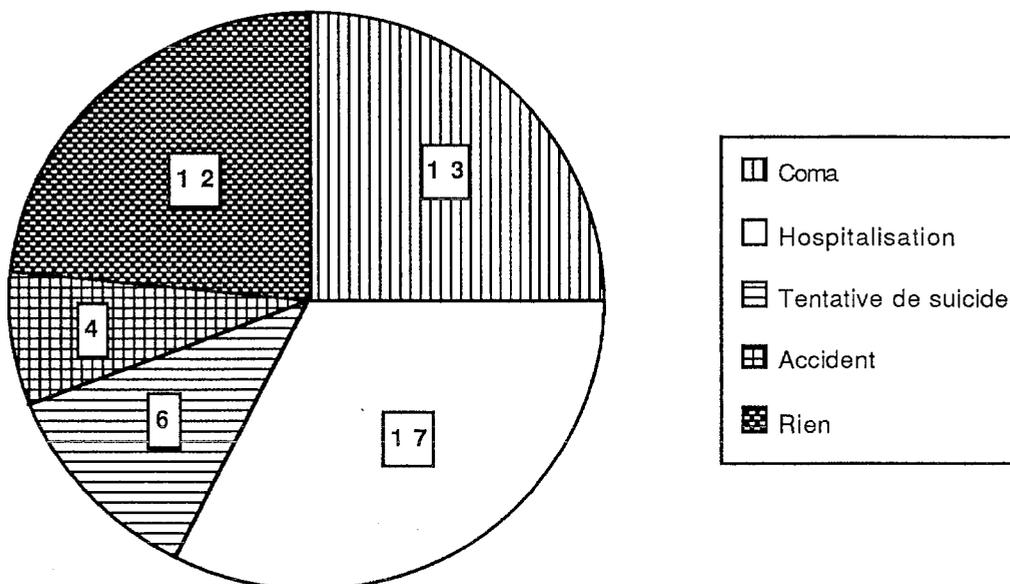


Provenance Médicaments	Parents	Travail	Chômage	Trafic
Benzodiazépines	3	22	4	12
Dérivés codéinés antitussifs	1	2	1	1
Antalgique	1	11	1	6
Antiparkinsonien	0	0	1	2
Neuroleptique	0	0	1	0
Antinaupatique	0	0	0	4

Votre entourage consomme-t-il des médicaments ?



La prise de médicament a entraîné :



L'entourage consomme également des médicaments. Les accidents sont fréquents et ceci peut être mis en relation avec les quantités parfois très importantes que les toxicomanes disent avoir pris, de même que les associations.

- V -

LES FACTEURS
PHARMACOLOGIQUES

L'action d'une drogue ou d'un médicament peut être modifiée si l'on agit sur un certain nombre de facteurs pharmacologiques.

En modifiant la voie et le mode d'administration on peut agir sur l'absorption.

A) LA VOIE D'ADMINISTRATION

(4, 13)

Le mode d'administration constitue l'un des paramètres pharmacologiques les plus déterminants dans l'action d'une drogue. Il peut, en effet, exercer une influence considérable sur la latence, la durée, l'intensité et la nature de la réaction générale du sujet. Une drogue peut être avalée, administrée par voie rectale, inhalée, prise, appliquée sur les muqueuses ; injectée par voie sous-cutanée, par voie intramusculaire, par voie intraveineuse ou par voie intra-artérielle.

D'autres modes d'administration parentérale existent, mais ne sont qu'exceptionnellement utilisés : la voie intra-thécale ou intrarachidienne.

1. Administration par voie buccale

L'administration par voie buccale peut être de deux types :

a) la voie *per-linguale*

Il s'agit, en fait, de toute la muqueuse buccale qui est intéressée dans ce mode d'absorption. On peut citer comme exemple les benzodiazépines qui présentent pour certaines d'entre elles une absorption plus rapide en sub-lingual qu'en intra-musculaire.

D'autres substances, qui sont des drogues plus "classiques", sont connues pour pouvoir être absorbées de cette manière :

- la cocaïne, le tabac (chique), la noix d'arc.

L'absence de couche cornée, l'importante vascularisation des papilles dermiques assurent une absorption rapide par les muqueuses buccale et linguale.

La voie perlinguale se distingue de la voie digestive proprement dite, car les vaisseaux efférents se jettent dans la veine jugulaire externe, ce qui évite un passage hépatique initial.

L'effet obtenu est rapide (de 10 à 30 sec. en moyenne), mais cette voie est peu utilisée par les toxicomanes, qui recherchent une voie d'administration permettant d'obtenir des taux sériques plus importants.

b) La voie orale

Cette voie est plus banale et concerne un très grand nombre de produits : opium et dérivés morphiniques, sirops antitussifs, élixir parégorique, amphétamines, anxiolytiques hypnotiques, antiparkinsonniens,...

Elle est peu usitée par les "grands toxicomanes" qui lui préfèrent la voie intraveineuse. Rappelons qu'elle est également la voie d'administration de l'alcool, très fréquemment utilisé comme potentialisateur et, plus rarement, de l'éther.

Cette voie orale est facile, elle est rarement désagréable ou douloureuse, elle ne nécessite pas d'effraction corporelle. Pour le toxicomane, elle présente également l'avantage de ne requérir aucun matériel particulier (seringue ou garrot) et de ne pas laisser de signe extérieur apparent trahissant la toxicomanie.

De plus, certains produits utilisés per os sont moins onéreux et plus faciles à se procurer (la codéine comme produit de remplacement des morphiniques).

Cette voie ne convient pas cependant, pour les substances au goût désagréable, ou irritantes, ou détruites par les sucs digestifs. Un autre inconvénient réside dans la grande variabilité de la vitesse d'absorption et du degré de médicament ingéré. La vitesse d'absorption est généralement beaucoup plus lente (de quelques minutes à plusieurs heures). L'absorption proprement dite s'effectue au niveau de l'estomac ou de l'intestin (duodénum, jéjunum, iléon) ; les facteurs modifiant le degré et la vitesse d'absorption sont multiples, citons :

- la biodisponibilité galénique (pourcentage de principe actif effectivement libéré de la forme pharmaceutique et disponible pour exercer son effet pharmacologique),

- la liposolubilité du principe actif,
- le pKa dans le cas d'un électrolyte faible,
- la présence d'aliments ou d'autres médicaments dans le tube digestif,
- la motilité digestive,
- la vascularisation de la muqueuse variant avec l'anxiété,
- la peur,
- la quantité de sécrétions digestives, etc...

Certaines "recettes" sont utilisées par les toxicomanes pour augmenter la vitesse et le degré d'absorption :

- confection de solutions liquides aqueuses ou alcooliques à partir des comprimés,
- ingestion d'un liquide chaud en même temps que la prise du produit pour améliorer la dissolution des principes actifs et accélérer la vitesse d'absorption par vasodilatation de la muqueuse, association avec des bases xanthiques (thé, café) pour augmenter les sécrétions digestives,
- absorption d'un léger repas glucidique (miel) pour régulariser la motilité et favoriser l'absorption.

Enfin, cette voie présente un autre inconvénient, qui est le nécessaire passage hépatique des produits absorbés. Ce passage conduit souvent à modifier chimiquement la ou les substances absorbées par mise en jeu de certains systèmes enzymatiques inactivant l'effet pharmacodynamique du médicament.

2. Administration par voie rectale

Les produits administrés par voie rectale se retrouvent concentrés au niveau du rectum. Ils peuvent être administrés sous forme de suppositoires ou de lavements. Cette voie est peu utilisée, mais les toxicomanes y ont parfois recours lorsque les veines sont introuvables ou quand le sujet ne peut pas ou ne sait pas extraire le principe actif.

La forte concentration réalisée au contact de la muqueuse favorise l'absorption, d'où une activité plus forte à dose égale ; la posologie est égale à celle de la voie sous-cutanée. Des substances de saveur ou d'odeur désagréables peuvent être ainsi administrées ; la résorption se fait en grande partie par les veines hémorroïdaires supérieures, qui se jettent dans la veine porte, donc elle n'évite guère la barrière hépatique.

L'absorption se fait essentiellement par diffusion passive. Cette voie permet comme la voie sublinguale d'éviter l'action des enzymes digestives.

3. Administration par voie respiratoire

Par cette voie, les drogues peuvent être fumées, prisées ou inhalées.

a) Absorption de la fumée

L'opium brut ou certains mélanges contenant de l'extrait d'opium, de la poudre d'opium peuvent être fumés. On distingue deux méthodes pour inhaler la fumée et obtenir un passage maximum à travers les alvéoles pulmonaires : la méthode du "DRAGON" et la méthode "ACK ACK".

- la méthode du "DRAGON" consiste à préparer un mélange avec des barbituriques à doses variables ; ce mélange est chauffé, les vapeurs sont recueillies avec des pailles : 25 % du produit est détruit par cette méthode.
- la méthode "ACK ACK" utilise un mélange avec du tabac ; le toxicomane confectionne des cigarettes qu'il fume ensuite ; il se produit une combustion qui dénature 75 % du produit.

Ces techniques semblent donner peu d'accidents aigus graves car le stupéfiant est en grande partie détruit. L'administration par cette voie n'empêche pas la fraction non dénaturée du principe actif que contiennent les fumées colloïdales résultantes de la combustion des cigarettes (nicotine), de l'opium (morphine) et des feuilles de belladone, d'entraîner des effets généraux.

L'intérêt de cette voie existe dans l'obtention d'effets rapides même si une grande partie du principe actif est perdu.

b) la prise nasale

Elle constitue la voie classique d'administration de la cocaïne (toujours utilisée comme anesthésique et vaso-constricteur en ORL et comme analgésique en association avec la morphine).

Il s'agit d'une sorte de violente aspiration nasale lors d'une inspiration au travers d'un tube mince. Cette voie permet un très bon passage sérique, très rapide car il s'effectue par l'intermédiaire de la muqueuse nasale richement vascularisée.

On a pu voir des accidents d'overdose par l'utilisation de cette voie d'administration. Un cas d'overdose ayant entraîné un décès a été reconnu chez un toxicomane qui avait dissimulé un petit paquet d'opiacés dans l'une de ses narines ; il semble que la poudre ait été rapidement absorbée dans la muqueuse nasale et dans les poumons.

c) L'inhalation

Cette voie d'administration est utilisée pour les anesthésiques généraux (éther, chloroforme,...) mais aussi pour tous les solvants et aérosols à usage ménager, commercial ou industriel.

A la différence d'une fumée, il s'agit ici d'une substance volatile : gaz, brouillard ou aérosol. Même s'ils ignorent toutes les lois pharmacologiques de la diffusion, les toxicomanes ont découvert le moyen d'augmenter l'absorption des substances volatiles (inhalation au travers d'un chiffon pressé sur le nez et la bouche ou la substance est "respirée" dans un sac en plastique dont l'ouverture est maintenue devant le nez et la bouche).

Le but est d'augmenter la proportion de gaz dans le mélange respiré et au cours de plusieurs respirations, d'augmenter la proportion de substance volatile dans le mélange gazeux alvéolaire.

Un léger chauffage du mélange permet d'augmenter la phase gazeuse du produit ; ce chauffage peut être réalisé au "bain-marie".

4. Administration par voie parentérale

Elle permet d'injecter directement les substances dans les tissus de l'organisme. Les voies d'administration les plus utilisées pour obtenir une action systémique sont : les voies sous-cutanées, intramusculaire et intraveineuse.

Les autres voies d'utilisation moins courantes (intra-dermique, intra-articulaire, intra-rachidienne, intra-pleurale) permettent seulement d'obtenir des effets locaux. La voie intra-artérielle est peu utilisée mais possible (injection directe de morphiniques en intra-carotidien).

Chez les toxicomanes actuels, les classiques voies sous-cutanée et intra-musculaire sont délaissées ou utilisées en seconde intention (absence de veine en bon état). La voie intraveineuse reste la voie "royale" d'administration des substances, elle supprime la phase d'absorption, permet d'éviter un premier passage hépatique et d'administrer des produits irritants, émétiques ou mal tolérés per os.

a) Administration par les séreuses

On peut injecter certains produits entre les deux feuillets que constituent les séreuses enveloppant la plupart des organes. La voie intra-péritonéale est la seule utilisable en pratique. Si les risques d'infections réduisent l'utilisation de cette voie en thérapeutique, ils ne constituent aucunement un obstacle pour les toxicomanes. Elle reste cependant très peu utilisée du fait des conditions pratiques difficiles liées à son utilisation.

b) Administration par voie sous-cutanée

L'injection sous-cutanée peut s'effectuer à travers la peau de l'abdomen ou de la cuisse pincée entre deux doigts. Pour que les traces soient moins visibles les toxicomanes se piquent entre les orteils. L'injection sous-cutanée est facile et peu douloureuse. Il est cependant impossible de s'injecter des volumes importants car ils se répartissent mal dans les tissus.

c) Injection intramusculaire

Le muscle étant très vascularisé, l'absorption est plus rapide qu'à partir du tissu sous-cutané ; elle demande de 10 à 30 mn ; les petites molécules passent directement dans les vaisseaux capillaires, les grosses molécules passent dans les vaisseaux lymphatiques. L'absorption de certains psychotropes peut être retardée (benzodiazépines) par fixation sur les protéines musculaires.

L'injection intramusculaire est en règle générale peu douloureuse car le muscle est peu riche en fibres sensibles. Le principal problème pour le toxicomane est d'éviter les substances susceptibles de former des dépôts ou ayant des propriétés nécrosantes.

L'injection s'effectue au niveau des muscles fessiers quand il s'agit d'une auto-injection ; des volumes importants peuvent être injectés. La

pénétration dans le système vasculaire et la distribution sont plus complètes et plus rapides. Dans certains cas, pour dissimuler les traces de piqûres, les toxicomanes ont recours à un muscle un peu particulier : la langue.

d) Injection par voie intraveineuse directe

La voie intraveineuse reste la voie "royale" d'administration des substances toxiques. Son utilisation est cependant relativement récente compte tenu de l'ancienneté de la toxicomanie ; elle semble être apparue dans les années 20 dans les milieux de la drogue. Cette voie s'utilise surtout pour les opiacés, les amphétamines et, plus rarement, pour les barbituriques, les tranquillisants et les hallucinogènes.

Elle présente comme avantages :

- l'obtention des effets les plus rapides par suppression de la phase d'absorption,
- l'évitement d'un passage hépatique préalable du produit,
- la possibilité d'administrer des produits irritants, émétiques ou mal tolérés per os.

Bien que théoriquement contrôlable - on peut stopper l'injection en cours immédiatement - cette voie est dangereuse car le médicament arrive directement au contact du cœur et des centres nerveux, qui sont déprimés ou stimulés avec une rapidité proportionnelle à la vitesse d'injection et à la quantité administrée.

Ces inconvénients apparaissent dérisoires au toxicomane en comparaison de l'instant de plaisir immédiat ressenti. C'est, en effet, l'obtention d'un "flash" qui justifie l'emploi de cette voie.

Le problème consiste pour le toxicomane à réaliser une solution qui permet l'injection intra-veineuse d'un produit quelconque. On sait, en effet, que la voie intraveineuse permet seulement l'administration de solutions aqueuses idéalement isotoniques du plasma. Les suspensions ou les solutions huileuses risquent de provoquer des embolies.

Il faut donc rendre hydrosoluble toute drogue qui sera ici un médicament, le plus souvent un comprimé, une gélule, un suppositoire ou une ampoule de liquide.

Le toxicomane se transforme en apprenti chimiste et fabrique lui-même des solutions injectables économiques, à partir de médicaments normalement destinés à la voie orale ou rectale.

Dans un premier temps (extraction) il s'agit de récupérer le principe actif recherché : opiacée, antalgique, amphétaminique... La méthode est le plus souvent la suivante : les comprimés sont écrasés puis pilés jusqu'à l'obtention d'une poudre (celle-ci pouvant également provenir de l'ouverture de gélules). La poudre doit être le plus homogène possible. Cette poudre doit ensuite être soluble dans l'eau (un assez grand nombre de comprimés sont spontanément solubles dans l'eau (PALFIUM®, TEMGESIC®)). Le produit mis en solution est filtré ou aspiré directement dans la seringue au travers d'un coton. Les produits peu solubles dans l'eau sont chauffés pour augmenter leur solubilité.

En cas d'adjonction de plusieurs substances médicamenteuses au sein d'un comprimé (cas le plus répandu), il convient d'effectuer une séparation appelée : extraction du produit recherché. On élimine ainsi les principales substances non recherchées, voire toxiques ou dangereuses par voie intraveineuse.

L'extraction s'effectue soit par solubilisation, soit par utilisation d'un solvant, soit par précipitation à l'aide d'un sel ou par une réaction chimique appropriée. Assez souvent une simple technique de solubilisation permet de séparer les produits solubles et insolubles (exemple : "L'ORTENAL®" contient une association d'amphétamine sulfate très soluble dans l'eau et de phénobarbital insoluble dans l'eau. On obtient une solution aqueuse d'amphétamine pure en solubilisant les comprimés et en laissant décanter le phénobarbital qui précipite au fond de la solution)

Quand le principe actif n'est pas soluble dans l'eau ou mêlé à des substances également solubles, l'extraction doit faire appel à des techniques plus complexes : utilisation de solvants organiques ayant une affinité importante pour le produit ou emploi d'une ou plusieurs réactions chimiques successives.

Pour obtenir une solution injectable à partir de suppositoires, il faut les faire fondre dans de l'eau chaude puis filtrer la solution obtenue après refroidissement. (Les suppositoires de SUPPOSEDOL® faisaient souvent l'objet d'une telle utilisation).

Généralement les toxicomanes s'injectent leurs produits quand la température est voisine de celle du corps, ce qui leur permet d'obtenir un effet plus intense. La voie intra-veineuse permet donc l'obtention d'effets quasi immédiats (latence minime d'environ 15 secondes) et

d'intensité maximum. L'injection intraveineuse quel que soit le type de produit, porte le nom de "shoot" ou "fixe".

Les seringues utilisées, qui étaient initialement des compte-gouttes avec poire et aiguille, ont été rapidement remplacées par des seringues ^{à insuline} achetées par l'intermédiaire d'ordonnances vraies ou fausses, dérobées dans les officines ou les pharmacies des hôpitaux, obtenues auprès de réseaux de détournement de matériel médical, voire par l'achat de nécessaires à vaccin prêts à l'emploi. Elles sont actuellement en vente libre (prévention du SIDA par échange des seringues).

Le volume injecté est en général de quelques ml (entre $\frac{1}{2}$ et 1 ml). Les aiguilles utilisées sont des aiguilles de 10/7/10è qui offrent les meilleures caractéristiques dans l'injection intraveineuse rapide ; elles permettent un débit assez rapide sans que leur diamètre les rendent douloureuses.

Le toxicomane doit veiller à ne pas s'injecter une quantité trop importante de toxique car cela risque d'entraîner des troubles respiratoires graves (opiacés), des accidents vasculaires à type d'hypotension, des accidents cardiaques (arythmie, collapsus), des comas.

Le temps de l'injection intraveineuse est un paramètre également important. Ainsi, une injection de 60 secondes permet la dilution du médicament dans le liquide extra cellulaire (30 % du poids du corps) ; par contre, un produit injecté en une seconde se retrouve, compte tenu du débit sanguin égal à 6 litres/mn dans un volume de sang voisin de 100 ml et sa concentration, très élevée au passage au niveau du coeur, des poumons et des artères, peut conduire à des effets catastrophiques.

En pratique, l'injection intra-veineuse doit être lente pour être moins dangereuse mais c'est aussi celle qui procurera un "flash" moins intense (l'injection ne devrait jamais être inférieure à une minute).

Les problèmes de stérilité en rapport avec l'injection intra-veineuse sont également à considérer. En général, les toxicomanes font attention à ces problèmes au début de leur toxicomanie. Par la suite, la stérilité ne revêt plus un caractère important. La règle d'isotonicité de la solution n'est pas non plus respectée mais elle entraîne peu de conséquences si les volumes d'injection sont faibles.

Si la voie veineuse est appréciée et recherchée par les toxicomanes, c'est pour cette extraordinaire sensation qu'elle procure au moment de l'injection qui associe un incomparable plaisir physique à une suspension temporaire de la conscience: le "flash".

C'est un sentiment intense, très bref (quelques dizaines de secondes), de plaisir total, un état de volupté, de caractère explosif. Mais cet "éclair", si fortement ressenti, reste difficile à décrire, à expliciter.

Le toxicomane en parle comme d'une sensation de "chaleur et de tension" qui monte des reins et du creux épigastrique vers les bras et la tête, d'une "transformation subjective et explosive de soi", d'une "explosion à l'intérieur", d'un "bonheur immense",...

Toutefois, il semble que la comparaison la plus proche de l'état exquis engendré par le shoot soit le plaisir sexuel. Mais alors que l'orgasme est habituellement décrit comme une accumulation progressive de plaisir, suivie d'une chute subite de tension et d'intensité, dans le "flash" il existe une accumulation instantanée et massive de plaisir, prolongée par une chute très progressive de l'intensité du plaisir ressenti.

Le plus souvent, c'est donc cette "composante sexuelle", étendue à l'ensemble du corps qui est d'abord recherchée avant l'état de bien-être qui lui succède.

En fait, l'orgasme n'est pas toujours réel, il varie suivant les substances utilisées (seules ou en association) et suivant les sujets. Il semble être surtout l'apanage des opiacés, des amphétamines, de la cocaïne et des "cocktails" associant divers types de produits (poly-toxicomanies). Il peut aussi se produire avec des hallucinogènes. La réaction psychologique et psychosensorielle à des produits hallucinogènes est, en effet, variable suivant le psychisme des individus, le type de drogue, le mode d'administration et les conditions du moment (seul, en groupe,...)

L'état d'euphorie qui suit le "flash" peut durer de 2 à 8 heures suivant le produit.

Le "flash" serait quant à lui le plus intense avec l'héroïne et ses équivalents pharmaceutiques : PALFIUM®, DOLOSAL®. L'opium et la morphine entraînent un érythème et des picotements généralisés. Les amphétamines ont un double impact : facial et épigastrique. La codéine induit une érection et parfois une éjaculation. Les anorexigènes de synthèse génèrent une agréable sensation d'amertume buccale.

Certaines techniques d'injection intraveineuse permettent de potentialiser la sensation de "flash" ressenti : il s'agit essentiellement de la technique de la tirette. Cette technique consiste à aspirer dans un premier temps du sang dans la seringue contenant déjà la solution à injecter. Puis, une fois le mélange sang-drogue effectué, à pousser

rapidement sur le piston. Cette méthode permet aussi parfois de provoquer le double "Flash" (sensation répétée ou d'intensité plus forte).

e) Injection par voie intra-artérielle

Cette voie est très rarement utilisée par les toxicomanes car elle est très risquée. En général, il s'agit d'une injection intra-carotidienne. La méthode en est la suivante : le plus souvent le toxicomane doit bloquer sa tête contre un mur au niveau du front, il s'injecte ensuite, après avoir repéré le poul carotidien, directement la drogue dans l'artère carotide à l'aide d'une aiguille fine. L'effet est fulgurant car le cerveau est atteint très vite (opiacés).

B) MODIFICATION DES FACTEURS PHARMACOLOGIQUES AUTRES QUE LA VOIE D'ADMINISTRATION

(72)

1. L'absorption

L'absorption se définit comme la pénétration de la drogue dans l'organisme à partir de son point d'introduction. Elle est donc liée au mode d'administration. On a l'habitude de distinguer l'absorption dite médiate, dans laquelle le produit est administré "à l'extérieur" de l'organisme (prise per os) de l'absorption dite immédiate.

Dans l'absorption médiate (voie per os) le produit doit franchir un épithélium tel que le tégument ou la muqueuse digestive puisse diffuser dans le liquide extra cellulaire et traverser la paroi capillaire pour enfin atteindre le sang.

Dans l'absorption immédiate, le médicament est introduit par effraction directement dans le liquide extra cellulaire au sein d'un tissu (par injection parentérale). Ici, le facteur limitant n'est pas la traversée d'un épithélium, mais la résistance à la diffusion des tissus situés entre le point d'injection et la paroi capillaire.

En général, le capillaire peut être assimilé à un filtre percé de nombreux pores. Les électrolytes, ainsi que la plupart des médicaments, peuvent le traverser soit au niveau de la membrane des cellules endothéliales, soit directement au niveau des pores.

a) Absorption par voie orale

Un produit administré par voie buccale est absorbé au niveau de la muqueuse buccale, gastrique ou intestinale : c'est au niveau de l'intestin grêle, dont la surface est considérable, de par la présence des valvules conniventes, des villosités et des microvillosités, de par aussi l'irrigation importante et les nombreux mouvements que l'absorption sera la plus intense. Le mode d'absorption s'effectue par diffusion passive, par filtration ou par pinocytose.

En ce qui concerne les autres modes d'administration médiate (voie per linguale, voie rectale, voie nasale) qui font intervenir une muqueuse, l'absorption s'effectue par diffusion passive.

b) Absorption par inhalation

Pour la voie pulmonaire, l'absorption s'effectue également par diffusion passive au niveau de la paroi alvéolaire. Les substances volatiles inhalées sous forme de brouillard, de fumée ou d'aérosols, pénètrent rapidement dans l'organisme au travers de la paroi alvéolaire d'épaisseur très réduite (0,2 à 2 μ), correspondant à l'épithélium alvéolaire et l'endothélium capillaire associés à leur membrane basale. La surface du tissu alvéolaire est considérable (50 à 100 m²), son irrigation est intense (circulation pulmonaire) ; ceci explique le passage immédiat dans le sang.

L'intensité et le sens des échanges sont fonction des pressions partielles du gaz dans l'air et le sang, l'équilibre entre ces deux milieux s'effectue presque immédiatement par suite de l'énorme surface de diffusion.

Les différences observées dans la cinétique d'action du produit après son passage alvéolaire sont essentiellement liées aux conditions de solubilité dans le sang du produit et de distribution dans les tissus.

c) Absorption par voie parentérale

Les facteurs modifiant l'absorption (sauf pour la voie IVD = phase d'absorption supprimée) sont liés essentiellement au type de solution utilisée. Il peut s'agir d'une solution aqueuse, d'une solution huileuse, d'une suspension aqueuse ou d'une suspension huileuse.

La vitesse d'absorption des produits injectés en solution aqueuse dépend essentiellement de la perméabilité des capillaires et des possibilités de diffusion qui sont inversement proportionnelles à la taille moléculaire et la viscosité du milieu.

Ainsi, les petites molécules diffusent très rapidement dans les tissus et leur vitesse d'absorption est limitée par le débit sanguin au point d'injection (intramusculaire ou sous cutané). Les grosses molécules diffusent lentement et subsistent très longtemps au point d'injection.

Quant à la viscosité du tissu en général hétérogène, elle explique partiellement pourquoi la vitesse d'absorption est très rapide par voie intraveineuse, plus lente par voie intra-musculaire et sous-cutanée. La plupart des produits traversent les capillaires par diffusion passive ou par filtration.

Dans les cas des solutions huileuses et des suspensions aqueuses ou des suspensions huileuses, leurs effets sont prolongés et l'intensité de l'absorption qui s'effectue par diffusion est surtout fonction de la

vitesse de libération à partir de la forme galénique (origine des formes retards des médicaments).

2. Importance de la dose

La plupart des drogues peuvent être administrées en quantité suffisamment faible pour qu'aucune réaction appréciable n'existe.

Par contre, la plupart des substances prises en quantité suffisante peuvent avoir des effets toxiques ou causer un empoisonnement. On ne peut donc affirmer qu'une drogue est sûre, bénéfique ou dommageable sans considérer la dose.

En général, l'intensité des effets produits par une dose de drogue est proportionnelle à la dose absorbée ; mais, parfois, en particulier avec les sédatifs, on observe une réaction en deux phases, c'est-à-dire que deux doses différentes peuvent produire des effets tout à fait contraires.

De même, une faible dose d'alcool peut être stimulante et une forte dose sédatrice. Cette notion de dose a pris une importance nouvelle dans les toxicomanies actuelles. En effet, si les toxicomanes "classiques", qui recherchaient des effets stéréotypés, absorbaient toujours à peu près les mêmes quantités, il n'en est rien des toxicomanes actuels constamment en quête de nouveaux effets.

Pour tenter de les obtenir, ils font varier tous les paramètres possibles, en particulier la dose. Sans doute est-ce là le plus dangereux de tous les paramètres pharmacologiques accessibles au toxicomane, car la tolérance aux effets biologiques de la drogue permet bientôt au toxicomane de supporter sans dommage immédiat des doses extraordinairement supérieures à ce qu'un organisme "vierge" pourrait tolérer.

L'autre danger est la survenue d'accidents d'overdose et l'apparition de complications chroniques liées aux effets pharmacologiques non recherchés mais inhérents à la drogue utilisée. En ce qui concerne les amphétamines, responsables d'une tolérance importante, les injections se multiplient ; on peut ainsi voir des cas où les sujets s'injectent 20 à 30 "shoots" d'amphétamines en 24 heures.

3. Le facteur temps

Le temps qui s'écoule entre deux prises joue aussi un rôle, de même que le temps qui s'écoule entre la prise de drogue et les premiers effets, selon le type de produit, la quantité absorbée et la voie d'administration.

Le temps qui s'écoule entre les prises de la drogue et les premiers effets peut varier dans d'importantes proportions. On distingue les effets immédiats ou à court terme : ce sont les effets aigus qui surviennent rapidement après une dose unique et disparaissent au bout de quelques heures, voire de quelques jours. Les effets à longs termes : effets chroniques apparemment à la suite d'un usage prolongé. La voie d'administration préférée des toxicomanes : l'intraveineuse leur permet de réduire pratiquement à néant le temps de latence puisque l'effet est quasi immédiat lors du "flash".

Le principal facteur qui détermine le rythme des administrations de la drogue est bien évidemment la durée de l'activité pharmacologique dont elle est responsable. Le rythme des administrations d'une drogue déterminée peut être également variable. Par exemple, pour les amphétamines il est fréquent de voir des sujets qui parcourent une série de "cycles toxiques" d'environ une semaine, au cours desquels ils s'administrent plusieurs fois par jour des doses croissantes de drogue, ces cycles étant séparés par des périodes de rémission de durée variable.

Pour certains produits, il est très curieux de constater que l'intensité et le caractère même de leur action peuvent considérablement se modifier en un très court laps de temps : Ainsi, dans l'absorption d'alcool, l'effet est initialement désinhibiteur et stimulant puis sédatif une à deux heures plus tard. Parfois, c'est l'inverse, un produit engendre un état de tension ou d'anxiété initial qui laisse la place ensuite à une sensation de détente, de bien-être et d'euphorie, toujours en fonction du temps.

4. Etude de la distribution dans l'organisme des substances médicamenteuses

Après l'absorption, les produits sont distribués par voie sanguine entre les diverses parties de l'organisme. Quelques uns diffusent librement à travers les membranes cellulaires et demeurent dissous de manière à peu près homogène, dans l'eau de l'organisme.

Le cas classique est celui de l'alcool éthylique. Le plus souvent, la répartition est réglée par des facteurs complexes parfois mal connus. Les mécanismes de concentration cellulaire sont fonction des propriétés physico-chimiques des molécules. Ils sont également en relation avec des phénomènes de fixation spécifiques au niveau des lieux d'action, ou avec des variations de perméabilité membranaire.

a) La fixation sur les constituants du sang

La fixation peut se produire sur les éléments figurés du sang. C'est le cas des substances lipophiles. Comme le chloroforme et le chlorure d'éthyle qui, après inhalation, se retrouvent huit fois et trois fois plus concentrés dans les globules rouges que dans le plasma.

Cette liaison leur permet d'être facilement véhiculés (alors qu'ils sont insolubles dans l'eau). Mais c'est surtout l'interaction avec les protéines plasmatiques qui influence la distribution d'un produit dans l'organisme. La fixation est, en effet, en général réversible et seule la fraction libre peut diffuser et exercer une action pharmacologique.

L'albumine fixe ainsi les barbituriques dans une proportion variable selon la concentration du produit dans le milieu. La fraction liée constitue une réserve mobilisable au fur et à mesure de la disparition de la partie libre.

b) La fixation dans les tissus

Le produit est distribué par voie sanguine dans tout l'organisme ; il se retrouve en partie au niveau des lieux d'action qui sont à l'origine des effets pharmacologiques, mais la plus grande fraction est retenue dans les autres tissus. Le foie et les reins, qui participent à la biotransformation et à l'élimination des substances étrangères à l'organisme, concentrent fortement la plupart des produits et leurs métabolites.

D'autre part, la distribution initiale d'un produit varie selon les différences de débit sanguin entre les tissus. Après administration par voie intraveineuse ou par inhalation, les concentrations tissulaires sont souvent importantes dans les organes à débit élevé, puis il se produit à leurs dépens une redistribution plus lente dans les tissus moins irrigués, en fonction d'autres facteurs. Ainsi, le thiopenthal (anesthésique lipophile du groupe des barbituriques), les hypnotiques comme la méthaqualone, ou certains neuroleptiques, présentent une action brève après administration intraveineuse car ils gagnent rapidement le cerveau où ils sont initialement à concentration active pour se redistribuer au bout de quelques minutes dans les lipides de réserve de l'organisme. La disparition de l'effet n'est donc pas liée à une dégradation.

Signalons que les mélanines, présentes dans l'oeil ou la peau, fixent fortement certains produits comme les amphétamines : c'est pourquoi l'action mydriatique sera moins importante chez les sujets aux yeux noirs que chez ceux aux yeux clairs (les molécules fixées n'étant plus disponibles pour les terminaisons sympathiques).

c) La pénétration dans le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien

Il existe un système complexe de barrières qui contrôlent et régulent les apports au niveau du LCR et du liquide extra cellulaire du tissu nerveux. Les barrières empêchent également la pénétration de nombreuses substances, dans la mesure où celles-ci sont insolubles dans les lipides, ou de poids moléculaire élevé (dans le cas de fixation sur des protéines par exemple).

En général, l'absorption s'effectue par diffusion passive et les substances lipophiles pénètrent rapidement dans le système nerveux central par suite du débit sanguin très élevé. Il se produit ensuite une redistribution entre éléments nerveux, sang et tissus périphériques : c'est le cas du thiopenthal et de la méthaqualone. La présence de la barrière hémato-encéphalique explique pourquoi certains médicaments ont des effets périphériques et des effets centraux.

d) Le passage transplacentaire

Il est important de connaître les effets de la toxicomanie sur une grossesse. Le fœtus n'est nullement à l'abri des produits administrés à la mère durant sa gestation, certains étant susceptibles de produire des effets toxiques et tératogènes ; en outre, les médicaments (analgésiques, hypnotiques, anesthésiques) peuvent retentir durant plusieurs heures sur les fonctions vitales du nouveau-né.

Au début du développement embryonnaire, le passage des produits a lieu partiellement au niveau de la membrane amniotique mais, rapidement, les échanges s'effectuent exclusivement au niveau du placenta. Le passage des substances s'effectue par diffusion passive pour les substances liposolubles et les barbituriques (thiopental), par transport actif pour certaines petites molécules de la taille d'un acide aminé, par pinocytose : passage de gouttelettes de plasma maternel contenant en particulier des médicaments. La morphine, la cocaïne et tous les barbituriques passent facilement chez le fœtus. Seules les substances hydrosolubles dont le PM est supérieur à 1000 (dextrans) ne passent pas. La perméabilité du placenta croît progressivement avec l'augmentation de la surface d'échange et surtout après le troisième mois, avec la diminution de son épaisseur.

Parmi les psychotropes, certains sont soupçonnés d'entraîner une action tératogène, ainsi le méprobamate (EQUANIL®) et les amphétamines, en particulier la dexamphétamine (non commercialisée mais utilisée comme toxique). Enfin, le passage des substances liposolubles existe dans le lait maternel (morphine).

e) Elimination des médicaments

Dans leur grande majorité, les produits sont éliminés en l'état ou après biotransformation. Toutefois, certains demeurent dans l'organisme sous forme de dépôts plus ou moins diffus.

La voie principale d'élimination est rénale, mais quelques substances se retrouvent aussi dans les fèces (après excrétion hépatiques et rejet dans la bile).

Il existe d'autres voies d'élimination des toxiques : voie respiratoire, salivaire, sudoripare, lacrymale ou lactée. Cette dernière est notamment empruntée par plusieurs drogues comme les morphiniques.

L'activité ne se termine pas avec l'excrétion, les effets de certaines drogues se prolongent bien après la disparition de leur métabolites dans l'organisme. Plusieurs facteurs physiologiques influencent l'absor-



ption, la distribution, l'action et la destination finale de la drogue et sont donc capables d'en modifier les effets.

Certaines drogues éliminées dans les urines par voie rénale ne subissent aucune modification. Tel est le cas des amphétamines dont la moitié se retrouve intacte dans les urines. Certains usagers ont donc eu l'idée de recueillir cette urine pour utiliser à nouveau les cristaux qu'elle contient.

- VI -

LES CLASSES PHARMACOLOGIQUES
DETOURNEES DE LEUR USAGE

A) LES SUBSTANCES OPIACEES

On distingue dans ce groupe les médicaments contenant de l'opium, ceux contenant des alcaloïdes de l'opium dont la morphine est le principal, et ceux fabriqués par héli-synthèse ou synthèse.

1. Opium (12, 49)

L'opiacé de base, c'est-à-dire l'opium lui-même, est obtenu à partir du latex des capsules du pavot officinal : "Papaver somniferum, var album", il provient essentiellement de l'Inde.

L'opium est constitué par une pâte molle, brillante, homogène de couleur brun noirâtre.

L'opium contient :

- 10 à 30 % d'eau
- 5 à 10 % de matières minérales
- des acides organiques présents en quantité importante
- une résine terpénique
- 10 à 20 % d'alcaloïdes

L'opium était une drogue très utile en médecine, mais la place prédominante qu'il occupait revient actuellement à certains de ces alcaloïdes (morphine, codéine) et aux opiacés synthétiques utilisés principalement pour leurs propriétés antalgiques ou antitussives. L'opium sert surtout de matière première dont on extrait la morphine et la codéine.

On classe les alcaloïdes de l'opium en quatre groupes :

- celui de la morphine (8 à 15 %), codéine (1 à 3,5 %), thébaine (sans action thérapeutique)
- celui de la papavérine (0,5 à 1 %), laudanine, laudanoline (alcaloïdes mineurs)

Les deux autres groupes d'alcaloïdes n'interviennent pas dans le pouvoir toxicomanogène du produit, le groupe de la noscapine et le groupe de la protopine.

L'opium agit donc par l'action de ses différents alcaloïdes mais également par ses autres substances non alcaloïdes qui peuvent intervenir en potentialisant leur action (Tanins, acides organiques).

Il était ainsi initialement fumé et plus rarement ingéré, mais il peut être pris par voie intra-rectale, en sirop ou en teinture. Il est disponible dans différentes présentations galéniques sous trois formes : la poudre d'opium, l'extrait d'opium, la teinture ou l'alcoolat.

L'extrait d'opium est un extrait aqueux, renfermant environ 20 % de morphine (stupéfiants). Il est utilisé pour fabriquer la teinture d'opium titrant à 1 % de morphine, qui permet d'obtenir le sirop d'opium fort ou sirop thébaïque à 5 % d'opium (50 g de teinture pour 950 g de sirop simple).

La poudre d'opium est un extrait sec contenant 10 % de morphine, à partir duquel on fabrique le laudanum titrant 0,5 ‰ de morphine. Ces préparations sont peu utilisées.

On trouve également des spécialités contenant de la teinture d'opium. Nous citerons l'élixir parégorique, qui est inscrit à la liste I des substance vénéneuses, après avoir été longtemps en vente libre. Il est composé d'élixir Codex (1 cg de morphine) mélangé à partie égale avec un sirop médicamenteux (3 g d'extrait sec d'opium, 3 g d'acide benzoïque, 3 g d'huile d'anis et 650 g d'alcool).

L'adjonction de sirop a permis de limiter l'usage intraveineux de l'élixir parégorique après élimination de l'alcool par chauffage et dissolution du résidu obtenu.

D'autres spécialités contiennent de la teinture d'opium :

- Parégorique Lafran®
- Elixir Godfrin®
- Marubor®
- Eubispasme codéthyline®

Le "suppo-sédol®" qui contenait 22,5 mg d'extrait d'opium par suppositoire a été retiré du marché en décembre 1991. Son utilisation détournée était très importante. Mais ce sont surtout les alcaloïdes de l'opium tels que la morphine et ses produits dérivés, beaucoup plus

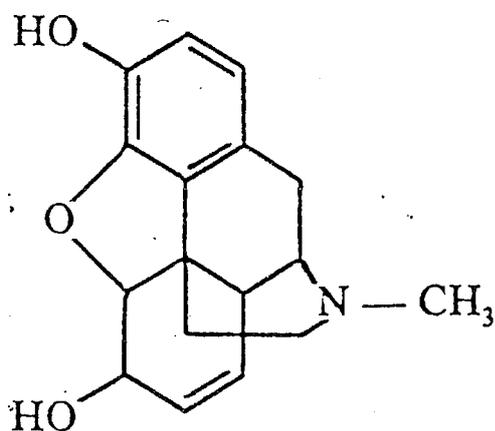
utilisés en thérapeutique, qui sont susceptibles d'entraîner des problèmes de pharmacodépendance.

2. Classification des opiacés (67, 108)

La morphine est trouvée à raison de 3 à 23 % dans l'opium. Elle est utilisée pour ses propriétés analgésiques puissantes mais elle est aussi toxicomanogène et provoque des dépressions respiratoires ; c'est pourquoi un certain nombre de dérivés ont été synthétisés dans le but de dissocier les effets analgésiques des effets indésirables.

a) Agonistes morphiniques

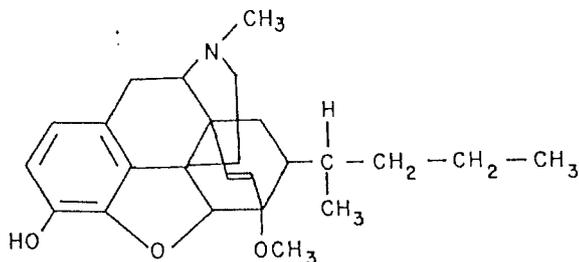
La structure de la morphine est pentacyclique, constituée sur la base d'un noyau phénanthrénique par la fermeture d'un cycle furanne et d'un cycle pipéridine.



seul l'isomère lévogyre est actif.

De nombreuses modifications ont été apportées à cette structure :

- soit par hémisynthèse à partir de la morphine : on obtient l'étorphine, non utilisée en thérapeutique, mais qui serait pondéralement plusieurs dizaines de milliers de fois plus active que la morphine sur les tests d'analgésie.

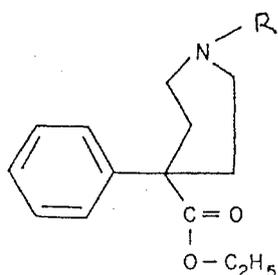


La distance entre l'atome d'azote et le cycle aromatique paraît essentielle à l'affinité pour les récepteurs opioïdes :

- Certains composés sont obtenus par synthèse totale :

Dérivés de la pipéridine :

- phényl-4 pipéridine (présent dans la structure de la morphine)



R = CH₃

Péthidine Dolosal®

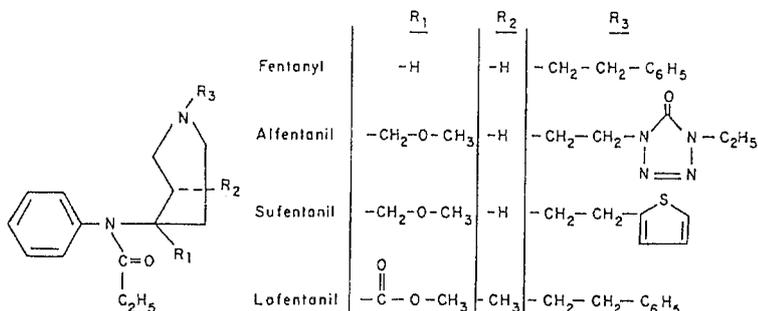
OH

R = CH₂ - CH₂ - CH - C₆H₅

Phénopéridine

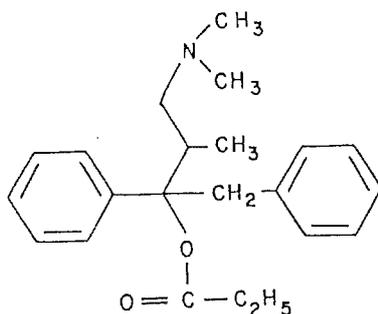
R1406®

- Anilino-4 pipéridine groupe du Fentanyl



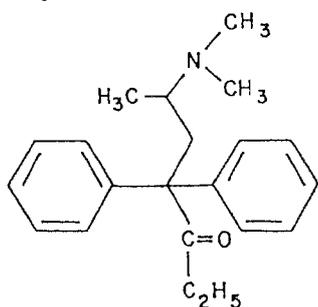
Ce groupe du Fentanyl (diamines aromatiques) est composé de dérivés très liposolubles qui sont caractérisés par une latence et une durée d'action brève et par un index thérapeutique élevé qui permettent de les utiliser en anesthésiologie.

Dérivés phénylpropylamine (groupe de la méthadone) :

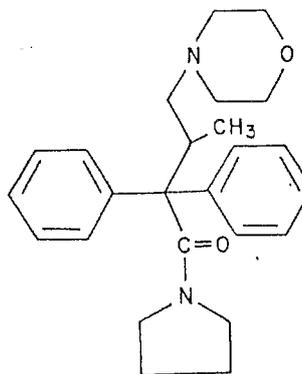


Dextropropoxyphène

Di-Antalvic®



Méthadone



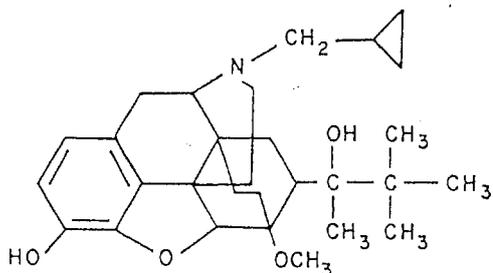
Dextro Bromoramide - Palfium®

L'encombrement stérique simule un cycle pseudo-pipéridine.

b) Agonistes mixtes

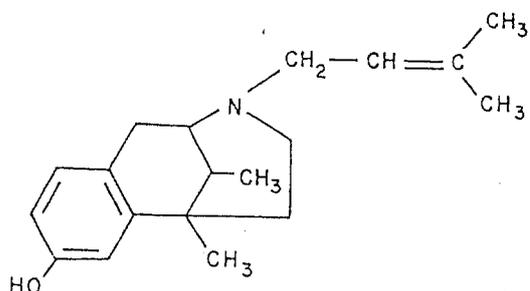
On a donc des agonistes morphiniques qui déclenchent un certain nombre d'effets typiques, on trouve également des agonistes - antagonistes ; ces produits ont des propriétés morphiniques typiques mais lorsqu'ils sont administrés avec un autre morphinique ils peuvent réduire ses effets.

Dérivés hexacycliques :



Buprénorphine Temgésic®

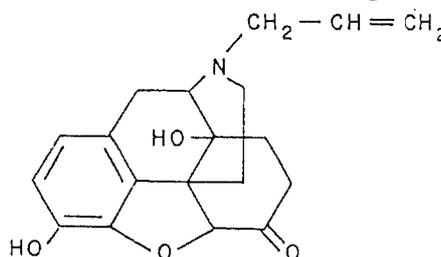
Dérivés tricycliques :



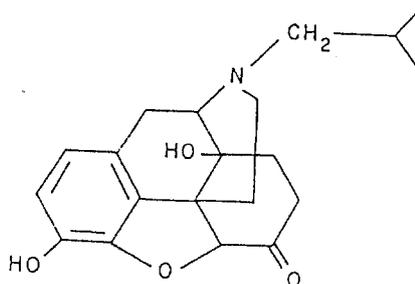
Pentazocine Fortal®

c) Antagonistes purs

Naloxone :



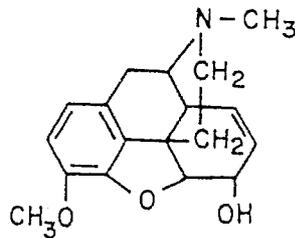
Naltrexone :



C'est la fixation sur l'azote d'un groupement volumineux qui confère à ces molécules des propriétés antimorphiniques.

d) Dérivés phénanthréniques de l'opium à propriétés antitussives

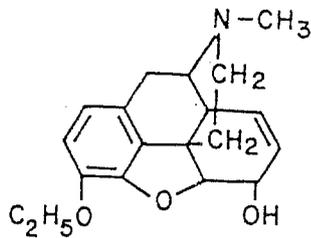
La codéine est un des alcaloïdes de l'opium (0,5 à 1 %), elle a une action dépressive sur les centres de la toux.



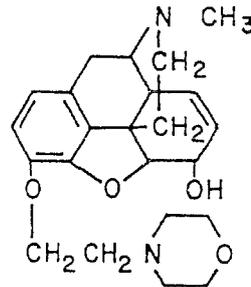
La méthylation provoque une diminution de l'effet analgésique de la morphine. La d-codéine est plus active que la p-codéine. Elle est à l'origine de nombreuses spécialités.

Par hémisynthèse on obtient :

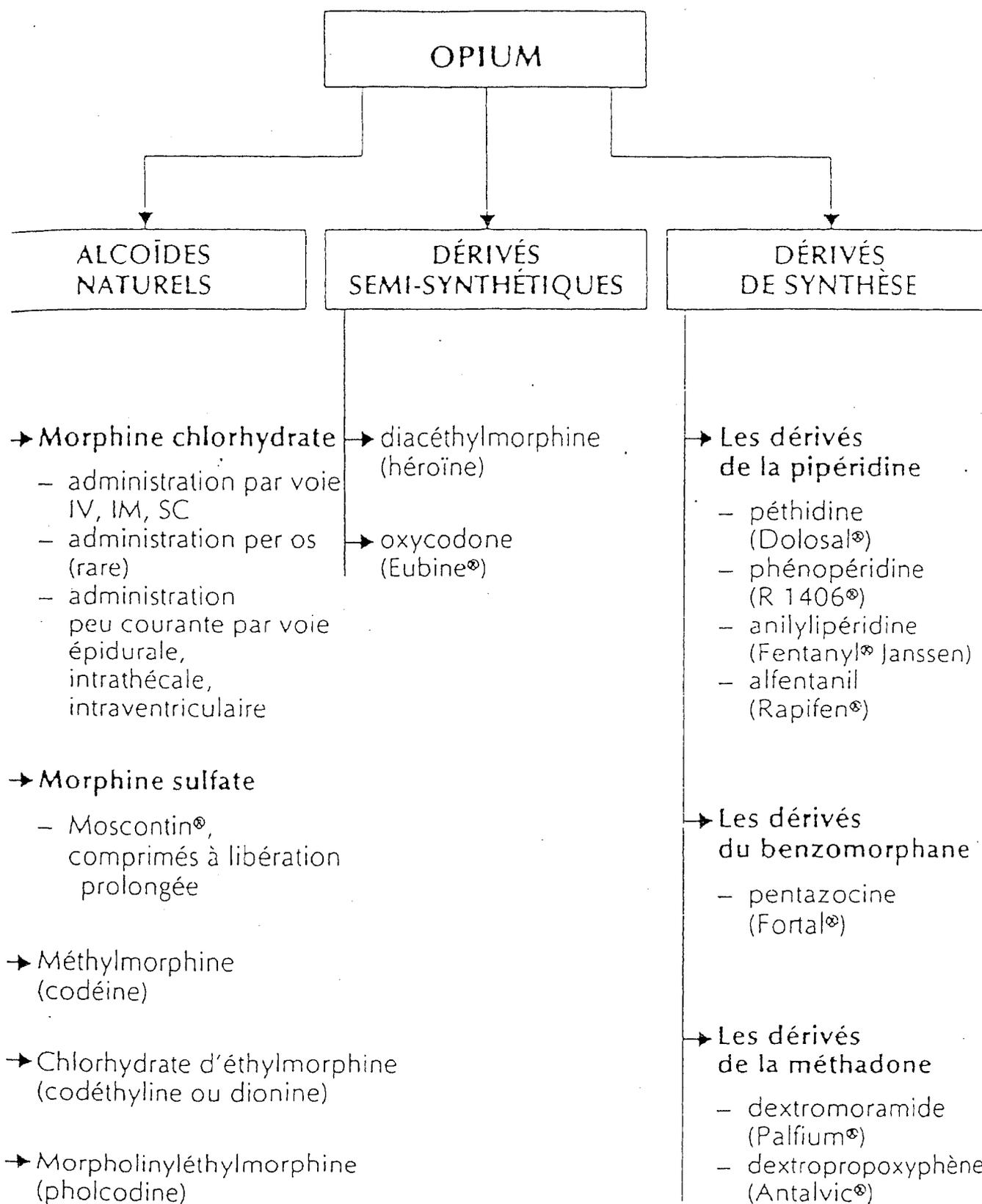
La codéthylène (ou éthylmorphine) :



La pholcodine :



La fixation sur l'OH phénolique de la morphine d'un radical morpholinoéthyl a permis d'obtenir la pholcodine. Elle ne donnerait pas lieu à pharmacodépendance.



Source : Les éditions du généraliste, "Face aux toxicomanes, les erreurs les plus fréquentes", 1988.

ANALGÉSIFIQUES DU TABLEAU B

		Nom de marque	DCI	Propriété	Forme et Voie d'administration	Dosage	Posologie	Observations
Alcaloïdes naturels de l'opium		Morphine Aguetant Morphine Lavoisier Morphine Meram	morphine	analgésique central	amp. inj. (sc - iv)		10 à 50 mg / 24 h	
		Soluté de morphine à 0,5 %	morphine	analgésique central	sirop		1 dose de 10 ml/4 h soit 6 fois/24 h	Tableau C préparation magistrale
		Sédol	chlorhydrate de morphine + bromhydrate de scopolamine + spartéine	analgésique central	amp. inj. (sc - im)	6,6 mg	1 à 3 amp./24 h soit 20 mg	
		Moscontin	Sulfate de morphine	analgésique central	cp. à libération prolongée	10 mg 30 mg 60 mg 100 mg	1 cp. 2 fois/24 h à 12 h d'intervalle soit 20 mg	
		Eubine	oxycodone	analgésique central	amp. inj. (sc - im) suppo.	20 mg 20 mg		
Dérivés de synthèse	Dérivés de la pipéridine	Dolosal	péthidine	analgésique central	amp. inj. (im - iv)	100 mg	1 à 2 amp./24 h	
		Fentanyl Janssen	anilypéridine	analgésique central, réservé à l'anesthésiologie	amp. inj. 10 ml (iv) amp. inj. 2 ml (iv)	0,5 mg 0,1 mg		
		R 1406	phénopéridine	analgésique central, réservé à l'anesthésiologie	amp. inj. 10 ml (iv) amp. inj. 2 ml	10 mg 2 mg		
		Rapifen	alfentanil	analgésique central, réservé à l'anesthésiologie	solution inj. 0,5 mg/ml amp. inj. 10 ml (iv) amp. inj. 2 ml (iv)	5 mg 1 mg		réserve au secteur hospitalier
	Dérivé du benzamorphane	Fortal	pentazocine	analgésique central	amp. inj. 1 ml (im - iv) cp.	30 mg 50 mg	3 à 4 amp./24 h 1 cp./4 h	
	Dérivé de la méthadone	Palfium	dextromoramide (bitartrate)	analgésique central	amp. inj. (im - iv) cp.	5 mg 5 mg	40 mg/24 h 1 à 2 cp./24 h	

3. Effets des morphiniques (15, 23, 29)

Les analgésiques morphiniques ont une action semblable à celle de la morphine. Les différences enregistrées sont essentiellement quantitatives et liées à leur plus ou moins grande affinité pour les récepteurs d'une part et d'autre part à leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

Les effets pharmacodynamiques des morphiniques sur les différents systèmes dépendent des doses utilisées, c'est un mélange d'actions dépressives et de phénomènes d'excitation : analgésie, sédation, hypométabolisme d'une part, stimulation neurovégétative, spasticité, euphorie d'autre part.

a) Effets sur le système nerveux central

1. EFFET ANALGESIQUE

C'est l'effet principalement recherché pour un usage médical. La morphine crée une augmentation du seuil de perception des stimuli douloureux, un état de tolérance, d'indifférence à la douleur alors que les autres sensations (tact, vision, audition) ne sont pas altérées et que l'état conscient est préservé (aux doses thérapeutiques).

La morphine aura aussi des effets euphorisants et anxiolytiques et supprimera l'appréhension de la douleur. Chez le sujet qui souffre physiquement mais également moralement, il est très important de prendre en compte la dimension psychique de la douleur.

Les mécanismes de l'action analgésique sont complexes :

- effets médullaires
- effets sur le contrôle inhibiteur central
- effets sur un certain nombre de structures comme :
 - . le cortex frontal (réaction affective à la douleur)
 - . le thalamus (prise de conscience des messages nociceptifs)
 - . les formations limbiques (réponses comportementales, végétatives et endocriniennes par leurs projections sur l'hypothalamus)

2. EFFETS PSYCHOMOTEURS

Ils sont variables selon la personnalité de l'individu, son expérience de la morphine, l'absence ou la présence de la douleur.

Lorsque la douleur existe, la morphine va provoquer un état d'euphorie, d'indifférence aux sensations désagréables, physique ou psychique (anxiété) ou à la fatigue, à la soif, à la faim ; donc une impression de bien-être, accompagnée de sédation et même de somnolence. Chez le sujet normal, par contre, la morphine peut provoquer des effets désagréables : anxiété, frayeur ainsi que nausées et vomissements.

D'une manière générale, l'administration de morphine est suivie d'une brève phase d'excitation à laquelle succède une sédation. Elle pourra aussi induire des délires et des hallucinations. A faible dose, la morphine n'apporte pas de diminution de la motricité, à fortes doses elle est convulsivante.

C'est la recherche de cet état de bien-être, d'euphorie (correspondant à l'effet psychodysléptique de la morphine) qui est à l'origine de la toxicomanie.

b) Effets sur le système nerveux autonome

Les effets centraux vont retentir sur le contrôle hypothalamique du système végétatif. La morphine va induire une prédominance du système parasympathique, soit directement, soit par diminution du tonus sympathique. Ceci explique les effets cardiovasculaires de la morphine :

- diminution de la fréquence cardiaque : effet vagal et effet direct sur le noeud sinusal, ce qui peut conduire à des troubles du rythme,
- diminution de la résistance périphérique et donc hypotension, notamment orthostatique.

c) Effets sur les centres respiratoires et sur la toux

La morphine va induire une dépression respiratoire (qui peut aller jusqu'à l'apnée d'où les problèmes en anesthésiologie), qui est proportionnelle à la dose, portant sur le rythme plus que sur l'amplitude.

On explique cela par une diminution de sensibilité des centres respiratoires bulbotubérantiels à leurs stimuli, et notamment à la PaCO_2 .

L'élévation des doses peut même conduire à une apnée, risque qui sera fortement majoré lors d'association avec des dépresseurs respiratoires et dans certains états comme l'asthme, où il y a bronchoconstriction (effet histaminolibérateur de la morphine).

La morphine exerce également une action antitussive d'origine centrale. La codéine, beaucoup moins analgésique, est utilisée pour ses propriétés antitussives aux doses thérapeutiques. Les récepteurs mis en jeu dans l'effet antitussif des opiacés semblent moins stéréosélectifs que les récepteurs responsables de l'analgésie.

d) Autres effets

- Effets digestifs :

. Action émétique : on observe des nausées et des vomissements par stimulation du centre du vomissement au niveau de l'arée postrema puis dépression de ce centre aux doses importantes,

. Au niveau digestif : les morphiniques ont une action importante sur les fibres lisses du tube digestif. Ils inhibent les contractions péristaltiques des anses intestinales et augmentent le tonus des spincters, entraînant l'installation d'une constipation durable qui n'est pas sujette à la tolérance.

D'une façon générale, la morphine diminue l'ensemble des sécrétions digestives.

. Myosis (d'origine cholinérgique) caractéristique de la toxicomanie.

. Hyperglycémie (augmentation des catécholamines sur-rénaliennes).

. Hypothermie.

4. Mécanismes d'action des morphiniques (2, 68)

Goldstein a mis en évidence des récepteurs opioïdes dans la membrane neuronale, puis différents laboratoires ont montré simultanément la présence de sites de liaisons morphiniques, saturables et stéréospécifiques dans le tissu cérébral. Ils semblent être de plusieurs types (trois ou quatre).

La mise en évidence de ces récepteurs spécifiques et l'observation expérimentale de l'effet hyperalgique de faible doses de Naloxone, antagoniste morphinique pur, amenèrent à postuler l'existence de ligands endogènes morphinomimétiques. Successivement, plusieurs "endomorphines" peptidiques furent isolées : - méthionine et leucine-enképhalines, béta endorphine et dynorphine qui sont, parmi d'autres ligands naturels identifiés, ceux dont le rôle physiologique a été le plus étudié.

La découverte des endorphines est postérieure à celle des enképhalines. Elles possèdent des précurseurs, la pro-enképhaline et

la pro-opio-mélanocortine pour les endorphines. Ces peptides opioïdes sont libérés par clivage enzymatique.

a) Répartition de ces substances

Il semble qu'elle soit différente pour les endorphines et pour les enképhalines. Les corps cellulaires des neurones synthétisant la bêta-endorphine sont en grande majorité situés dans la région hypothalamique. Les neurones à axones longs se projettent sur différentes structures cérébrales en suivant grossièrement le système ventriculaire.

Les neurones des enképhalines sont beaucoup plus dispersés. Leurs axones sont plus courts. Les enképhalines sont présentes au niveau des structures extrapyramidales réglant la motricité. Elles exerceraient une action présynaptique inhibitrice sur la libération de dopamine.

Les endorphines sont présentes dans le locus coruleus, où il existe une densité élevée de récepteurs aux morphiniques. Le locus coruleus joue un rôle dans les mécanismes du sommeil et de l'éveil avec d'autres centres voisins du tronc cérébral. Ces structures contiennent également des corps cellulaires de neurones noradrénergiques. On connaît le rôle de la noradrénaline dans les réactions d'éveil. L'hypothèse est celle d'une interaction inhibitrice entre les morphiniques et les systèmes noradrénergiques du locus coruleus.

De leurs localisations, on peut déduire que les endomorphines agissent sur des zones cérébrales liées à l'expression des émotions et à certains comportements, en particulier le système limbique.

La met-enképhaline serait le neuro-méiateur inhibiteur présynaptique de la libération de substance P (méiateur de synapses médullaires entre le neurone sensitif et les voies ascendantes de la douleur).

Les morphiniques exogènes se fixent et agissent sur ces mêmes récepteurs de la corne postérieure de la moelle.

Dans le tronc cérébral, la stimulation des noyaux du raphé ou de la substance grise péri-aqueducule s'accompagne de la libération d'endomorphines et d'un effet analgésiant.

b) La tolérance et la dépendance

Diverses hypothèses neuro-biologiques ont été élaborées.

La plus simple a été celle de l'occupation prolongée des sites par les morphiniques exogènes non détruits par les enzymes qui scindent les endomorphines, ceci provoquant la prolifération des récepteurs, ce qui expliquerait la nécessité d'augmenter les doses et les phénomènes de sevrage lors de la libération brutale des récepteurs associés à une baisse de la production des endomorphines.

En fait, les sites de liaison des morphiniques ne sont modifiés ni en nombre, ni en propriété par l'administration chronique de morphiniques, l'altération biochimique se situe au-delà.

D'après les observations cliniques, la tolérance et la dépendance physique semblent se développer parallèlement mais l'hypothèse d'un mécanisme commun est actuellement contesté. La diminution de sensibilité aux opiacés résulterait en grande partie d'un phénomène local d'adaptation cellulaire.

Les phénomènes observés lors du sevrage impliqueraient des modifications de l'activité noradrénergique centrale. La synapse est inhibée de façon persistante par les modulateurs que sont les morphiniques, elle s'adapte en augmentant sa sensibilité au médiateur qu'est la noradrénaline et donc lors du sevrage brutal, on a une hyperactivité noradrénergique. Il semble que d'autres neuromédiateurs soient impliqués (comme la substance P).

5. Pharmacocinétique et métabolisation (28, 87)

Il existe des différences notables parmi ces dérivés et ce sont ces caractéristiques, plus que des nuances dans l'action pharmacodynamique, qui vont orienter le choix du produit en thérapeutique.

Après administration par voie orale, la résorption digestive est pratiquement complète, elle se fait par diffusion passive. Une grande partie de la dose de ces molécules administrées par voie orale est détruite par l'effet de premier passage hépatique. Le taux plasmatique de morphine est maximal au bout de 30 mn (2 heures pour le dextropropoxyphène) mais les études réalisées montrent une très grande variabilité interindividuelle. Cela explique la nécessité d'adapter les traitements à chaque individu.

Par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la résorption est complète et la concentration plasmatique maximale atteinte entre 7 et 20 mn. La fixation aux protéines plasmatiques est assez faible 40 à 60 % ; (80 % pour la méthadone, soit le double, ce qui tend à étaler son effet pharmacologique).

Tous les dérivés traversent plus ou moins la barrière hémato-méningée en fonction de leur coefficient de partage. Ils traversent tous la barrière placentaire.

La principale voie de transformation de la morphine est la glycuronoconjugaison sur l'hydroxyle phénolique et dans une moindre mesure sur l'hydroxyle alcoolique en position 6. La formation de ces métabolites est limitée par le flux sanguin hépatique. Les taux circulants de dérivés conjugués atteignent un maximum entre 90 et 120 mn après administration orale ou sous-cutanée. Ils sont largement supérieurs aux taux de morphine libre, ce qui peut conduire à une surestimation de ce dernier lorsque le dosage est effectué par des techniques radio-immunologiques, moins spécifiques que les techniques chromatographiques. L'activité de cette glycuronyl transférase diffère également fortement selon les sujets. La morphine est également transformée par N déméthylation. L'élimination se fait par voie urinaire.

6. Méthodes de dosage (78)

Ces méthodes sont réparties en deux catégories : Les méthodes immunologiques et les méthodes chromatographiques.

Les premières ne sont pas spécifiques du produit administré. La chromatographie (le plus souvent gazeuse) associée à la spectrométrie de masse est capable de lever toute ambiguïté.

Recherche dans le sérum :

Après extraction en milieu alcalin par l'éther, le chloroforme puis l'acétate d'éthyle, la recherche s'effectue par :

- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrographie de masse,
- chromatographie couche mince et spectrophotométrie dans l'U-V,
- chromatographie en phase gazeuse après fluoration,
- chromatographie en phase liquide.

Les concentrations retrouvées sont de l'ordre du dixième de milligramme par litre.

Les résultats sont fréquemment rapportés à une dose de morphine, mais on ne retrouve qu'une partie du noyau morphinique.

La codéine et la codéthyline sont parfois retrouvées à des doses pouvant avoisiner le milligramme par litre. Seule la CG - SM permet de discerner indiscutablement la morphine de la codéine ou de la codéthyline. De nombreuses drogues sont souvent prises simultanément ou successivement. Il est délicat de déterminer la nature exacte des toxiques.

Recherche dans les urines :

Les mêmes méthodes peuvent être appliquées ; on y ajoute la méthode immuno-enzymatique (spécifique à un groupe de produits seulement). Pour plus de précision, il faut compléter les résultats par des techniques chromatographiques.

Ces analyses permettent de déterminer la molécule responsable de l'intoxication. Dans certaines cures de désintoxication, on peut déceler une reprise de la toxicomanie. Aux Etats-Unis, en raison de l'augmentation de l'utilisation de drogue, des examens systématiques ont été instaurés pour certaines catégories d'emplois (forces armées, compagnies aériennes,...). Ces méthodes sont très sensibles, un résultat négatif permet le plus souvent d'exclure la présence du produit toxicomanogène, mais la structure n'est pas authentifiée. Seule la CG - SM le peut ; c'est une méthode coûteuse exigeant des spécialistes.

7. Usages thérapeutiques (29, 49, 97)

Leur utilisation principale est le traitement de la douleur. Nous avons vu qu'ils agissaient également sur la composante psychique de la douleur.

Leur emploi est bien sûr limité en raison des effets secondaires et du problème engendré par le risque de pharmacodépendance.

Emploi dans certaines crises hyperalgiques :

- syndromes abdominaux (prescription différée jusqu'à l'établissement du diagnostic),
- colique néphrétique (après essais de la thérapeutique habituelle),
- infarctus du myocarde (suppression de la douleur)

- oedème aigu du poumon
- douleurs post-opératoire (surtout après chirurgie abdominale haute ou thoracique).

L'utilisation la plus courante est le traitement des algies terminales, le plus souvent d'origine néoplasique.

On essaye de ne pas administrer l'analgésique à la demande, lors de la recrudescence de la douleur, mais à intervalles fixes et suffisamment brefs, en fonction de la durée d'action moyenne du produit, pour créer un état permanent d'analgésie.

D'important progrès sont faits en ce qui concerne les modalités d'administration. Les efforts tendent vers une plus grande sélectivité et une meilleure tolérance.

Une voie de recherche s'ouvre vers l'utilisation d'inhibiteurs d'enzymes responsables de la dégradation des enképhalines (comme par exemple le thiorphan) qui augmentent les effets des morphinomimétiques.

Emploi en anesthésiologie :

- Fentanyl®, il assure une bonne stabilité neurovégétative et cardio-vasculaire. Il permet de limiter la concentration d'anesthésique volatil.

La codéine et ses dérivés sont utilisés pour leur action antitussive aux doses thérapeutiques, mais des effets déprimeurs respiratoires sont possibles chez les enfants.

8. La toxicomanie aux morphiniques (18, 24, 29, 95, 108)

Il y a peu de toxicomanies pures aux morphiniques, en raison de leur inscription au tableau des stupéfiants pour la plupart, elles sont le plus souvent d'origine iatrogène. Les médecins prescrivent avec parcimonie ces antalgiques morphiniques, les risques de pharmacodépendance étant beaucoup plus pris en compte que pour une prescription de BDZ par exemple.

Les toxicomanes aux opiacés sont essentiellement des utilisateurs de produits illicites, consommateurs d'héroïne ou polytoxicomanes comme nous l'avons vu précédemment.

L'aspect nouveau de la toxicomanie aux opiacés tient aux spécialités utilisées et à la manière de s'en servir (préparation, voie d'administration). Les effets produits sont connus depuis longtemps mais restent toujours actuels.

a) Intoxication aiguë

L'administration intraveineuse d'opiacés provoque un "flash" (maximum avec l'héroïne et qui se retrouve de façon proche lorsque les sujets s'injectent d'autres médicaments opiacés).

Les centres supérieurs du cerveau sont brièvement stimulés puis l'activité du système nerveux central est déprimée. L'utilisateur sent monter en lui un plaisir intense qui laisse place à un état soutenu de béatitude que ni la faim, ni la douleur, ni les besoins sexuels ne peuvent troubler. Cet état d'euphorie est accompagné d'une prise de distance avec la réalité mais le sujet garde l'illusion d'une grande lucidité.

Ce flash est accompagné d'un réchauffement cutané, d'un prurit, d'une bradycardie avec hypotension et d'un myosis. Lors d'expériences initiales, certaines réactions paradoxales (anxiété avec nausées, étourdissement) ont été observées.

Surdosage ou overdose :

Celui-ci peut survenir lors de diverses circonstances :

- désir plus ou moins suicidaire oscillant entre la recherche d'une sensation maximale et celle de la mort,
- méconnaissance de la concentration du produit utilisé,
- reprise d'une même dose après une période d'abstinence.

La dépression respiratoire domine le tableau clinique et le pronostic. On observe :

- une bradypnée extrême,
- un myosis punctiforme,
- une hypothermie,
- une hyperhidrose,
- somnolence et développement progressif d'un coma hypotonique,

- on peut observer des convulsions (particulièrement avec la péthidine Dolosal® chez le sujet tolérant par accumulation de son métabolite N-déméthylé)

La dépression respiratoire entraîne lors de la phase terminale l'apparition d'un collapsus cardio-vasculaire et d'une mydriase. Lorsque la ventilation a pu être maintenue, l'évolution peut être compliquée par la survenue d'un oedème aigu du poumon ou d'une pneumopathie infectieuse.

Les signes biologiques principaux sont l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose mixte. Il est intéressant de noter la particularité du dextro-propoxyphène Antalvic® lui-même dépresseur respiratoire et convulsivant, tandis que son métabolite N-déméthylé est principalement cardiotoxique. La mort peut survenir très précocement dans l'heure qui suit l'absorption par dépression respiratoire ou cardiaque, la vitesse du métabolisme influence la symptomatologie du surdosage.

b) Intoxication chronique

L'utilisation chronique de morphine ou de ses dérivés entraîne l'apparition progressive d'un état de tolérance et de dépendance psychique et physique. Après la "lune de miel" qui caractérise le début de l'intoxication, les effets bénéfiques s'estompent ; c'est le manque qui joue le rôle le plus important, le sujet se pique pour éviter la souffrance. En raison de la tolérance, les effets analgésiques, euphorisants, sédatifs diminuent ; la posologie doit être augmentée pour retrouver l'activité initiale.

Simultanément les effets dépresseurs respiratoires s'atténuent et la dose létale s'élève fortement. Certains effets pharmacologiques (myosis, constipation, modifications des sécrétions hypophysaires) sont peu sujets à tolérance et persistent chez l'intoxiqué chronique.

La tolérance est croisée avec les dérivés morphinomimétiques. Le sujet conserve ses facultés intellectuelles, ce qui aggrave sa solitude et ses souffrances, ainsi que son impuissance face à l'appel constant de la drogue.

1- CONDITIONS D'APPARITION

Les modalités d'administration influent sur la rapidité d'apparition de la tolérance. Celle-ci est plus précoce lors d'administration répétées régulièrement. Une administration intermittente permet au contraire de préserver l'effet analgésique.

De même, lorsqu'un traitement continu est nécessaire, la vitesse de développement de la tolérance serait en partie liée à une activation initiale excessive des récepteurs opioïdes en raison du pic plasmatique provoqué par l'injection parentérale. Les taux plus réguliers obtenus par un traitement oral permettraient de préserver plus longtemps l'efficacité thérapeutique.

Ajoutons que les mauvaises conditions d'hygiène et le déficit immunitaire favorisent l'apparition de complications infectieuses (septicémie, sida, hépatite, abcès, cachexie terminale, embolies gazeuses)

2- LE SYNDROME DE SEVRAGE

En cas d'abstinence, l'activité des fonctions habituellement déprimées par les morphiniques est exacerbée. Dans le cas des morphiniques de synthèse, les symptômes observés qualitativement comparables à ceux du sevrage morphinique, sont habituellement plus intenses et plus fugaces avec les dérivés à brève durée d'action (péthidine) et inversement avec les dérivés à action prolongée (méthadone). Les premiers symptômes se manifestent 6 à 8 heures en moyenne après l'arrêt de l'intoxication. De nombreux symptômes peuvent être provoqués par la peur du manque (angoisse, agitation extrême, etc...). Une mydriase, une hypersécrétion nasale, lacrymale et sudorale vont apparaître. L'anxiété domine le tableau, puis vont apparaître :

- des bâillements,
- un état d'agitation et d'insomnie,
- des tremblements et myoclonies,
- des douleurs musculaires et articulaires,
- des alternances de bouffées de chaleur avec vasodilatation cutanée et de frissons avec pilo-érection,
- une anorexie,
- des vomissements, diarrhées, crampes abdominales,
- des éjaculations spontanées,
- une polypnée,
- une tachycardie avec hypertension.

Ces symptômes atteignent leur maximum en 36 à 48 heures et s'atténuent à partir du 4ème jour. Ils peuvent être supprimés par l'administration d'une dose convenable de morphine ou de l'un de ses dérivés morphinomimétiques (dépendance croisée). En l'absence de traitement, l'anorexie, les troubles digestifs et l'hypersécrétion modifient l'équilibre électrolytique et provoquent une déshydratation voire un collapsus cardio-vasculaire. C'est en raison de sa longue demi-vie que la méthadone est utilisée pour certains sevrages progressifs. Les symptômes d'abstinence apparaissent tardivement (24 à 48 heures

après l'arrêt). Quoiqu'il en soit, les syndromes de sevrage des opiacés sont beaucoup moins dangereux que les syndromes de sevrage de l'alcool et des barbituriques.

c) Les dérivés morphiniques : l'usage toxicomaniaque (4, 64)

1- L'ELIXIR PAREGORIQUE

Nous avons vu l'importance de son usage détourné. L'adjonction de sirop simple à la teinture d'opium a entraîné l'impossibilité pour les toxicomanes d'extraire l'opium, le sirop caramélisant suite au chauffage. Pour ceux qui avalaient l'élixir parégorique (jusqu'à 40 flacons par jour !), forme d'opiophagie, s'ajoute à l'intoxication opiacée les risques d'alcoolisme.

Il est évident que cette matière première est peu coûteuse. La prise de conscience des pouvoirs publics de l'usage détourné de l'élixir parégorique entraîne la nécessité d'une prescription pour la délivrance de l'élixir à l'état pur. L'extraction de l'opium est beaucoup plus complexe à partir de l'élixir coupé de 50 % de sirop simple (mélange éther-alcool). La toxicomanie a beaucoup diminué.

Lors de l'absorption orale d'élixir parégorique, les effets psychosociologiques semblent plus marqués qu'avec l'opium. L'habitude est très vite tyrannique, la somnolence est profonde, le délire onirique souvent plus actif.

2- PHETIDINE DOLOSAL®

L'activité analgésique de la péthidine est environ dix fois plus faible que celle de la morphine. Pour un même niveau d'analgésie (donc utilisation de doses plus fortes pour l'obtenir), la péthidine provoque autant d'euphorie que la morphine, elle peut donc être utilisée par les toxicomanes. Son appartenance au groupe des stupéfiants la soumet à la règle des 7 jours. Il est donc difficile de se la procurer et la plupart des toxicomanies exclusives au Dolosal® sont d'origine iatrogènes. Son action est plus brève que celle de la morphine. On doit utiliser la voie intra-musculaire pour l'injection.

Des troubles de la perception visuelle ont été rapportés après injection intraveineuse. Elle a un effet histamino-libérateur important.

3- LE GROUPE DU FENTANYL®

L'activité analgésique serait 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine. L'activité dépressive respiratoire est importante et nécessite le recours à la ventilation assistée. La durée d'action est brève et son usage est réservé à l'anesthésiologie.

Le Fentanyl® est toxicomanogène et son usage est dangereux. Il est à la base de la fabrication de "designers drugs" (par ajout d'un méthyl par exemple, on obtient un produit non recensé et donc qui n'est pas considéré comme illégal). Ainsi le parafluorofentanyl avait été lancé sur le marché.

4- DEXTROMORAMIDE PALFIUM®

Il est apparenté chimiquement à la méthadone. Celle-ci est peu utilisée en France comme analgésique. Nous verrons son utilisation lors du protocole de substitution quand nous évoquerons les traitements possibles.

Son activité analgésique est supérieure à celle de la morphine, la posologie utilisée est deux fois plus faible que celle de la morphine.

La vitesse d'apparition de son action est importante. Le développement de la dépendance et de la tolérance est rapide. C'est une molécule souvent demandée aux médecins par les toxicomanes. La dépendance est croisée avec les autres opiacés. Il a des propriétés hallucinogènes. Le plus souvent, et lors d'intoxications brèves, il s'agit simplement d'illusions : déformation d'objets et de personnes environnantes, sensation de lévitation, ceci sans que le sujet ne perde conscience de la réalité.

En thérapeutique on l'administre par voie orale et, en cas d'impossibilité ou d'intolérance, par voie intramusculaire.

5- DEXTROPROPOXYPHENE ANTALVIC® -DI ANTALVIC® -PROPOFAN®

Sa structure est également apparentée à celle de la méthadone.

Son activité analgésique est faible (cinq à dix fois inférieure à celle de la morphine). Une dose orale de 90 à 120 mg est équivalente à 60 mg de codéine ou à 600 mg d'acide acétylsalicylique.

Le risque de toxicomanie est plus limité avec ce composé morphinique, le dextropropoxyphène étant généralement utilisé dans le traitement des douleurs chroniques d'intensité modérée. L'emploi prolongé doit quand même être évité. Son utilisation détournée est plus importante aux USA où il est la drogue de substitution à l'héroïne, utilisé surtout par les adolescents.

Une étude réalisée aux USA a montré que 390 mg/24 h d'héroïne remplacée par 1625 mg/24 heures de dextropropoxyphène permet une substitution confortable sur plusieurs jours.

Il est utilisé par voie intraveineuse mais il est fortement irritant. Il est associé aux amphétamines (pour éviter le syndrome dépressif brutal survenant avec ces produits) à la codéine, à la morphine, la méthadone, les barbituriques, les BDZ, l'alcool dont il intensifie et prolonge les effets.

6- LES AGONISTES MIXTES

Pentazocine Fortal®

La pentazocine (30 mg) entraîne une analgésie et une dépression respiratoire comparable à celle provoquée par une dose modérée de morphine (10 mg). Elle peut entraîner des phénomènes hallucinatoires, un sentiment d'étrangeté, des troubles du comportement, voire un état confusionnel. Elle induit souvent des crises convulsives. Son seul antidote est la Naloxone. Le risque de toxicomanie avait été sous-estimé au début de son utilisation clinique. Le risque de pharmacodépendance est réel mais il serait inférieur à celui des analgésiques morphiniques.

L'accroissement des doses engendre un état dysphorique. De plus, la pentazocine ne peut supprimer le syndrome d'abstinence des sujets tolérant de fortes doses de morphine (> 60 mg/j).

Chlorhydrate de buprénorphine Temgésic® (53, 55, 101, 110)

C'est un composé très lipophile. Son interaction avec les récepteurs opioïdes est lente, ce qui explique sa longue durée d'action et vraisemblablement la faible intensité et le retard d'apparition des phénomènes de sevrage lors de sa suppression. Son action analgésique est très bonne. Il ferait pour les toxicomanes l'objet d'une recherche active, de la même façon que le palfium®. Les comprimés sublinguaux à 0,2 mg (liste I) sont écrasés et injectés.

Selon l'enquête de SAKOL EL AL (1989), chez 180 drogués consultants au "Drug Project" de Glasgow, le Temgésic® serait utilisé lorsque la quantité et la qualité de l'héroïne diminue. Son prix est bas et la solubilisation des comprimés sublinguaux facile. Appelé "Tem" par les toxicomanes il ferait l'objet d'un trafic (400 Frs la boîte). L'injection provoquerait un état de bien-être et d'euphorie mais on ne retrouverait pas le "flash" qui suit l'injection d'héroïne.

Il avait été envisagé d'associer la Naloxone dans les comprimés sublinguaux de buprénorphine pour annuler les effets de celle-ci en cas d'injection intraveineuse, car la Naloxone n'est pas absorbée au niveau du tube digestif. Malheureusement la Naloxone est absorbée comme la buprénorphine par la muqueuse buccale.

La disponibilité du Temgésic® sera très réduite par la nécessité de bons de toxique pour sa délivrance, mais il ne faudrait pas que cette nouvelle réglementation restreigne de façon trop importante une molécule intéressante quant à son pouvoir analgésique et sa durée d'action.

Les pharmaciens de l'agglomération grenobloise ont été particulièrement confrontés au problème de l'utilisation détournée du Temgésic®. Le Docteur CORNIER prescrivait au Centre Hauquelin le Temgésic® dans le but d'un sevrage ou d'une maintenance en ambulatoire. La CPAM de Grenoble acceptait le remboursement hors AMM du Temgésic.

Sans réussir nécessairement un sevrage, la maintenance permet de diminuer les problèmes engendrés par l'injection intraveineuse, ainsi que la délinquance et la marginalisation sociale.

La démarche, en ce qui concerne le Temgésic®, était difficile car de nombreuses ordonnances étaient falsifiées ou volées. Le trafic était important. Nous verrons l'attitude que le pharmacien est susceptible d'adopter face aux diverses situations auxquelles il peut être confronté.

7- LA CODEINE (88)

Un très grand nombre de spécialités en contiennent. Les propriétés pharmacologiques de la codéine sont superposables qualitativement mais non quantitativement à celles de la morphine. La méthylation provoque une diminution de l'effet analgésique (7 fois moins puissante) et de ses effets sédatifs.

A dose thérapeutique, seule l'action dépressive sur le centre de la toux est conservée. A forte dose, la codéine provoque une bronchoconstriction et déprime le centre respiratoire.

La codéine peut être à l'origine d'une toxicomanie de type morphinique. 10 % environ de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme, ce qui explique la possibilité d'usage abusif à forte dose. Il semble que la spécialité Néocodion® en comprimés, soit la plus utilisée, en particulier chez les jeunes adolescents. Il faut d'abord laver les comprimés sous le robinet d'eau chaude afin de dissoudre la pellicule de sucre qui les enrobe. Puis les comprimés sont avalés (50 environ) avec un café fort (augmentation des sécrétions digestives). La codéine est associée avec l'alcool, les BDZ, etc...

9. Le traitement

Nous n'évoquerons pas le traitement des complications et la prise en charge à long terme de ces patients, essentiels, bien sûr.

a) Le surdosage

Le traitement symptomatique repose sur l'assistance respiratoire dès les premiers signes d'hypoventilation. La respiration à pression positive doit être utilisée en cas d'œdème pulmonaire.

Surveillance de la tension artérielle et des troubles circulatoires. Le traitement spécifique consiste dans l'injection veineuse de naloxone Narcan® (dérivés opiacés antagonistes). On utilise la naloxone en raison de son efficacité contre tous les dérivés opiacés (Pentazocine Fortal® notamment). La posologie initiale est de 0,4 mg. On note avant et cinq minutes après l'injection, la pression artérielle, les rythmes cardiaque et respiratoire, le diamètre pupillaire et le niveau de conscience.

Les injections sont répétées jusqu'au retour complet de la ventilation et de la conscience. L'intervalle entre les réinjections est très variable de 5 à 120 minutes selon l'évolution clinique. La dose totale ne doit pas dépasser 4 mg (10 ampoules). Si aucune amélioration n'est observée après trois injections à cinq minutes d'intervalle, il ne s'agit pas d'une intoxication opiacée.

En cas de dépression respiratoire et de coma chez le toxicomane, la Nalaxone doit être injectée très lentement (0,4 mg en solution diluée, 10 ml), afin d'éviter le déclenchement de signes de sevrage profond (convulsions, douleurs).

La surveillance pendant 24 heures permet de traiter les rechutes en cas d'intoxication par un morphinique à longue durée d'action (méthadone), ou les réactions de sevrage (vomissements, douleurs diffuses) ; on pratique alors une injection de diazépam (5 à 10 mg).

L'intoxication par le dextropropoxyphène doit être traitée par la naloxone même si les signes de surdosage sont discrets (sommolence) afin de prévenir une aggravation soudaine. En cas de prise orale, le lavage gastrique peut être pratiqué, ainsi que l'administration de charbon activé et la diurèse forcée.

Attention aux intoxications associées ("cocktail médicamenteux"). L'absence de crise dépressive respiratoire dans un intervalle de 12 heures est un critère de guérison.

b) *La cure de sevrage* (30)

Elle se réalise en milieu hospitalier médical ou psychiatrique : c'est un sevrage rapide avec traitement de l'anxiété et de la douleur. On associe :

- des anxiolytiques intra-musculaires (Valium® 10 ou Tranxene® 50),
- des antalgiques intra-musculaires (Spasfon®, viscéralgine®, Baralgine®) en espaçant les injections,
- somnifères en cas d'insomnie,
- en cas de très grande anxiété : Tercian® 100 ou Théralène®.

Des bains chauds et massages peuvent être prescrits.

La clonidine catapressan® permet de surmonter la phase aiguë du sevrage, elle remplace l'inhibition morphinique par une inhibition α_2 adrénergique.

La posologie orale quotidienne est de 600 μg répartis en 6 prises (un demi-comprimé toutes les trois heures). La cure est prolongée pendant environ une semaine. La posologie est progressivement réduite au cours des dernières 48 heures afin d'éviter un rebond hypertensif.

La prévention du syndrome d'abstinence opiacée est plus ou moins complète selon les symptômes considérés. Les signes végétatifs et digestifs sont abolis. Les myalgies, l'anxiété, l'hyperesthésie, la sensation de besoin impérieux de la drogue sont grandement atténués, tandis que la persistance de l'insomnie impose souvent l'association d'une benzodiazépine.

La clonidine entraîne pendant les deux premiers jours une hypotension généralement modérée, en partie responsable d'un état de passivité et d'asthénie. Des épisodes confusionnels ont été quelquefois observés. Après la phase aiguë, l'instauration d'un traitement d'entretien (150 à 300 μg par jour) limite l'apparition de signes tardifs de sevrage et facilite la prise en charge au long cours du patient.

Les autres cures :

Certaines institutions : Sainte-Anne et Fernand-Widal proposent des cures dégressives à la méthadone sur 15 jours (ou semi-longues sur 6 mois, en cas d'échec des autres médicaments). La dose initiale correspond au quart de la dose habituellement consommée (morphine, héroïne).

Après le sevrage, il existe des centres de post-cure, étape primordiale. Aucun médicament ne peut remplacer la volonté profonde du toxicomane.

10. Cas clinique

Nous allons voir le cas de différents toxicomanes hospitalisés dans le service de toxicologie du CHR de Grenoble.

* **Guy, 28 ans, sans profession.**

Début de la toxicomanie à 14 ans ; tout d'abord haschich, puis après un séjour en prison à 20 ans, héroïnomanie. Depuis 2 ans il prend :

- du Temgésic® en intraveineuse,
- du Palfium® en intraveineuse et des comprimés,
- de l'opium,
- du sirop de chloral.

Son état général est mauvais, hospitalisé par le Docteur CORNIER pour suspicion de septicémie à staphylocoques. La prescription comprend :

- 15 comprimés par jour de Temgésic® répartis en 3 prises, à 8 h - 13 h - 20 h.
- 5 cuillères à soupe de sirop de chloral
- Tercian® 50 gouttes à renouveler dans la nuit si besoin.

Deux jours plus tard, la quantité de Temgésic® est diminuée, le patient s'échappe.

*** Patrick, 24 ans.**

Il a commencé par du haschich et l'inhalation de détergent à 14 ans.

Arrêt de la drogue de 17 à 20 ans.

Puis à Paris, à l'âge de 20 ans, s'injecte en intraveineuse de la cocaïne et de l'héroïne.

Il fume un paquet par jour ainsi que des cigarettes roulées depuis 13 ans.

Depuis un an, il utilise du Temgésic®, du Palfium® et de l'héroïne. Il a stoppé l'héroïne il y a 4 mois et le Palfium® depuis un mois. Il boit deux bouteilles de vin par jour quand il veut arrêter la drogue, mais ne présente pas de dépendance à l'alcool.

La dernière prise de Temgésic® (une boîte de 20 comprimés par jour en intraveineuse) remonte à trois jours au moment de l'hospitalisation. L'avant-veille : une bouteille de sirop Dinacode, 16 gélules de Netux® et de l'alcool.

La veille de l'hospitalisation : une bouteille de Dinacode®, de l'alcool et comme il ne dormait pas, a pris 5 Rohypnol® 2 mg et 2 Noctran®, qui ne lui ont pas permis de trouver le sommeil en raison de l'anxiété du sevrage. A déjà essayé de se sevrer deux fois.

Le protocole est conduit ainsi :

- 1/2 comprimé de Catapressan® toutes les 3 heures durant 2 jours, puis toutes les 6 heures les 2 jours suivants, enfin 1/2 comprimé toutes les 12 heures.
- 6 comprimés de spasfon® par jour.
- Sirop de Chloral : 3 cuillères à soupe durant 24 heures.

Au bout de 3 jours, 4 comprimés par jour de Lysanxia® 40 sont ajoutés en raison de l'angoisse. Suite à l'hospitalisation, une famille accueille Patrick.

*** Olivier X.**

A été hospitalisé dans le service de toxicologie pour sevrage d'une toxicomanie au Néocodion®.

Le sujet prend depuis 5 ans, 8 comprimés de Netux avec une consommation depuis 1 an de 8 à 10 boîtes par jour. Il souffre d'une occlusion intestinale douloureuse évoluant depuis 5 jours et nécessitant une laparotomie en urgence.

Suite à son opération, un syndrome de manque apparaît. Initialement traité par une demie ampoule de Catapressan® toutes les 3 heures.

- Tranxène® 150 mg/jour.
- Gardenal® en intramusculaire le soir.
- Visceralgine forte® plus Spasfon®.

La thérapeutique est inefficace, nécessité de prescrire :

- Temgésic®, 1 ampoule sous-cutanée toutes les 8 heures pendant 2 jours et diminution à 1/2 ampoule tous les deux jours.
- Tranxène® 150 mg/jour + Valium® 1 ampoule intramusculaire 3 fois par jour.
- Spasfon® et viscéralgine forte® à la demande.
- Rohypnol® 2 mg le soir.

Sevrage positif.

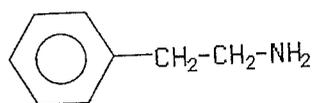
B) LES AMPHÉTAMINES

L'amphétamine est une amine sympathomimétique dérivée de la phényléthylamine. Elle apparaît dans la classification des psychotropes de Deniker et Delay parmi les psychoanaleptiques et plus précisément dans le groupe des nooanaleptiques. Les nooanaleptiques sont des substances stimulantes de la vigilance, de l'activité motrice, de l'activité intellectuelle sans effet notable sur l'humeur dépressive. Tout d'abord, elles furent utilisées comme hypertenseur et bronchodilateur, mais la découverte de leurs propriétés psychotropes et toxicomanogènes a été rapide. Aujourd'hui les deux premiers dérivés de cette série, la dexamphétamine : (le dérivé dextrogyre de l'amphétamine racémique) et la méthamphétamine, qui étaient des excitants centraux et des sympathomimétiques, ne sont plus commercialisés en officine.

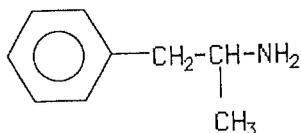
1. Structure : (28, 59)

C'est à partir de la modification de la formule de la molécule de l'adrénaline, que la synthèse de l'amphétamine a été réalisée aux Etats-Unis en 1931.

Les amphétamines et les drogues stimulantes centrales sont des produits de synthèse dérivés de la bêta-phényléthylamine, dont le squelette général est formé d'un noyau benzénique et d'une chaîne latérale aminéthane.

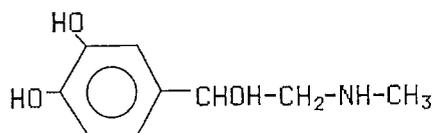


- bêta-phényléthylamine

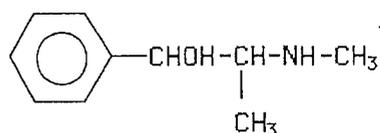


- amphétamine = d l méthylphényléthylamine ou \pm amino 2 phényl 1 propane.

Des produits naturels appartiennent aussi à ce groupe de sympato-mimétiques, et partagent aussi les propriétés pharmacodynamiques de l'adrénaline.



- adrénaline



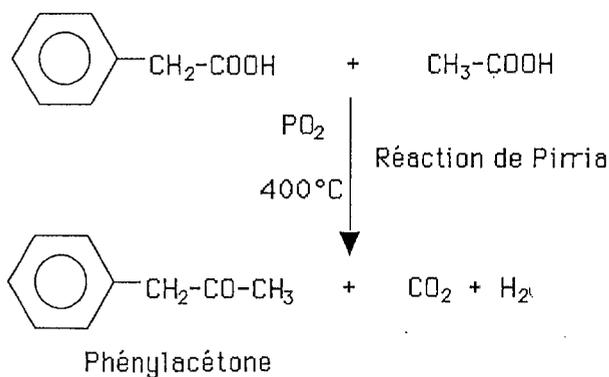
- éphédrine

De même, cette structure bêta-phényléthylamine se retrouve dans les formules des neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la dopamine. Par sa structure et ses propriétés, l'amphétamine se rapproche davantage de l'éphédrine que de l'adrénaline.

2. Préparation (112)

(Velluz 1970)

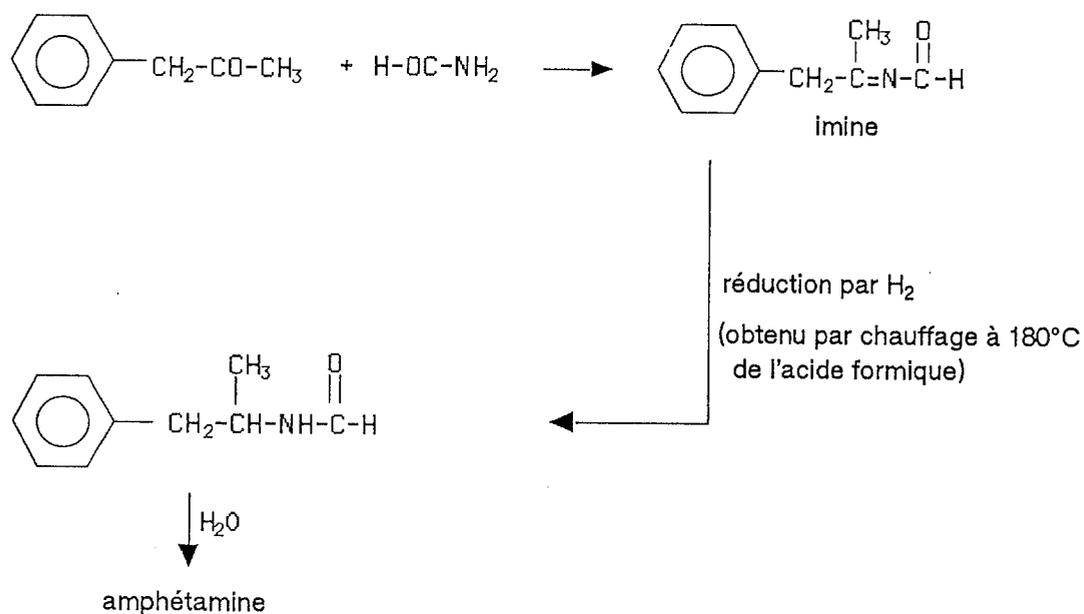
La synthèse la plus utilisée a pour point de départ la phénylacétone, facilement obtenue en faisant passer un mélange d'acide phénylacétique et acétique sur la thorine (ou d'autres catalyseurs) à une température de l'ordre de 400° C.



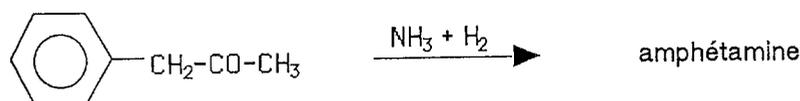
Trois voies sont possibles pour obtenir l'amphétamine.

a) Une adaptation du procédé de Leuchart-Wallach

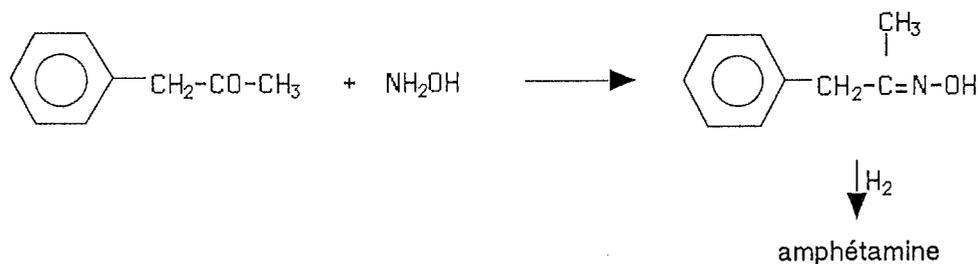
Elle permet l'obtention de l'amine par l'intermédiaire de son dérivé N-formylé.



b) Par aminolyse hydrogénante de Mignonac



c) Par réduction de l'oxime par voie catalytique ou chimique



La plupart des réductions catalytiques, hormis l'aminolyse hydrogénante, sont effectuées sous pression.

3. Classification des produits (94, 113)

a) Les psychostimulants à structure de base amphétaminique :

Les psychostimulants recouvrent en fait un ensemble de médicaments divers dans leur nature :

Les psychostimulants de la classe des sympathomimétiques:

- CAPTAGON® : Fénétylline liste des stupéfiants
- PROMOTIL® : Prolintane liste II
- ORDINATOR® : Fénozolone liste I

Un groupe de médicaments apparentés aux psychotropes "classiques" dont certains effets se rapprochent des psychostimulants purs :

- SURVECTOR® : Antidépresseur agoniste dopaminergique
- CANTOR® et PRAZINIL® : Désinhibiteurs.

Un groupe de médicaments indiqués surtout dans les troubles psycho-comportementaux et de la sénescence, ou dans les séquelles d'infarctus cérébraux :

- LUCIDRIL®, NOOTROPYL®, GABACET®, SERMION®, HYDERGINE®, PARIEVAL®, TANAKAN®,

Un groupe assez divers, de molécules, dont leur indication est dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle.

- ACTI 5®, ARCALLION®, CEREBROL®, CLEREGIL®, COGITUM®, DEBRUMYL®, ENCEPHABOL®, OLMIFON®, VIGILOR®, YSE®, GLUTAMAG®, ASSOCIATION VITAMINIQUES

Nous remarquons que la liste de ces produits a été terriblement réduite ces dernières années. Malgré des modifications structurales (destinées à diminuer leurs inconvénients), ces produits conservent une activité amphétaminique certaine.

b) *Les anorexigènes :*

Sur ces molécules, des modifications structurales ont également été réalisées dans le but de diminuer l'effet psychostimulant et de conserver l'effet anorexigène.

Elles ont toutes une activité excitante centrale et sympathomimétique indirecte périphérique, cependant toutes deux moins marquées.

1- LES ANOREXIGENES D'ACTION PROLONGEE

-	Amfépramone	ANOREX®	liste I	NR
-	"	MODERATAN®	liste I	NR
-	"	PREFAMONE®	liste I	NR
-	"	TENUATE DOSPAN®	liste I	NR
-	Fenproporex	FENPROPOREX® Retard	liste I	NR
-	Dexfenfluramide	ISOMERIDE®	liste I	NR
-	Fenfluramine	PONDERAL®		NR

Ces deux derniers produits ont moins d'effets psychostimulants, ils sont essentiellement sérotoninergiques.

2- LES ANOREXIGENES D'ACTION BREVE

-	Clobenzorex	DININTEL®	liste I	NR
---	-------------	-----------	---------	----

4. Mode d'action (6, 48, 112)

L'action sympathomimétique indirecte facilite la libération des catécholamines des fibres post ganglionnaires périphériques et celles contenues dans les vésicules présynaptiques des neurones du système nerveux central. On a un effet stimulant des récepteurs dopaminergiques et noradrénergiques.

Nous observons aussi une inhibition du recaptage de la noradrénaline, et une inhibition des monoamines oxydases. Les amphétamines stimuleraient la réticulée, stimulant ainsi le centre d'éveil.

5. Propriétés pharmacologiques et effets secondaires : (48, 59, 73)

a) Action sur le système nerveux central

Les amphétamines, par l'intermédiaire de leur action sur la noradrénaline et Dopamine, entraînent :

- Un état d'éveil, avec l'impression d'une plus grande facilité intellectuelle, une augmentation de la mémorisation.
- Un état de veille, avec une diminution de la sensation de fatigue.
- Une facilitation des réflexes.
- Un effet anorexigène (les amphétamines entraînent un sommeil végétatif) : la perte d'appétit est due à la stimulation du noyau ventro-médian.
- Une hyperthermie

La phase d'excitation est toujours suivie d'une phase de dépression. Selon les sujets on peut obtenir un effet euphorisant ou anxiogène.

b) Action sur le système nerveux autonome ou sympathique

avec :

- Hypertension avec vasoconstriction, ou hypotension selon les doses,
- Arythmie cardiaque,
- Stimulation de la respiration, avec bronchodilatation,
- Mydriase,
- Céphalée,
- Nausées, vomissements,
- Inhibition du péristaltisme intestinal.

c) Les effets secondaires

A l'arrêt brutal du traitement par les amphétamines, survient une phase de dépression due à leur action stimulante centrale, qui se manifeste par une hyperexcitation se traduisant par de l'agitation, de l'insomnie, des logorrhées, des troubles psychopathologiques comme les manies.

On observe des effets en rapport avec leur action sympathomimétique indirecte, c'est-à-dire de l'hypertension et de la tachycardie essentiellement.

Lors d'utilisation prolongée, on a un risque d'accoutumance et de dépendance psychique, ainsi qu'une pharmacodépendance (décrite en 1937) et une tolérance importante qui conduisent rapidement à une augmentation des doses.

d) Les contre-indications

- Toutes maladies psychiatriques en évolution.
- Signes d'involution séniles (troubles de mémoire, asthénie, apathie, impuissance, petits troubles du jugement).
- Les épilepsies, sauf dans certains cas à petites doses.

6. Indications thérapeutiques (12, 113)

Elles ne sont pratiquement plus utilisées en thérapeutique depuis que la plupart des substances sont inscrites à la liste des stupéfiants et à la liste I. Les indications sont rares et doivent rester exceptionnelles :

- Les hypersomnies.
- Les narcolepsies ou syndrome de Gelineau, à des posologies de 10 à 60 mg/j en 2 fois : Seule véritable utilisation des amphétamines.
- La maladie de Parkinson (conduisant à l'augmentation de l'activité dopaminergique striatale et corticale). Mais actuellement on préfère d'autres thérapeutiques beaucoup plus maniables.
- En association avec du phénobarbital pour corriger la bradypsychie et l'apathie qu'il induit : ainsi avec l'ORTENAL®, utilisé dans le traitement de l'épilepsie.
- Les troubles fonctionnels du comportement chez l'enfant "hyperkinétique".

- Les asthénies physiques et psychiques.

Seule l'utilisation est efficace en convalescence post-infectieuse, sinon elle est inutile et dangereuse : or il faut rechercher l'étiologie de la fatigue physique, car elle peut masquer une dépression en masquant le signe d'alarme : "la fatigue". Attention, elles induisent une dépendance !

- Dans les cures amaigrissantes comme anorexigène, dans le traitement de l'obésité, mais attention, bien que leur efficacité soit prouvée dans cette indication, les dangers qu'elles font courir sont importants : toxicomanie, amaigrissement trop rapide, ce qui nécessite une très grande prudence de la part du prescripteur dans les doses prescrites et la durée du traitement.

- En psychiatrie (mutisme).

- Usage non médical :

. le dopage : les amphétamines augmentent la performance et l'endurance des sportifs.

. Les cures d'amphétamines en période d'examens chez les étudiants augmentent l'éveil et la capacité de mémorisation, diminuent la fatigue.

7. Les conditions de délivrance (13, 113)

L'amphétamine n'est plus disponible en France (en médicament) sous sa forme pure. Le Tonédron®, qui appartenait au tableau B, a été supprimé de la vente il y a quelques années.

L'inscription des amphétamines dans les différentes listes de délivrance est loin d'être logique.

Si la plupart des amphétamines nootropes sont inscrites à la liste des stupéfiants (par un décret du Journal Officiel du 11 Octobre 1967), aucune des amphétamines anorexigènes n'y est inscrite. Il est donc relativement facile aux toxicomanes de s'en procurer et ils n'hésitent pas à le faire.

Ainsi, la législation se fait plus en fonction d'impératifs sociaux et économiques que suivant des principes pharmacologiques. Dans certains cas de préparations magistrales, on peut obtenir la confection de gélules contenant de l'amphétamine pure sous forme de sulfate.

8. Les toxicomanies aux amphétamines (6, 13, 73, 79, 80, 94, 99, 103)

Le risque toxicomanogène est ici, avec les amphétamines, absolument majeur. Ce risque est en fait connu depuis la deuxième guerre mondiale au cours de laquelle ces substances furent largement utilisées par les armées de différents pays. Le premier pays ayant été confronté au problème de la toxicomanie aux amphétamines fut le JAPON, où les amphétamines étaient alors distribuées dans les usines d'armement pour augmenter la production. A la fin de la guerre, une large publicité fut faite pour permettre l'écoulement des stocks constitués et en 1950 on comptait 500 000 toxicomanes aux amphétamines.

En FRANCE, l'intoxication amphétaminique est plus récente. Mais l'inscription à la liste des stupéfiants, des amphétamines nooanaleptiques (et de toutes les préparations injectables) a réduit l'utilisation des ces produits en toxicomanie. Cependant les anorexigènes étant inscrits à la liste I ou II sont plus faciles à obtenir et sont donc utilisés par les toxicomanes.

Aujourd'hui, les cas de toxicomanie aux amphétamines sont relativement rares, car depuis plusieurs années l'amphétamine et la métamphétamine ont disparu de la pharmacopée en raison des abus qu'elles engendraient. La réglementation a limité l'usage des autres amines de synthèses (Tonédrone®, Captagon®)

D'autres produits stimulants possèdent les mêmes propriétés et les mêmes inconvénients. Tous peuvent donner lieu à des abus (Ordinator® : promotine), cependant les plus utilisés dans ce but sont surtout les anorexigènes à l'exception de la dexfenfluramine (isoméride®) En effet, ces spécialités sont dérivées des amphétamines et entraînent les mêmes abus (dinintel®, tenuate d'ospan®)

Toutefois nous incluons la toxicomanie aux amphétamines dans notre travail, car elle fut importante dans les années 1967-1973 ; en 1972 une ordonnance sur 8 aux USA, comprenait une amphétamine, la pharmacopée américaine comprenait environ 120 marques d'amphétamines

De plus, l'existence d'amphétamines non inscrites à la liste des stupéfiants, peut permettre une recrudescence de ce phénomène, si une prescription n'est pas rigoureuse et si le suivi du patient n'est pas systématique.

Nous parlerons de deux catégories de toxicomanies :

- la toxicomanie pure aux amphétamines,
- l'usage des amphétamines dans un contexte de polytoxicomanies.

a) La toxicomanie isolée aux amphétamines

Elle concerne les sujets prédisposés qui à la suite d'une prescription médicale d'anorexigènes continuent de manière prolongée leur traitement, ou les sujets asthéniques qui découvrent les vertus stimulantes des amphétamines (toujours après prescription médicale), en augmentant les doses et ne pouvant plus s'en passer.

Comme nous l'avons déjà précisé, les anorexigènes ont une structure chimique telle que les effets psychostimulants sont diminués, mais toutefois existants.

Le clobenzorex, l'amphépramone, le fenproporex sont reconnus comme susceptibles d'être détournés de leur usage dans beaucoup d'enquêtes.

Le DININTEL® est tout particulièrement dans ce cas, mais il est susceptible d'engendrer une pharmacopsychose. Suivant l'avis de plusieurs thérapeutes en toxicomanie, l'association dinintel®-survector® ne serait pas exceptionnelle.

Les anorexigènes sont consommés à 80 % par la gente féminine.

L'efficacité de ces produits n'est que transitoire, l'effet anorexigène s'atténue après 4 à 5 semaines, il s'accompagne d'une stimulation du système sympathique qui se traduit par des palpitations, de la tachycardie, des poussées tensionnelles.

La nervosité, l'irritabilité, l'anxiété sont fréquentes. Cette augmentation de la tension anxieuse peut majorer les pulsations boulimiques et amener alors une augmentation de la prise d'anorexigènes.

Ces produits poursuivis autant que le régime, remplacent la toxicomanie alimentaire, par une toxicomanie médicamenteuse, sans pour autant régler les problèmes de l'obésité.

De plus l'insomnie fréquente, si elle est bien tolérée au début, risque de provoquer une fragilisation des défenses psychologiques du

sujet. Cette insomnie persistante à dose élevée et de plus en plus prolongée, avec un retentissement diurne évident, amène alors tout naturellement à une consommation d'hypnotique.

Enfin après quelques semaines, il existe un risque d'apparition d'un état dépressif avec des risques de suicide, inhérents à celui-ci. On voit donc que l'abus d'anorexigènes est, à tous égards, particulièrement dangereux.

Les autres points de rencontre avec les amphétamines sont :

- Les sportifs recherchant les effets stimulants lors d'efforts.
- Les étudiants qui en période d'examen, prennent les amphétamines pour leurs effets stimulants de la vigilance, facilitant le travail intellectuel, et l'amélioration de la mémoire.

la fatigue dans ces cas, ne se sent pas, bien que présente, alors l'individu ne se repose pas pour récupérer et peut ainsi dépasser ses limites physiologiques jusqu'à l'épuisement total.

Mais attention, la tolérance à l'effet psychostimulant, se développe rapidement.

La psychodépendance aux amphétamines décrites en 1937 est le problème majeur de leur utilisation. La dépendance psychique est beaucoup plus forte que la dépendance physique ; le sevrage est essentiellement caractérisé par une importante asthénie.

Les produits de prédilection pour le dopage sont :

- Fenetylline : CAPTAGON®
- Fénozolone : ORDINATOR® (entraînant des troubles psychotiques graves en cas de traitement prolongé) très utilisé par les étudiants.

L'abus chronique d'anorexigènes ou de psychostimulants est une automédication fréquente. Les psychamines (Ordinator®, Promotil®, Captagon®) ont des effets comparables en intensité aux amphétamines. Certains abus d'Arcalion® ont été répertoriés, mais la consommation excessive des médicaments antiasthéniques n'entraîne pas d'effets indésirables autres que des nausées, irritabilité, une recrudescence d'anxiété, des troubles du sommeil.

La Captagon® (50 mg) est un produit de la classe des amphétamines inscrit à la liste de stupéfiants. Son action est identique à celle de l'amphétamine complétée par la théophylline qui est aussi un stimulant psychique.

L'Ordinator® est proche de l'amphétamine, bien connu des toxicomanes et particulièrement facile à se procurer (liste I) à l'aide d'une ordonnance détournée. La posologie moyenne est comprise entre 2 à 3 comprimés par jour, mais si on augmente les doses on obtient une action exactement identique à celle de l'amphétamine.

Le Survector® entre dans la catégorie des médicaments frontières. Il est détourné de son usage en augmentant les doses afin d'obtenir des effets identiques à ceux des amphétamines.

Les autres psychostimulants n'entraînent pas de pharmacodépendance, ni de tolérance. Il serait bon, alors de préférer ce genre de produits (lors d'une période d'examen) car le rapport risque/bénéfice est nettement plus faible.

La toxicomanie aux amphétamines n'est pas nécessairement le fait de "délinquants", elle est souvent le prolongement de médication antérieure, légalement prescrite par un médecin dans un cadre de thérapeutique bien précise.

b) Dans un contexte de polytoxicomanie

On peut observer deux catégories, au sein des polytoxicomanes.

- Les sujets désirant potentialiser les effets de certaines drogues comme les substances hallucinogènes et la cocaïne.
- Les sujets qui utilisent les amphétamines comme substance d'éveil afin de corriger l'activité narcotique des opiacées et des barbituriques.

Les amphétamines sont utilisées par les toxicomanes à des doses en général supérieures à 10 mg par absorption ou par voie intraveineuse, parfois associées à l'héroïne (speed ball) dont elle modifie l'intensité et la qualité du flash ressenti. Les anorexigènes sont prescrits normalement à la dose de 1 à 3 prises par jour.

- Par absorption : les abus, consistant dans l'absorption de fortes doses d'anorexigènes vont, de 50 à 200 comprimés par jour.

- Par voie parentérale : la dose habituelle de la plupart des toxicomanes est de 30, voire 60 comprimés de 25 mg chacun. Pour préparer les solutions, ils procèdent de la manière suivante:

Ils écrasent les comprimés, agitent la poudre ainsi obtenue dans l'eau (en général du robinet ou de n'importe quelle autre provenance), ils laissent reposer le tout pendant un certain temps, puis versent la solution dans la seringue, la "pompe" en filtrant à travers un morceau d'ouate, "le filtre" avant de procéder à l'injection. "Les doses sont utilisées et administrées jusqu'à 4 ou 5 fois par jour et représentent au total de 120 à 300 comprimés quotidiens"

Les toxicomanes qui utilisent de l'amphétamine en obtiennent assez facilement à partir de l'ortenal® : association de phénobarbital, d'amphétamine sulfate inscrit à la liste I et que l'on peut se procurer très facilement à partir d'une ordonnance détournée.

Cette spécialité, qui garde par ailleurs peu d'intérêt compte tenu de l'existence d'autres associations (Alepsal®, caféine et phénobarbital), devrait être retirée du commerce car une opération chimique simple permet de séparer le phénobarbital du sulfate d'amphétamine. Il suffit de dissoudre un comprimé d'ortenal® dans un verre d'eau : l'amphétamine sulfate est très soluble dans l'eau, le phénobarbital insoluble se dépose au fond du verre. Une décantation et une filtration permettent ensuite de recueillir une solution d'amphétamine sulfate pure.

On peut inhaler ces substances, plutôt que se les injecter, mais les toxicomanes notamment les héroïnomanes prennent plutôt les amphétamines par voie intraveineuse, car les effets sont plus intenses.

Or les personnes n'ayant jamais pris de drogues autrement que par ingestion ou par inhalation, répugnent à employer l'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, qui sont en général réputées pour être douloureuse. "De plus la seringue est perçue comme étant le point de démarcation entre les drogues mineures et les drogues majeures."

Dépendance, tolérance :

La tolérance est rapide et marquée. La dépendance psychologique est tout particulièrement importante.

On ne peut interrompre l'intoxication sans manifestations psychiques, telles que la sensation de vide extérieur et d'anxiété intense avec une agitation motrice...

L'utilisation régulière même à forte dose ne provoque pas de véritable dépendance physique. L'arrêt de la consommation entraîne un état d'épuisement intense et des réactions de dépression, d'anxiété, d'hypersomnie et de comportement boulimique,...

En fait ces symptômes sont souvent la conséquence d'un état d'extrême fatigue, qui était masqué par la surexcitation provoquée par les amphétamines.

1- INTOXICATION AIGUE

A forte dose par voie intraveineuse, le "flash" est extrêmement violent, une douleur partant de l'épigastre montant à la tête donne une impression "d'éclater".

Un tableau d'allure maniaque se développe avec une sensation de possibilités psychiques et physiques infinies, d'excitation intellectuelle et de logorrhée, d'euphorie, d'hyperactivité motrice et sexuelle, d'insomnie, d'anorexie.

Sur le plan physique il se produit une hypertension avec bouche sèche, tremblement, tachycardie, transpiration, manque de coordination, bronchodilatation, augmentation de température, mydriase. A cette phase d'exaltation succède un état dépressif, une "descente", extrêmement pénible, poussant le sujet à renouveler les injections.

La mort peut survenir à la suite d'une fièvre trop importante, une insuffisance cardio-vasculaire aiguë ou parfois à une hémorragie cérébrale.

L'utilisateur va chercher le "flash" c'est-à-dire une grande euphorie et un état d'excitation intense qui succèdent à cet "éclair agréable", avec une jouissance extrême. Après le "flash" survient souvent un état dépressif.

A forte dose l'amphétamine est responsable de syndromes psychotiques avec des hallucinations visuelles, qui sont souvent recherchées.

2- INTOXICATION CHRONIQUE

L'amphétaminomanie comporte une succession de cycles toxicomaniaques itératifs de quelques jours lorsque les doses injectées par jour sont nombreuses, jusqu'à ce que le sujet très fatigué, amoindri, s'endorme profondément. Après plusieurs jours d'arrêt, il recommencera à se "shooter".

L'abus chronique d'anorexigènes ou de psychostimulants est un phénomène qui touche en général des populations assez stéréotypées :

- l'étudiant
- l'obèse
- la jeune femme soucieuse de son poids
- le sportif
- le polytoxicomane

Cet abus chronique peut être à long terme cause d'amaigrissement, d'altération de l'état général, de troubles du caractère, de raptus anxieux, de syndromes déficitaires et d'états dépressifs majeurs mal compensés par une augmentation des doses ingérées, voire de psychoses délirantes chroniques en général interprétatives.

Ce délire paranoïde est un délire de mécanisme interprétatif et hallucinatoire acoustico-verbal, à thèmes de persécution, avec de fortes décharges anxieuses, sur un fond d'excitation psychomotrice.

Il existe un risque d'auto ou d'hétéro-agression, car l'effet "parano" fait alors parti du "trip", et la peur envahit la personne qui se sent traquée, insultée, persécutée, ce qui peut conduire au suicide ou à la violence.

Un toxicomane peut se piquer entre 3 et 13 fois par jour.

Quant aux troubles du comportement, il s'agit d'une activité débordante centrée sur des besoins mineurs.

Par exemple : On a eu la description d'un besoin compulsif et perfectionniste comme cirer ses chaussures ou se curer les ongles pendant des heures, certains ont enfilé des perles pendant plusieurs heures sans interruption. Ce délire s'arrête à la fin de l'intoxication, mais laisse place à un déficit thymique, plus ou moins durable.

Ainsi à long terme les amphétamines entraînent des déficiences dans le fonctionnement des systèmes, nerveux central, cardiovasculaire et gastro-intestinal

Il n'est pas excessivement difficile à un tel individu de se procurer les amphétamines car elles sont commercialisées sous forme de médicaments faciles à trouver et d'un prix, relativement peu élevé, si le toxicomane parvient à se faire délivrer une ordonnance.

Remarque :

A long terme la tolérance s'installe, le toxicomane aux amphétamines connaît généralement des problèmes de malnutrition ou d'infections consécutives à sa faiblesse organique. La violence va également apparaître.

9. Le traitement (6, 18, 94)

Intoxication aiguë

Il faut essayer d'évacuer le toxique par vomissement ou par lavage gastrique quand la prise s'est faite par voie orale.

On favorise la sédation par des médicaments comme les hypnotiques et les neuroleptiques.

Une surveillance neuro-respiratoire et cardiovasculaire est instaurée. Une diurèse osmotique neutre, est nécessaire. On lutte contre l'hyperthermie avec des neuroleptiques (halopéridol).

L'acidification des urines est très importante, car le taux d'excrétion urinaire d'amphétamine inchangée est augmenté en milieu acide.

Sevrage

Les amphétaminomanes viennent rarement se faire désintoxiquer. Il n'ont pas réellement de syndrome de sevrage avec des signes physiques, seuls des signes psychiques sont observés. Mais comme la plupart du temps, il s'agit de polytoxicomanes, avec association d'alcool, de sédatif, d'héroïne, il faut être vigilant aux syndromes de sevrage de ces produits associés. Un sevrage peut être envisagé en milieu hospitalier.

10. Remarques (59)

Aux Etats-Unis, les insuffisances et les retards de la législation en matière de substances toxiques ont laissé à des chimistes la possibilité de brancher des radicaux chimiques méthyles (par des réactions de substitution assez simples) sur des molécules initiales d'amphétamine.

La synthèse de ces produits amphétaminiques est assez simple, et ne nécessite pas un gros appareillage. Cependant, si la synthèse n'est pas conduite dans les conditions requises de température, on observe la formation de composés très toxiques pour le système nerveux central.

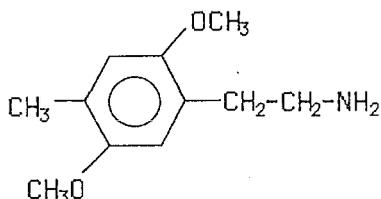
De nombreux accidents ont été répertoriés aux Etats-Unis, permettant ainsi la découverte de ces produits. Ces accidents ont conduit à un intense syndrome parkinsonien.

En réalité, ces substances amphétaminiques "bricolées" appelées "Designer drugs" ne sont pas autorisées, mais elles ne sont pas interdites du fait de leur absence sur les listes répertoriant les drogues illicites. Donc il est impossible de mettre en oeuvre la procédure judiciaire de répression alors que leurs précurseurs : les amphétamines sont interdites.

On aboutit ainsi à de nouvelles "amphétamines", dont les propriétés sont plus hallucinogènes (psychodysléptiques) ou présentent des effets euphorisants et aphrodisiaques plus marqués.

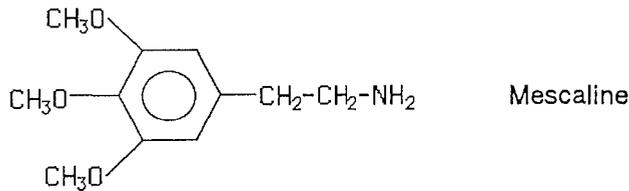
On peut citer ainsi :

- le DOM (dihydroxy-méthyl-amphétamine) encore appelé STP (sérénity, tranquillity, peace) :



- le MDA = 3,4 méthylène dioxyamphétamine

- et surtout le MDMA encore appelé (ECTASY) qui est une amphétamine méthyoxylée 3-4 méthylène-dioxy-met-amphétamine. Sa formule ressemble à celle de la mescaline



11. Cas cliniques (81)

Suzanne âgée de 36 ans est admise dans le service de toxicologie après 7 ans d'histoire d'abus avec les amphétamines et les benzodiazépines (Valium®). Elle souffre à l'origine de dépression et d'anxiété et d'après son propre rapport, elle est devenue dépendante des amphétamines et du valium®.

Elle utilisait régulièrement depuis 1977 ces drogues, et lors de son admission à l'hôpital, elle prend 2 grammes de sulfate d'amphétamine par semaine, et de nombreux comprimés de benzodiazépines par jour.

Elle n'a jamais pris d'opiacés, de barbituriques, d'hallucinogènes, ou d'analgésique. Mais de temps à autre, elle utilise un peu de Marijuona. Les amphétamines lui permettait d'être toujours, compétitive dans son travail, de surmonter son anxiété, d'améliorer ses échanges sociaux,...

Autre cas clinique :

Mme X 30 ans se présente pour une cure de désintoxication au DININTEL® et NICORET®.

Elle prend du DININTEL® depuis 2 ans pour une boulimie (actuellement elle est à 5 comprimés/jour), elle a arrêté de fumer depuis 2 ans et a compensé par du NICORET® (96 comprimés tous les 2 jours).

Le NICORET® comprend 2 mg nicotine par gomme soit 192 mg de nicotine tous les 2 jours.

C'est une personne qui a des problèmes de couple, une activité professionnelle. Elle était boulimique, et depuis 2 ans, elle est devenue anorexique.

Traitement hospitalier :

- IMOVANE® : 1 à 2 comprimés/jour

Le sevrage du DININTEL® a été positif, celui du NICORET® est un échec.

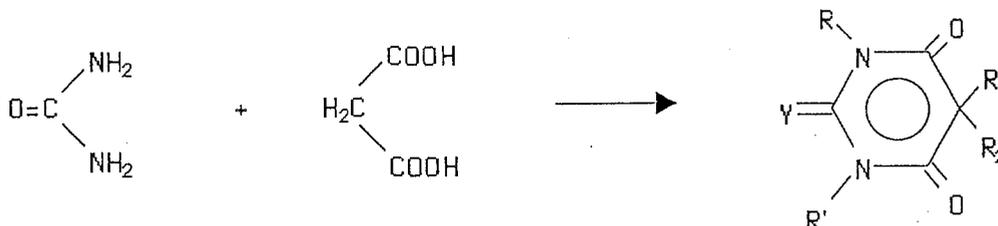
C) LES BARBITURIQUES

Depuis la découverte du barbital par Fischer et Von Mering en 1903, le jour de la Sainte Barbara, de nombreux dérivés barbituriques ont été utilisés dans le monde : hypnotiques d'élection dans les années 1950, ils ont fort heureusement été supplantés par les Benzodiazépines.

A l'heure actuelle, leurs indications thérapeutiques sont réduites et devraient se limiter aux épilepsies. L'utilisation pour les insomnies, devrait être proscrite, mais le nombre de molécules disponibles reste élevé.

1. Structure et synthèse (94, 95)

Les barbituriques sont des uréides à chaîne fermée, dérivant de l'acide barbiturique inactif par lui-même. Mais toutes transformations chimiques sur la molécule de base conduisent à des composés pharmacologiquement actifs.



La nature des radicaux, et surtout le nombre des atomes de carbone, ont une influence sur la qualité et l'intensité des effets.

2. Les barbituriques à l'officine (1, 13, 26, 52, 69, 95)

La classification des barbituriques se fait en fonction de la durée d'action et de la 1/2 vie biologique de la molécule (égale au temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration maximale plasmatique atteinte après administration du produit).

Durée d'action (heure) D.C.I

longue

8 à 12 heures : Barbital (VERONAL®)
 Phénobarbital (GARDENAL®)

Moyenne

4 à 8 heures : Amobarbital (EUNOCTAL®)
 Butalbital, butobarbital, allobarbital

Courte

2 à 4 heures : Cyclobarbital, heptabarbital
 pentobarbital (NEMBUTAL®)
 Sécobarbital (IMMENOCTAL®)

Très courte

0,30 à 1 heure : Penthiobarbital (PENTOTHAL®)

Parmi les médicaments renfermant des barbituriques, quelques spécialités pharmaceutiques ont été "élues" par les toxicomanes. Il s'agit généralement de barbituriques à action courte.

Les produits les plus utilisés seraient :

- IMMENOCTAL® ou Sécobarbital (supprimé en 1990)
- BINOCTAL® ou Sécobarbital + amobarbital
- NEMBUTAL® ou Pentobarbital
- VESPERAX® ou Sécobarbital brallobarbital + hydroxyzine (supprimé en 1990)
- OPTALIDON® avec butalbital

Rappelons que le Phénobarbital (Gardenal®) semble ne pas être toxicomane.

Le Ministère de la Santé a inscrit (Octobre 1988) à la liste des stupéfiants, les barbituriques d'action rapide, les plus utilisés par les toxicomanes (BINOCTAL®, SUPPONOCTAL®, INSOMNYL®, NOCTADIOL®, SONUCTANE®).

3. Pharmacologie et pharmacocinétique (49, 65, 69, 113)

a) Mécanisme d'action

Le cerveau est la cible de toutes les drogues toxicomanogènes qui agissent à deux niveaux.

- Au niveau neuronal : en perturbant le fonctionnement des neurotransmetteurs.
- Au niveau structural : en altérant celui des structures clés du cerveau.

1- EFFETS DES BARBITURIQUES SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les molécules vont réaliser une dépression descendante partant du cortex, atteignant les différents noyaux, le bulbe puis la moelle.

Sur le cortex cérébral

Les barbituriques entraînent une baisse globale de l'activité corticale, d'où leurs propriétés pharmacologiques : effet sédatif à faible dose de substance à longue et moyenne durée d'action, effet hypnotique avec diminution du sommeil paradoxal (III), effet anesthésique général avec le THIOPENTAL® et faible effet analgésique.

Sur le thalamus

On a une diminution de l'excitabilité des fonctions sensibles, visuelles, auditives, motrices, végétatives et psycho-affectives.

Sur l'hypothalamus

Une diminution de son activité inhibe les sécrétions hypophysaires et le phénomène de thermorégulation.

Sur le système limbique

Son inhibition explique les effets psychotropes, anxiolytiques ou stimulants des barbituriques.

Sur le bulbe rachidien

On observe l'inhibition des centres réglant l'activité respiratoire et cardiovasculaire.

Sur le tronc cérébral

Il existe une inhibition avec hypotonie.

2- EFFETS DES BARBITURIQUES SUR LE SYSTEME NERVEUX VEGETATIF

Les perturbations relèvent plus d'une modification fonctionnelle des centres neurovégétatifs que d'une action directe sur l'organe effecteur.

Système respiratoire

Légère dépression, comme au cours du sommeil normal, mais, à fortes doses, on aboutit à la paralysie des centres respiratoires suivie de la mort.

Système cardiovasculaire

Légère hypotension à doses hypnotiques et choc à doses toxiques.

Système digestif

Diminution des sécrétions et de la motricité du tractus.

Système hépatique

Faible toxicité hépatique, mais il y a stimulation des enzymes des microsomes. Les barbituriques provoquent la biogenèse des enzymes qui induisent leur métabolisme et le catabolisme d'autres médicaments.

Donc attention aux associations médicamenteuses, notamment avec ceux dont la fenêtre thérapeutique est faible.

b) Utilisation

Ce sont des hypnotiques. Ils n'entraînent pas un sommeil physiologique, ils diminuent le sommeil rapide et les stades III et IV du sommeil lent, et il existe alors une dette importante en sommeil rapide qui provoque un phénomène de rebond à l'arrêt brutal de cette thérapeutique : 40 à 45 % du sommeil paradoxal par nuit provoque des insomnies et hallucinations.

Donc leurs prescriptions doivent être limitées dans le temps pour éviter l'installation d'une dépendance physique et psychique et arrêtées progressivement afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage. Leur emploi est donc aujourd'hui de plus en plus restreint, au profit des benzodiazépines du fait de leurs effets secondaires plus limités et du risque d'intoxication mortelle presque nul.

c) Pharmacocinétique

On recherche une action intermittente : un bon hypnotique doit pouvoir induire rapidement le sommeil et donner un bon réveil ; il faut alors un pic plasmatique précoce et une demi-vie courte pour éviter l'accumulation du médicament ou de ces métabolites actifs, car on administre quotidiennement ce médicament.

Rôle du foie :

Le rôle dans la désintoxification des barbituriques est remarquable pour les barbituriques rapides, mais insignifiant pour les barbituriques qui subissent une élimination urinaire prépondérante.

Cette transformation s'effectue par l'intermédiaire de systèmes enzymatiques situés dans le reticulum endoplasmique des microsomes hépatiques.

Les quatre mécanismes sont :

- L'ouverture du noyau
- L'oxydation des chaînes latérales
- La désulfuration pour les thiobarbituriques
- la N-désalkylation

Conjugaison :

Elle a lieu entre groupement OH de la molécule et le Glucose ou l'acide glucuronique

Elimination :

Au niveau rénal, accessoirement biliaire, ou fécale.

- Soit sous forme native, surtout pour les barbituriques lents, réabsorbés par le tubule rénal proximal. Aussi il faudra alcaliniser les urines pour accroître le taux de molécules ionisées et réduire leur réabsorption rénale.
- Soit sous forme de métabolites, surtout pour les barbituriques rapides.

d) Effets secondaires

Des réactions nerveuses peuvent apparaître : de la somnolence et des vertiges au réveil, des céphalées ainsi que des effets paradoxaux de type phénomènes d'excitation, également certaines réactions cutanées allergiques généralement banales.

L'utilisation chronique des barbituriques conduit à des troubles de l'humeur : dépression, euphorie, troubles caractériels, du comportement, de l'irritabilité, des états confusionnels avec onirisme.

De rares complications rhumatologiques surviennent au niveau de l'épaule principalement, c'est le rhumatisme Gardenalique. A forte doses, les barbituriques provoquent une dépression respiratoire par une montée du seuil de sensibilité au gaz carbonique.

e) Tolérance (1, 49, 95)

C'est un phénomène fréquent qui s'explique par l'induction enzymatique et une adaptation du tissu nerveux.

L'induction apparaît entre le 20 ème et le 90 ème jour et peut se prolonger jusqu'à 10 jours après le sevrage.

Les barbituriques étant des activateurs enzymatiques, ils induisent leur propre catabolisme et les quantités nécessaires pour obtenir la même concentration tissulaire et les mêmes effets sont alors augmentées.

Il existe une rapide tolérance croisée entre barbituriques et alcool : une ingestion régulière d'alcool induit une tolérance barbiturique et vice versa.

La tolérance à l'effet hypnotique se développe rapidement. Les toxicomanes peuvent atteindre des doses quotidiennes supérieures à 1 gramme sans signes cliniques majeurs, mais il suffira de 5 cg de plus pour aboutir au coma.

Malgré la tolérance, la dose létale reste inchangée et la marge de sécurité des toxicomanes se réduit de plus en plus. Ce phénomène pharmacologique est une des causes de décès fréquente au cours des barbituomanies.

4. Toxicomanies (1, 6, 18, 64, 66, 69, 76, 95, 96, 117)

a) Introduction

Comme pour les amphétamines, cette toxicomanie n'est pas le fait exclusif de "délinquants" car il est fréquent que l'usage de ce produit ait été initialement prescrit par un médecin dans le cadre d'une thérapeutique toute légitime.

b) Les produits utilisés (1, 69)

Selon une enquête réalisée par le C.E.I.C. de Bordeaux en 1986, la liste des barbituriques d'action rapide les plus utilisés par les toxicomanes était la suivante : (voir tableau ci-après)

LISTE DES BARBITURIQUES LES PLUS

UTILISES PAR LES TOXICOMANES

SPECIALITES	LABORATOIRE	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE D.C.I.	FORMES PHARMACEU- TIQUES	LISTE
Nembutal®	ABBOTT	Pentobarbital Na+ R	Capsules Suppositoires	I
Binotal®	HOUDE-I.S.H.	Amorbarbital I+ Sécobarbital Na+ R	Comprimés	I
<u>Ainsi que :</u>				
Suppoptanox®		Vinylbarbital	Suppositoires	I
Optanox®	VALPAN	Vinylbital R	Comprimés	II
Sonéryl®	SPECIA	Butobarbital I	Comprimés	II
Butobarbital®		Butobarbital	Suppositoires	II
<u>Et les associations :</u>				
Dormopan®	BAYER-PHARMA	Hexobarbital I+ Cyclobarbital Ca++ R + Carbromal	Comprimés	II
Noctadiol®	MILLOT-SOLAC	Amobarbital I + Sécobarbital Na+ R + Méprobamate	Comprimés Suppositoires	I
Supponéryl®	THERAPLIX	Butobarbital I + Camphre	Suppositoires	I
Neurinase®		Barbital + Valériane	Comprimés Suspensions buvables	II
Sympathyl®	INNOTHERA	Phénobarbital L		II
Vériane Bunat		Phénobarbital L + Valériane	Comprimés Suppositoires Solutions buvables	II
Dolsom®		Amobarbital + Prométhazine	Comprimés	II

- L : Barbituriques à action lente
R : Barbituriques à action rapide
I : Barbituriques à action intermédiaire

En 1904, Clarke et Hold, publient des notes sur les premières intoxications aiguës volontaires : les barbituriques apparaissent très vite comme un moyen "propre" de suicide.

En 1925, le pouvoir toxicomane des barbituriques est perçu comme : *"variable selon les individus, les différents composés, le mode d'emploi; peu manifeste dans la plupart des cas; dissimulé par certains sujets, confondu parmi les manifestations psychopathiques, généralement méconnues et par les malades et par ceux qui les traitent"* Le Guillant.

En 1948, aux USA, le gouvernement s'inquiète sur la fabrication de médicaments barbituriques qui dépasse de beaucoup les besoins.

En 1950 : On assiste à une prise de conscience de l'accoutumance aux barbituriques, ils font alors la preuve de l'existence d'une toxicomanie authentique et la gravité de l'état de manque.

En 1970 : les jeunes de "l'illégal drug culture" peuvent se fournir au marché noir : En comprimés de Sécobarbital "Red, Red deuil, Mexican red, downers,..." et en comprimés de Pentobarbital "Yellow, Yellow jacket, Nembies,..."

En 1972 Swartz classe les toxicomanes aux barbituriques rapides :

- Ceux qui les prennent pour échapper aux stress,
- Ceux qui cherchent leur effet euphorisant ou stimulant paradoxal,
- Ceux qui espèrent contrer les effets d'autres drogues (surtout les amphétamines),
- Ceux qui les prennent en association avec d'autres drogues pour leurs effets synergiques (alcool, opiacées),
- Ceux qui les prennent en sevrage d'autres drogues.

c) La toxicomanie barbiturique classique (69, 76, 96)

Les barbituriques sont initialement prescrits pour des troubles du sommeil. On assiste ensuite à une escalade de la posologie pour retrouver l'assoupissement que les sujets ont appris à connaître et à apprécier. Puis dans un deuxième temps sont recherchés deux phénomènes : soit la brutalité de l'endormissement avec un état proche du coma pour fuir les conflits et les tensions, soit, paradoxalement, un état presque hypomane avec euphorie, optimisme et afflux de pensées.

Ce deuxième type de toxicomanie est le fait essentiellement d'adultes de 30 à 50 ans. La proportion de membres de professions médicales et para-médicales est élevée. Elle est généralement secrète, dissimulée et souvent assez bien contrôlée, l'insertion sociale restant très longtemps satisfaisante.

Les doses quotidiennes varient entre trois et quatre comprimés et trente comprimés par jour, avec une moyenne de six à huit par jour.

La dépendance physique est importante, traduite par le syndrome de sevrage que nous décrirons ultérieurement. La tolérance favorise l'augmentation des doses qui se rapprochent alors de la dose toxique. Il existe souvent une association avec l'alcool ou avec l'optalidon® (contient du butalbarbital).

d) La toxicomanie barbiturique moderne (69, 76, 96, 117)

Les médicaments sont ici détournés de leur usage, sous trois aspects : dans leur indication, dans leur posologie, dans leur administration

Elle est le plus souvent intégrée à une polytoxicomanie. Les barbituriques sont alors consommés : Soit pour potentialiser d'autres toxiques (alcool, amphétamines, autres hypnotiques), soit pour effacer certains désagréments des autres produits.

Les substances associées sont nombreuses, et il est rare que l'intoxication barbiturique soit prédominante. Les doses sont importantes, de deux à huit comprimés, et la voie intraveineuse est prédominante.

Les utilisateurs ayant dans ce cas là le "profil" et les conduites des toxicomanes à l'héroïne. Les barbituriques sont quelquefois utilisés par les toxicomanes à leur insu. En effet, les trafiquants ajoutent souvent à l'héroïne des barbituriques pour masquer la faible teneur en principe actif.

Les barbituriques peuvent également être utilisés dans une visée autothérapeutique, comme produit de remplacement lors d'une rupture d'approvisionnement et d'un état de manque.

Les barbituriques sont aussi utilisés par les toxicomanes, dans un but suicidaire.

Il est important de noter le récent détournement d'usage, dont fait l'objet (dans certains milieux d'adolescents), la spécialité pharmaceutique, le DOLSOM®. Elle associe un barbiturique : l'amobarbital, à la

prométhazine chlorydrate, en parts égales à raison de 0,75 g chacune par boîte de 30 comprimés.

Cette spécialité est en vente libre, inscrite à aucun tableau, non remboursée par la sécurité sociale, son faible coût (26 Frs environ, la boîte) est cependant peu dissuasif. Son utilisation abusive et contagieuse semble présenter une récente recrudescence (printemps 1989)

Elle est utilisée soit dans un but toxicomane à doses "filtrée" plus ou moins bien contrôlées, donnant des sensations ébrieuses soit en injections massives, où il est difficile de faire la part entre la recherche d'une "défonce" comateuse, et d'un flirt avec la mort et une véritable intention suicidaire.

Il ne faut pas sous-estimer la rapidité et la force de la dépendance physique et psychique induite par ce barbiturique. Le maintien de la commercialisation sous sa forme actuelle de cette spécialité pharmaceutique est dangereux et ne paraît pas médicalement justifié ! : Il s'agit d'une spécialité composite et hétérogène, contenant un barbiturique (dont l'usage se raréfie), délivrée sans aucun contrôle (certains hypnotiques barbituriques sont inscrits à la liste des stupéfiants)

e) Les phénomènes recherchés (1, 69)

Les effets recherchés ne sont pas indépendants des personnalités en cause ; l'effet toxicomane d'une drogue est un effet néoformé, né de la rencontre d'un sujet prédisposé et d'un produit, même s'il y a des points communs, aucun toxicomane ne ressent avec une drogue donnée, les mêmes expériences qu'un autre.

On différencie :

- Ceux qui recherchent avant tout les effets hypnotiques ; recherche d'un "endormissement à coup sûr", d'un "trou noir sans rêves", bref d'un état plus proche du coma que du sommeil ; la brutalité de l'endormissement obtenue avec le sécobarbital à dose suffisante, est particulièrement appréciée.
- Ceux qui mettent en avant les effets sédatifs et anxiolytiques, pour l'extinction des états pénibles. Les barbituriques chez eux, suspendent les fonctions d'émotivité et de perception. Ainsi les barbituromanes, dans une sorte de brouillard flou échappent au stress de la vie quotidienne mais également à un sentiment de souffrance affective permanent.

- Ceux qui recherchent l'euphorie, l'effet paradoxal de stimulation physique et intellectuelle; ils utilisent alors des prises fractionnées, régulièrement absorbées dans la journée, dès le réveil; et se sentent plus aptes à travailler, plus efficaces intellectuellement. L'état d'euphorie est également lié à un effet désinhibiteur du barbiturique proche de celui de l'alcool.

Les effets mixtes : Ils apparaissent rapidement après l'injection intraveineuse de barbiturique, et englobent tout un ensemble de sensations.

Les impressions physiques, se traduisent par une montée progressive des douleurs, qui se propagent dans tout le corps. Puis c'est une grande chaleur avec une sensation corporelle très vive. On observe aussi un grand bien être, une détente musculaire et psychique, une abstraction totale des angoisses. Puis s'instaure un sommeil profond, parfois proche du coma. C'est le "flash" qui désigne la sensation brutale, euphorique, intense, transitoire, éprouvée à la suite d'une administration massive par voie intraveineuse.

La veine piquée par le sujet est située par ordre de fréquence décroissante, au niveau du pli du coude, de l'avant bras, de la main, et de la verge chez l'homme. La technique d'injection est soit rapide, soit selon la méthode de la "poussette". Cette dernière consistant à aspirer un peu de sang veineux, puis à injecter le mélange obtenu, augmente la durée et l'intensité du flash, d'où le nom de "double flash".

f) *Les associations* (1, 6, 66, 69, 95)

La place des barbituriques dans les polytoxicomanies est difficile à évaluer exactement, chez les jeunes polyintoxiqués.

1- ASSOCIATION AVEC LES OPIACES

Elle vise à parfaire ou à rendre plus intense la sédation, l'ivresse "cotonneuse", ou l'engourdissement proche de la stupeur, du sommeil ou du coma. C'est un recours particulièrement fréquent quand l'héroïne est de mauvaise qualité ou en quantité restreinte, le sujet s'injecte les barbituriques en alternance au cours de la journée.

Les barbituriques tendent à atténuer une bouffée délirante chez un opiomane. Ils sont utilisés comme produit de substitution dans les états de manque aux opiacés, dans ce cas le sujet pratique une intraveineuse qui sert de "roue de secours" pour obtenir le flash.

2- ASSOCIATION AVEC LES AMPHÉTAMINES

Elles étaient fréquentes dans les années 1970/1975. Adjonction simultanée des barbituriques avec les amphétamines est assez rare. Cette association était utilisée pour parfaire les sensations et ressentir la facilité et l'euphorie des amphétamines, sans risque de résurgence anxieuse concomitante.

On notait des prises alternatives dans la journée. Les barbituriques sont absorbés au moment où cesse l'ivresse délirante des amphétamines, pour endiguer le malaise et l'angoisse de la "descente vers la réalité", péniblement vécue par le sujet.

Enfin, les amphétaminomanes après deux ou trois jours de consommation itératives, recourent aux barbituriques pour induire le sommeil, rompant le cycle de l'excitation hyperactive et provoquant par cette alternance un rythme artificiel excitation sédation. Cette modalité s'est raréfiée avec la régression de l'amphétaminomanie.

5. Intoxications (18, 69)

a) L'intoxication aiguë

Elle apparaît lors d'une consommation excessive.

- l'ivresse barbiturique : ce n'est pas vraiment une complication puisqu'elle correspond souvent à l'effet recherché.
- les accidents de surdosage.

1- IVRESSE BARBITURIQUE

Elle ressemble beaucoup à l'ivresse alcoolique, on y retrouve les mêmes symptômes :

- des troubles de l'équilibre, une démarche hésitante,
- des troubles de coordination motrice,
- des troubles de la parole,
- des troubles de l'humeur, avec une excitation maniaque ou agressive, nystagmus, tremblements des extrémités.

Cette période est suivie d'une période de sommeil ou de coma.

2- ACCIDENTS DE SURDOSAGE

Ils sont liés à la tolérance qui se développe rapidement. La marge qui sépare la dose nécessaire aux effets pharmacologiques et la dose létale se rétrécit.

La mort peut survenir à tout moment après un coma avec dépression cardiorespiratoire, et plus particulièrement lors de consommations intraveineuses.

Le surdosage peut-être secondaire à un comportement constaté dans l'intoxication barbituriques : l'automatisme de la drogue. Le sujet dans un état de semi-inconscience renouvelle ses prises, oubliant les précédentes (c'est ainsi qu'à été expliqué le décès de Marilyn Monroe, barbituromane notoire).

Le surdosage peut être volontaire en cas de suicide. Mais ces deux notions de surdosage involontaire ou volontaire ne sont pas vraiment distinctes.

b) L'intoxication chronique

Les intoxications chroniques apparaissent d'autant plus rapidement et sont d'autant plus graves qu'il existe une intoxication alcoolique associée.

La prise de barbituriques au long cours entraîne l'apparition:

- d'une détérioration intellectuelle qui porte surtout sur la mémoire, avec amnésie de fixation, un ralentissement intellectuel, des troubles de jugement, de l'apathie.
- de troubles neurologiques, avec incoordination motrice, atonie, tremblements....

Cette symptomatologie peut régresser à l'arrêt de l'intoxication mais peut également persister et aboutir à un syndrome démentiel irréversible.

En cas d'intoxication chronique, l'arrêt brutal des prises détermine un état de manque dû à la dépendance physique (et psychique) et qui se manifeste par un syndrome de sevrage.

c) Le sevrage

La probabilité de faire un accident sévère de sevrage augmente avec la durée et l'importance de l'intoxication. Signalons qu'il existe

des syndromes de sevrage néo-natal chez le nouveau-né de mère toxicomane.

La dépendance physique existe, elle est authentifiée par des phénomènes somato-psychiques traduisant le syndrome de manque avec angoisse, malaise, syncope, courbatures, nausées, tremblements, crises comitiales, douleurs abdominales...

Des accidents de sevrage plus sévères sont fréquents tels que :

- des crises convulsives : elles surviendraient dans 75 % des sevrages et s'observent entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour après l'arrêt.
- des bouffées confuso-oniriques : elles sont quasi constantes pour une intoxication à doses importantes. La symptomatologie est proche du délirium tremens avec des troubles de la conscience.
- il peut également apparaître un état anxio-dépressif plus ou moins prolongé.

d) Le traitement (1, 69)

Le traitement de sevrage est un sevrage immédiat et total du barbiturique rapide auquel on substitue du phénobarbital avec une équivalence de 30 mg de phénobarbital pour 100 mg de séco ou pentobarbital, puis on diminue les doses progressivement sous contrôle électroencéphalographique.

Ce traitement dure deux ou trois semaines en moyenne ; il nécessite, dans la très grande majorité des cas, une hospitalisation.

e) Conclusion (58)

On se rappellera que depuis le 15 Septembre 1988, les spécialités contenant du sécobarbital qui étaient inscrites à la liste I ont été transférées à liste des stupéfiants (règle des 60 jours), à la suite de l'extension des abus toxicomaniaques et du trafic illicite (dans le quartier des Halles à Paris, des comprimés contenant du sécobarbital pouvaient être revendus après avoir été obtenus par une ordonnance détournée de son usage).

La toxicomanie au barbiturique n'existe pratiquement plus aujourd'hui. Elle a tendance à être remplacée par la toxicomanie aux benzo-diazépines.

D) LES TRANQUILLISANTS

Ces anxiolytiques, couramment appelés tranquillisants, sont nés de notre civilisation du stress, inventés pour dissiper l'angoisse neurotique de notre fin de siècle.

Les tranquillisants appartiennent au groupe des psycholeptiques : médicaments qui provoquent une diminution de l'activité mentale.

Les tranquillisants sont anxiolytiques et sédatifs et luttent contre l'anxiété (état émotionnel caractérisé par l'inquiétude et l'anti-adaptation craintive de l'avenir). "L'anxiété est un état affectif ressenti péniblement au double plan psychologique et somatique, s'extériorisant de façon aiguë (crise anxieuse, agitation ou sidération), ou de façon indéfinie (attente anxieuse)". Le modèle maintenant classique d'évaluation de l'anxiété est l'échelle d'Hamilton, basée sur des items essentiellement somatiques".

1. Les tranquillisants à l'officine (28, 32, 41)

Le terme tranquillisant est imprécis et désigne l'ensemble des médicaments utilisés dans le traitement des maladies mentales. On a des tranquillisants mineurs : anxiolytiques, qui se différencient des tranquillisants majeurs : les neuroleptiques.

Les tranquillisants exercent, d'après Jen Delay, une action sédatrice sur la tension émotionnelle et l'anxiété. Ce sont des médicaments symptomatiques qui se définissent de façon négative sur le plan pharmacologique.

Les neuroleptiques sont souvent prescrits pendant plusieurs années dans le traitement des maladies mentales, mais ils ne créent que très rarement des phénomènes d'accoutumance. Il n'en va pas de même pour les tranquillisants mineurs, à qui nous consacrons ce chapitre

On retrouve des tranquillisants parmi les carbamates, parmi les dérivés du diphénylméthane, mais ces médicaments sont essentiellement représentés par la grande famille des benzodiazépines qui présente une nette homogénéité structurale. Les benzodiazépines représentent 30 % de la prescription médicale globale des pays occidentaux (30 comprimés par personne par an).

2. Pharmacologie (28)

a) Structure chimique

1- LES BENZODIAZEPINES

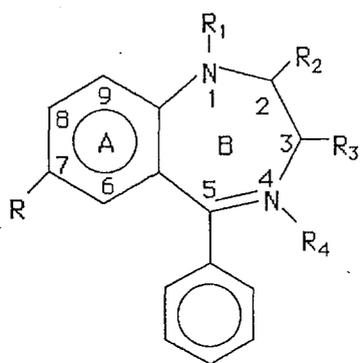
Les benzodiazépines sont constituées d'un hétérocycle à sept atomes, dont deux des sommets possèdent un atome d'azote. Le terme "azépine" désigne le cycle à sept atomes. L'adjonction d'un cycle benzénique est signifiée par le radical "benzo".

Selon la position des atomes d'azote, on différencie trois types de benzodiazépines :

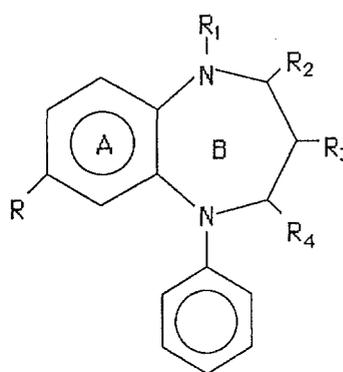
- Les 1-4 benzodiazépines qui représentent la plupart des BENZODIAZEPINES commercialisées.
- Les 1-5 benzodiazépines représentées par l'URBANYL®.
- Les 2-3 benzodiazépines représentées par le SERIEL®.

De minimes variations suffisent à modifier certaines de ces activités et à obtenir de ce fait une spécificité d'action.

Par exemple, les substitutions en position 7 paraissent essentielles à l'activité anxiolytiques, et celles en position 6 et 9, entraînent une diminution de cette activité.



1,4 Benzodiazépine



1,5 Benzodiazépine

appartient à la liste I
délivrée sur ordonnance,
non renouvelable, sauf si
c'est spécifié.

2- RELATION - STRUCTURE - ACTIVITE (17)

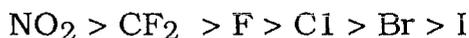
On a pu établir les relations existantes entre les modifications de structure chimique et les changements d'activité qu'elles induisent.

Sur l'hétérocycle de base (B) on trouve un substituant en 5 qui peut être :

- un groupe phényle dans la plupart des cas,
- un hétérocycle pyridylé (cas du bromazépam),
- un cycle partiellement hydrogéné (tétrazépam).

Une substitution sur le noyau aromatique fixé en 5 s'effectue toujours en position ortho. Sur un même cycle de base, l'introduction d'un atome de chlore en ortho multiplie l'activité par 12, alors que celle du fluor la multiplie par 70. Ce substituant, par son caractère électronégatif, modifie la lipophilie du produit.

La partie benzénique (A) du squelette des benzodiazépines porte un atome de chlore, de brome ou un groupe nitré en position 7. Ces substituants possèdent un caractère électrophile dont les puissances relatives sont les suivantes :



- le substituant NO_2 exalte l'activité hypnotique,
- le substituant Cl exalte l'activité anxiolytique.

Tout remplacement par un groupe donneur d'électrons, alkyle par exemple, diminuerait considérablement l'action du produit.

L'alkylation de l'atome d'azote en (1) accroît l'activité du médicament dans la mesure où la taille de ce substituant n'est pas trop importante. Cependant, toutes les benzodiazépines substituées en (1) subissent une désalkylation et engendrent donc des métabolites actifs.

La position (2) est la plus souvent occupée par un carbonyle, sauf dans le cas du chlordiazépoxyde (librium®) et du médazépam (Nobrium®).

La position (3) n'est pas substituée sauf dans le cas du clorzébate (Tranxène®) et du loflazébate (Victan®).

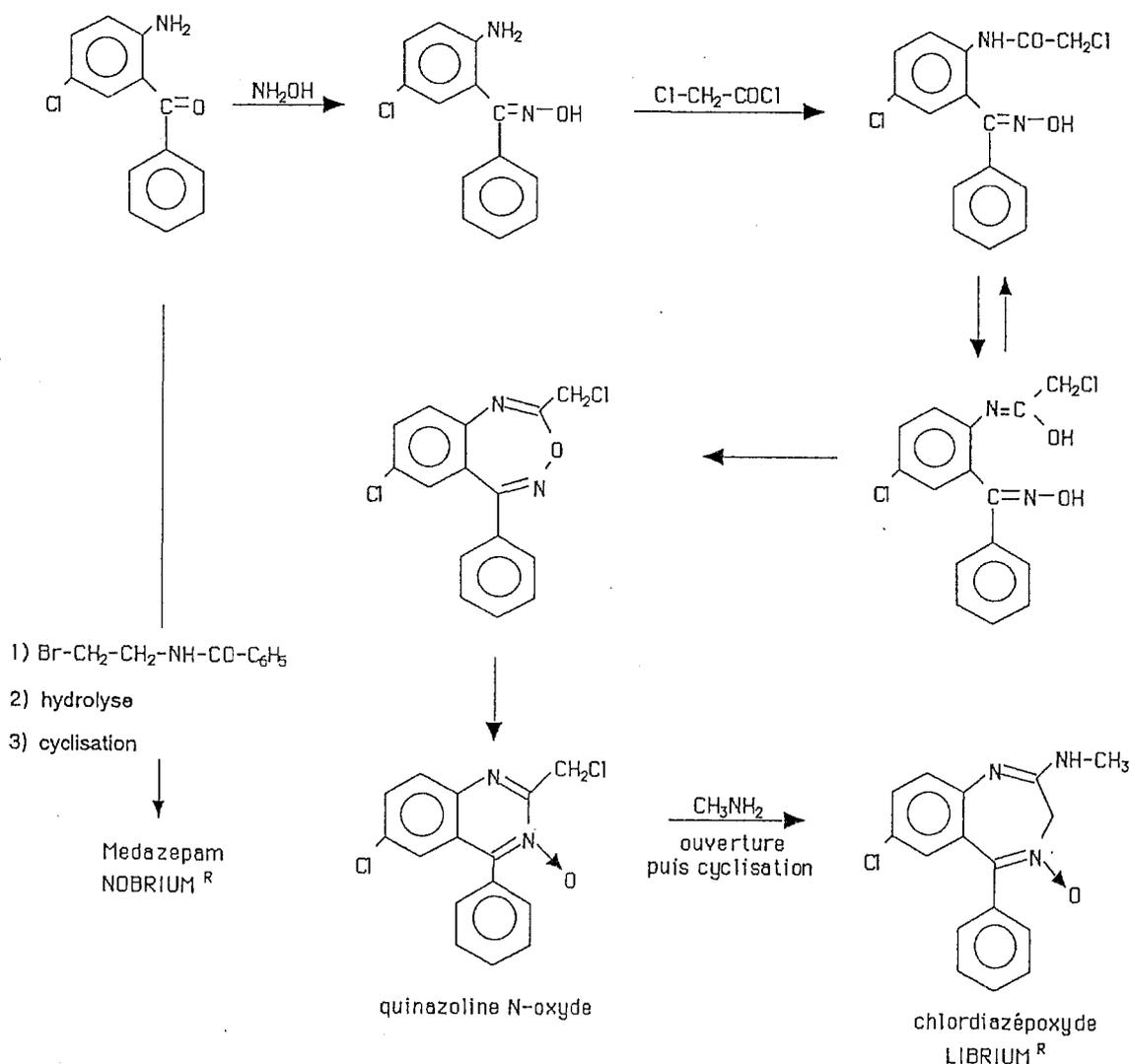
La cyclisation des benzodiazépines (oxalo, triazolo et imidazobenzodiazépines), du fait de leur analogie structurale avec certaines bases puriques (hypoxanthine, inosine), suspectées par ailleurs d'entrer dans la composition du ou des ligands endogènes, expliquerait la puissance de l'effet sédatif de ces dérivés, du moins si l'on juge par le dosage de leurs présentations (8).

PREPARATION : Synthèse (17)

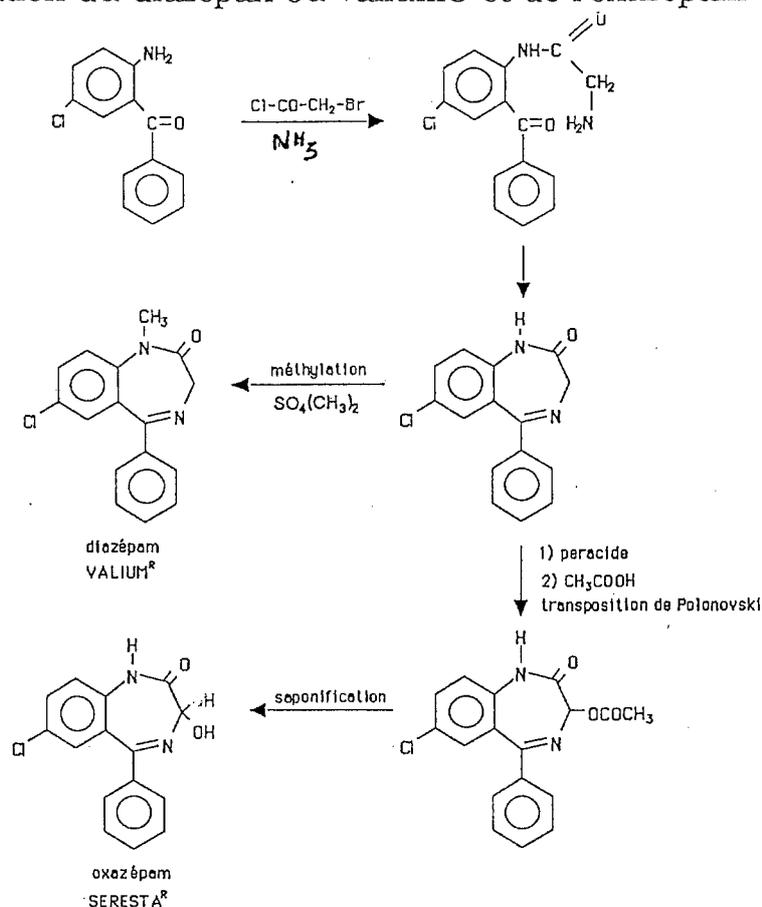
Il existe beaucoup de procédés de synthèse adaptés à chaque cas particulier. Nous nous limiterons à la description du procédé le plus classique qui a permis l'obtention d'un grand nombre de benzodiazépines.

L' amino 2 chloro 5 benzophénone est une matière première importante. Elle est préparée à partir de parachloroaniline et de chlorure de benzoyle en présence de chlorure de zinc.

Préparation du chlordiazépoxyde ou librium®



Préparation du diazépam ou valium® et de l'oxazépam ou seresta®.



3- MEPROBAMATE® OU EQUANIL® OU PROCALMADIOL® ET DERIVES DU PROPONEDIOL (28, 113)

comme :

- N-OBLIVON®
- CALMALINE®
- TREDUM®
- SINFORIL®

Ces molécules sont en fait classées dans les carbamates, qui sont sédatifs et myorélants, on les divise en :

- les dérivés du propane diol 1-3 : MEPROBAMATE® et le CARISOPRODOL®
- les dérivés du barbiturate de butoxy 3, propanol 2 : le fébarbamate et le difébarbamate, dans l'ATRIUM®, avec du phénobarbital.
- Il existe aussi des dérivés du diphenyl-méthane et du benzhydrol :
 - . FRENQUEL®
 - . BENACTYZINE®
 - . ATARAX®

b) *Métabolisme et pharmacocinétique* (6, 8, 95)

L'absorption sera très différente selon le mode d'administration. L'efficacité la plus rapide sera obtenue pour la plupart des produits par une administration intraveineuse. Par contre, l'administration per os aurait, pour certaines benzodiazépines, une vitesse d'effet supérieure à l'administration intramusculaire, ceci en raison d'une affinité particulière pour les protéines-musculaires. (Différence d'un produit à l'autre 99% diazépam 19% flunitrazépam).

L'absorption se fait rapidement au niveau gastro-intestinal.

Les molécules fixées aux protéines plasmatiques diffusent dans tout l'organisme particulièrement au niveau du foie, du cerveau.

Les benzodiazépines sont transformées au niveau du foie pouvant donner lieu à la naissance de métabolites actifs ou inactifs. Ainsi la 1/2 vie diffère considérablement d'une molécule à l'autre, mais aussi d'un individu à l'autre. Les benzodiazépines passent la barrière placentaire. Elles sont éliminées par voie urinaire et dans le lait.

Le temps nécessaire à l'obtention du pic plasmatique est stable selon la benzodiazépine utilisée. Ainsi, le diazépam VALIUM® ou le clorazépate TRANXÈNE® per os permettraient l'obtention d'un pic plasmatique plus rapidement que le prozépam LYSANXIA® ou l'oxazépam SERESTA®. Un autre paramètre utile en clinique est la 1/2 vie d'élimination. Elle a permis une classification des benzodiazépines en 3 groupes.

Benzodiazépines anxiolytiques : (26)

- A 1/2 vie longue, supérieure à 24 heures
 - Loflazépate d'éthyle VICTAN®
 - Chlordiazépoxyde LIBRIUM®
 - Diazépam VALIUM®
 - Clorazépate TRANXÈNE®
 - Prazépam LYSANXIA®
 - Nordazépam NORDAZ®
 - Nordazépam PRAXIDIUM®

- A 1/2 vie intermédiaire entre 5 et 24 heures

Clotrazépam	VERATRAN®
Bromazépam	LEXOMIL®
Lorazépam	TEMESTA®
Oxazépam	SERESTA®
Alprazolam	XANAX®
Clorbazépam	URBANYL®
Tofisopam	SERIEL®

- A 1/2 vie courte, inférieure à 5 heures

Triazolam	HALCION®
-----------	----------

Voir **tableau A** "Quelques données pharmacocinétiques des benzodiazépines".

REMARQUE :

Le clorazépate et le prozépam ne sont pas retrouvés dans le sang circulant. Ils sont des prodrogues, les précurseurs d'un métabolite actif, qui est le N-desméthyldiazépam.

Beaucoup de benzodiazépines qui ne sont pas des prodrogues ont leur voie de métabolisation qui passe par le N-desméthyldiazépam ou par l'oxazépam.

Le N-desméthyldiazépam a une 1/2 vie longue de 35 à 200 H. Ceci explique les accidents de surdosage dus à une accumulation que l'on observe lors d'administrations rapprochées.

Voir **tableau B** "Quelques transformations métaboliques des benzodiazépines".

Voir **tableau C** "Voies métaboliques des benzodiazépines".

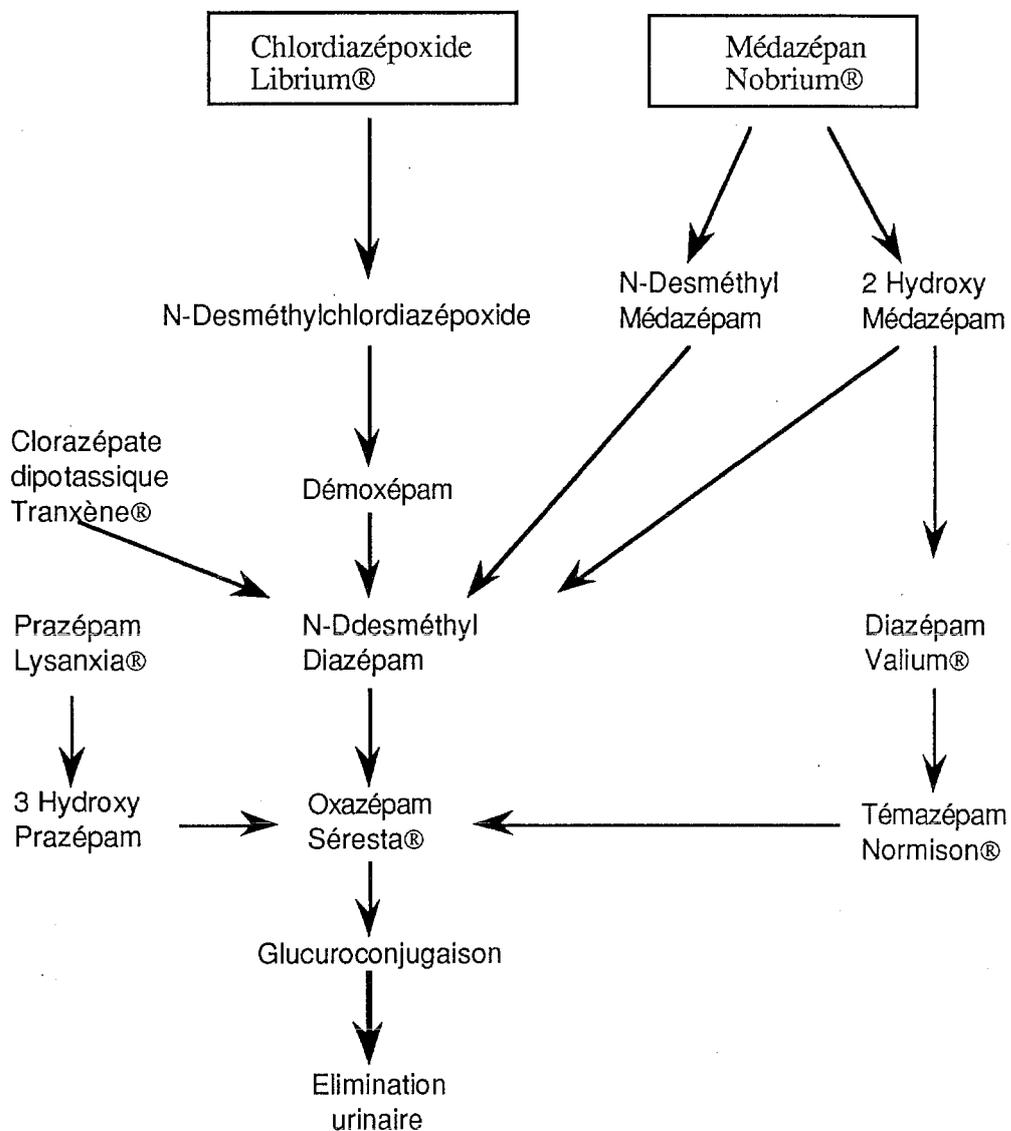
- TABLEAU A -

**QUELQUES DONNEES PHARMACOCINETIQUES DES BENZODIAZEPINES
COMMERCIALISEES EN FRANCE**

D.C.I.	Spécialités	Vitesse de résorption per os (1 max) h	demi-vie d'élimination	Métabolite actif de 11/2 la plus longue	demi- vie 11/2
Alprazolam	XANAX	1 - 2	10 - 12	-	-
Bromazépam	LEXOMIL	0,5 - 1,5	8 - 20	-	-
Chlordiazépoxyde	LIBRIUM	2 - 5	5 - 30	desméthyldiazépam	30-90
Clobazam	URBANYL	2 - 4	10 - 30	desméthyldiazépam	36-46
Clonazépam	RIVOTRIL	1 - 3	19 - 40		
Clorazébate	TRANXENE	1 - 2	-	desméthyldiazépam	30-90
Clotiazépam	VERATRAN	0,5 - 15	2 - 6	-	-
Desméthyldiazépam	NORDAZ PRAXADIUM	2	30 - 90	-	-
Diazépam	VALIUM	0,5 - 1,5	15 - 60	desméthyldiazépam	30-90
Estazolam	NUCTALON	1 - 1,5	18 - 24	nombreux métabolites	-
Flunitrazépam	ROHYPNOL	1 - 1,5	20 - 30	-	-
Loflazébate	VICTAN	1 - 2	-	desméthyldiazépam	70-120
Loprazolan	HAVLANE	2 - 4	8 - 10	-	-
Lorazépam	TEMESTA	1 - 2	10 - 12	-	-
Lormetazépam	LORAMET	1 - 1,5	10 - 12	-	-
Médazépam	NOBRIUM	1 - 2	2 - 5	desméthyldiazépam	30-90
Nitrazépam	MOGADON	1 - 2	18 - 30	-	-
Oxazépam	SERESTA	1 - 2	8 - 10	-	-
Prazépam	LYSANXIA	3 - 6	-	desméthyldiazépam	30-90
Témazépam	NORMISON	0,3 - 0,7	5 - 15	-	-
Triazolam	HALCION	0,5 - 1	3 - 4	OH-triazolam	3 - 4

- TABLEAU B -

QUELQUES TRANSFORMATIONS METABOLIQUES DES BENZODIAZEPINES



- TABLEAU C -

VOIES METABOLIQUES DES BENZODIAZEPINES (BOURIN 1987)

Médicament initial	Voie métabolique	Substances actives dans le sang
chlordiazépoxyde	oxydation (DM)	chlordiazépoxyde desméthyldiazépam oxazépam
clobazam	oxydation (DM)	clobazam desméthylclobazam
clorazépate	oxydation (DM)	desméthyldiazépam oxazépam
diazépam	oxydation (DM)	diazépam desméthyldiazépam oxazépam
flunitrazépam	conjugaison	flunitrazépam
lorazépam	conjugaison	lorazépam
médazépam	oxydation	médazépam diazépam desméthyldiazépam oxazépam
nitrazépam	oxydation	nitrazépam
oxazépam	conjugaison	oxazépam
prazénam	oxydation	desméthyldiazépam oxazépam
halazépam	oxydation (DA)	halazépam desméthyldiazépam
kétazolam	oxydation (DH)	desméthyldiazépam
alprazolam	oxydation (DH)	alprazolam
témazépam	conjugaison	témazépam
lormétazépam	conjugaison	lormétazépam
clotiazépam	oxydation (DH, DM)	clotiazépam hydroxycloctiazépam desméthylclotiazépam
midazolam	oxydation (DH)	midazolam
triazolam	oxydation (DH)	triazolam
brotizolam	oxydation	brotizolam

DM : desméthylation

DA : désalkylation

OH : hydroxylation

c) *Propriétés pharmacologiques* (28, 49)

1- DEPRESSION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

- Les tranquillisants agissent au niveau de certaines formations centrales, mais aussi au niveau des synapses de la moelle (on pense que plusieurs neuromédiateurs sont susceptibles d'intervenir).

On peut observer :

- Une action sédatrice.

A faible dose, on observe peu de modification du comportement normal.

- Une action anti dépressive et hypnotique.

A fortes doses, on obtient une diminution de l'activité spontanée, de l'agressivité, un effet hypnotique.

- Un effet anxiolytique : diminution de la tension psychique.
- Une action anticonvulsivante des benzodiazépines qui permet le traitement d'appoint de l'épilepsie.

2- ACTION MYORELAXANTE

Les benzodiazépines ont une action relaxante musculaire.

3- ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME: SNA

Les benzodiazépines réduisent l'élévation de la pression artérielle et les troubles du rythme cardiaque.

3. Mécanisme d'action (17, 49)

a) *les benzodiazépines* :

De nombreuses études ont tenté de décrire les sites de fixation des benzodiazépines (Molher et Okada 1977, Squirès et Braestrup 1977). Puis on a mis en évidence, à partir de 1978 (Tallman), une étroite relation entre ces sites benzodiazépiniques et les récepteurs gabaminergiques couplés à des canaux de transport transmembranaire de chlore.

La fixation du Gaba sur son récepteur après sa libération par une terminaison nerveuse entraîne une modification du site avec ouverture du canal chlore et une entrée massive de chlore dans la terminaison

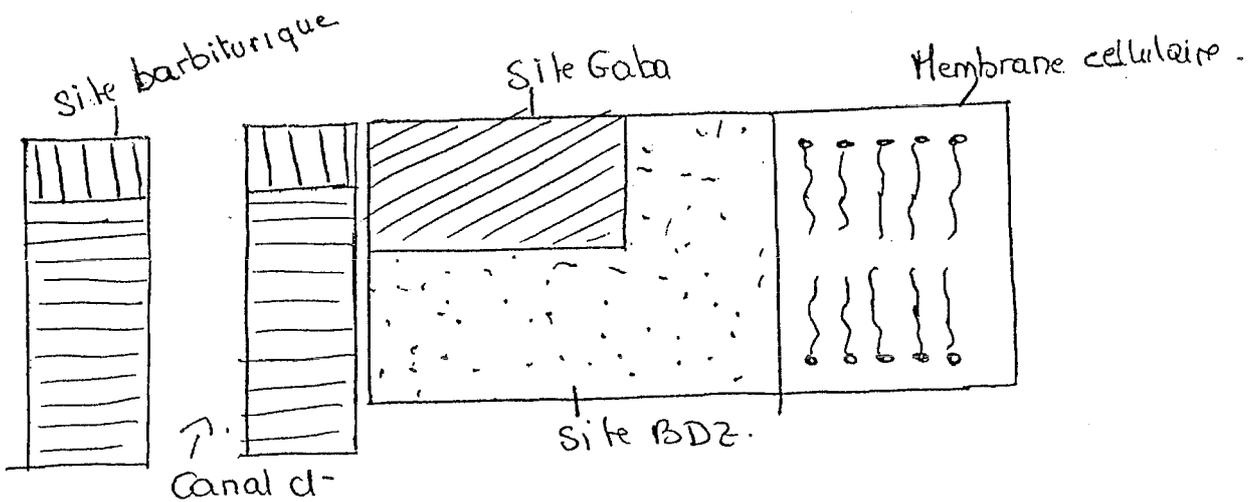
nerveuse qui se trouve alors hyper polarisée au niveau membranaire et donc inhibée.

La fixation d'une benzodiazépine sur le site récepteur, faciliterait l'action du gaba, acide aminé responsable de l'inhibition pré et postsynaptique, facilite et augmente la fréquence d'ouverture des canaux chlores, ce qui correspond à une action inhibitrice sur la terminaison nerveuse. On peut noter que les barbituriques agissent eux sur le canal chlore directement.

La potentialisation de l'activité gabaergique par les benzodiazépines est probablement responsable de leurs activités anticonvulsivantes et, myorelaxantes, mais des doutes subsistent encore quant à l'intervention du gaba dans la genèse de leurs phénomènes anxiolytiques.

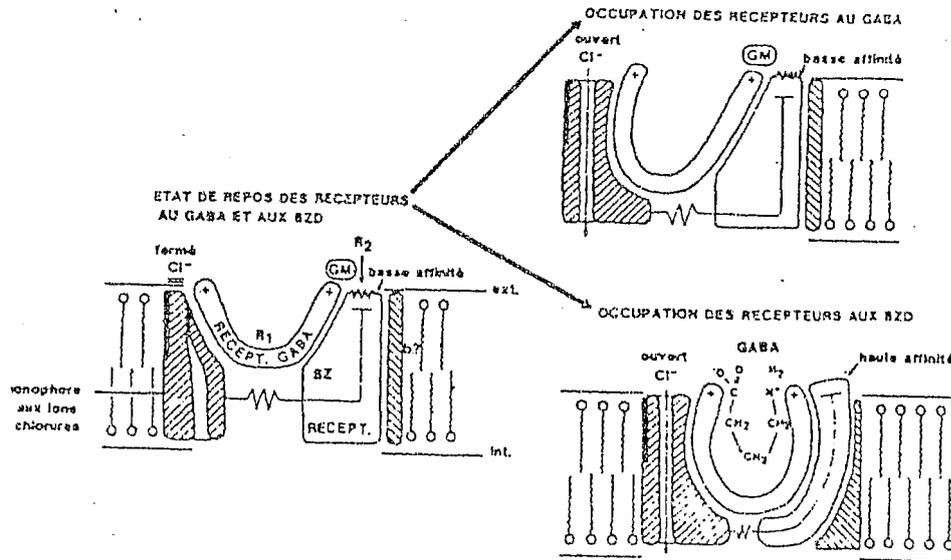
Différents modèles sont proposés par exemple celui de Brun-Meyer qui tient compte du fait que le site benzodiazépinique et le site Gaba doivent être proches l'un de l'autre, puisque les benzodiazépines nécessitent la présence du Gaba pour entraîner une action (Haefely et All 1981) en même temps qu'elles protègent le site Gaba contre les inactivations thermiques et chimiques (Squirès 1982).

D'autre part le Gaba est impliqué dans les actions anticonvulsivantes et anxiolytiques des benzodiazépines (Horéfly 1980-84, Lipe et All 1980, Sapinwall et Cool 1980) et possède un effet réciproque sur le site benzodiazépine (Ganish et Snyder 1980).



Les récepteurs aux benzodiazépines sont assez largement répartis dans le cerveau, mais prédominent nettement au niveau des structures les plus jeunes (cortex cérébral).

Fonctionnement du complexe (d'après BRAESTRUP, modifié).



Les benzodiazépines ont un effet de ralentissement sur tous les systèmes neuronaux connus : dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique, cholinergique, enkephalinergique,... Le rôle des systèmes gabaergiques et sérotoninergiques semble cependant plus particulièrement incriminé dans le déclenchement de l'anxiété.

Toutefois, aucun déficit de l'un ou de l'autre de ces deux systèmes de neurotransmission n'a pour le moment été prouvé. Cependant, une diminution de l'activité du système sérotoninergique aurait pour conséquence un effet "anti-conflit" et les benzodiazépines diminueraient de façon durable le "turn over" de la sérotonine. Chez l'homme, les récepteurs sont disséminés dans l'ensemble du système nerveux central, principalement localisés au niveau des neurones et particulièrement concentrés au niveau cortex cérébral et du système limbique dont certaines parties ont depuis longtemps été associées à la régulation des comportements émotionnels.

b) Les carbamates (28)

Les mécanismes présumés des carbamates sont de deux ordres :

- Un effet sur les récepteurs benzodiazépiniques avec une action myorélexante et une action anticonvulsivante
- Une augmentation des effets de l'adénosine avec un effet dépressif du système nerveux central

4. Profil commun à tous ces dérivés (28, 43)

Ils ont tous un effet sédatif qui provoque une baisse de la vigilance, de l'attention, de l'activité motrice et de l'agitation, un effet anxiolytique avec diminution de la tension psychique. Ils ont des propriétés antiagressives, une action "apprivoisante" car ils peuvent faire baisser électivement l'agressivité.

Ils sont hypnotiques à forte dose par une diminution de la tension émotionnelle qui s'oppose à l'endormissement et sont aussi anti-convulsivants ils sont ainsi employés souvent dans le traitement de l'épilepsie.

5. Propriétés différentielles (28, 49)

Les carbamates et les benzodiazépines dont les chefs de file sont le méprobamate EQUANIL® et le diazépam VALIUM®, ont une action myorelaxante utilisés en rhumatologie, mais n'ont pas d'effets marqués sur le système nerveux autonome.

Les dérivés du diphénylméthane, dont le chef de file est l'hydroxyzine ATARAX® ne possèdent pas d'action myoréaxante, ni toxico-manogène, mais ont une action sur le système nerveux autonome : ils sont anticholinergiques. Ils ont également un effet anti-histaminique.

6. Les indications thérapeutiques (28, 47, 83, 113)

L'emploi des benzodiazépines est basé sur les quatre propriétés suivantes : anxiolytiques, myoréaxantes, sédatives, antiépileptiques.

Comme sédatifs anxiolytiques, on trouve : bromazépan LEXOMIL®, chlordiazépoxyde LIBRIUM®, diazépam VALIUM®, lorazépam TEMESTA®, clobazépam URBANYL®, oxazépam SERESTA®, prozépam LYSANXIA®, tofisopam SERIEL®.

Ces substances sont administrées chez les sujets anxieux, dans les névroses car elles diminuent l'anxiété et la tension émotionnelle, mais également en anesthésie pré-opératoire car elles diminuent l'anxiété et la composante myorelaxante est alors intéressante.

Elles sont également administrées dans les troubles associés :

- émotivité, insomnie (endormissement)
- asthénie, palpitation, troubles digestifs

Utilisées aussi pour les états dépressifs, mais ici en association avec anti-dépresseur.

Comme inducteurs du sommeil, on trouve :

- clorazépate TRANXENE®, diazépam VALIUM®, flunitrazépam ROHYPNOL®, lorazépam TEMESTA®, nitrazépam MOGADON®, oxazépam SERESTA®, triazolam HALCION®.

Comme anti-épileptiques, on utilise :

- clonazépam RIVOTRIL®, diazépam VALIUM®, clobazam URBANYL®.

RIVOTRIL® et VALIUM® sont prescrits en perfusion intraveineuse à raison de 5 mg/minute dans le traitement de l'état de mal et ce, jusqu'à cessation de la crise.

Par voie orale, elles sont actives sur toutes les formes d'épilepsie, mais surtout sur les crises psychomotrices et dans le traitement de l'état de mal.

Comme myorelaxant, on utilise le diazépam VALIUM®, mais surtout le tétrazépam MYOLASTAN® dans les contractures consécutives à des rhumatismes ou au tétanos. Elles sont également prescrites dans tous les états pathologiques à composante angoissée : cardiopathies, asthme, ulcère gastroduodénaux et dans les manifestations somatiques de l'angoisse : tachycardie, dyspnée, spasmes, algies, ...

Dans l'alcoolisme : manifestations aiguës (délirium-tremens, bouffées confuso-oniriques), on utilise l'EQUANIL® ou le VALIUM®, ainsi que dans les cures de sevrage et de désintoxication.

Le méprobamate montre une action anti-convulsivante vis à vis des contractions spasmodiques du délirium-tremens, mais l'utilisation à fortes doses induit des risques de crises convulsives paroxystiques.

Il est important de noter ici, que les posologies ainsi que la durée du traitement sont individuelles. On s'efforcera de limiter à quelques semaines la durée du traitement, et dès la cessation des principaux symptômes, on effectuera une diminution progressive des doses avant l'arrêt définitif.

7. Dosage des benzodiazépines dans les milieux biologiques (17)

Il n'existe pas de corrélation entre les taux sanguins et la gravité de l'intoxication, mais on peut définir une limite à partir de laquelle apparaissent les effets secondaires de la drogue.

Exemple : pour le diazépam, zone thérapeutique : 0,2 à 0,9 mg/l de sérum et zone toxique : supérieure à 1 mg/l.

Méthode chromatographique

Chromatographie en phase gazeuse

L'extraction du plasma varie suivant le type de benzodiazépines. Le plasma est surchargé avec une quantité connue d'étalon interne (exemple : le 1 méthyl clonazépam). Une silylation peut être nécessaire pour augmenter la volatilité : après hydrolyse acide on transforme les benzodiazépines en benzophénones plus volatiles.

La séparation peut s'effectuer sur colonne capillaire :

- en colonne remplie, la phase stationnaire polaire est un silicone OV (2 à 3 %) fixée sur un support inerte (chromosorb). La température est comprise entre 190°C et 250°C. Le gaz vecteur est l'azote.
- On utilise un détecteur thermoïonique ou un détecteur à capture d'électrons au nickel 63. Dans ce dernier cas, la limite de sensibilité atteint 5 à 10 ug/l.

Chromatographie en phase liquide haute performance.

Après extraction :

- utilisée en phase inversée isocratique : la phase mobile est polaire (exemple : méthanol - eau), la phase stationnaire "greffée" (C8, C18)

- ou en CLHP classique : la phase stationnaire est la silice, la phase mobile est de polarité faible (exemple : propanol - dichlorométhane - hexane 1 - 23 -76).
- détection U.V. à 246 nm. : limite de détection, 5 à 50 ug/l de sérum.
- Il existe une méthode immunoenzymologique, mais nous ne la développeront pas ici car elle est toujours complétée par une chromatographie moins sensible, donc pas utilisée en urgence au CHU. Sensibilité : 0,3 à 22 mg/l de sérum pour le diazépam.

8. Les effets indésirables : (28, 104, 105)

a) Troubles de la vigilance et de la motricité.

Ils se manifestent par une somnolence, voir même des états confusionnels souvent chez les sujets âgés, associés quelques fois à des sensations vertigineuses. On a une altération des performances : danger en cas de conduite automobile, des troubles de la concentration, de désorganisation de la pensée, de diminution de l'apprentissage.

b) Troubles amnésiques.

L'effet amnésiant qui peut être recherché par le thérapeute, peut devenir gênant pour le patient en agissant sur la mémoire antérograde immédiate. Dans ce cas, l'amnésie concerne l'heure ou les heures qui suivent l'administration. Son installation est progressive puis elle se complète après plusieurs heures. Cet effet qui est souvent observé après administration intraveineuse est actuellement reconnu possible après une prise orale de benzodiazépines, surtout s'il s'agit d'une benzodiazépine à 1/2 vie courte et à posologie élevée.

c) Renforcement paradoxal de l'agressivité

Il est provoqué par l'effet désinhibiteur de benzodiazépines.

d) Développement d'une tolérance et d'une dépendance.

e) Dépendance aux benzodiazépines et syndrome de sevrage (3, 8, 10, 27, 32, 33, 38, 41, 46, 92, 116)

A l'heure actuelle tous les auteurs sont d'accord sur la réalité d'une dépendance aux benzodiazépines (Bérezak et Coll 1984, Bourin et Urbaniau 1982, Dewithet Coll 1984). La dépendance peut être physique ou psychique.

La prise prolongée d'anxiolytiques, expose les patients a un risque de dépendance, même lors de l'utilisation à des doses thérapeutiques. Cette complication pourrait toucher 15 à 30 % des patients soumis à des traitements par les benzodiazépines depuis plusieurs mois. Ce risque est encore plus élevé chez les patients alcooliques et toxicomanes du fait d'une dépendance croisée entre alcool, barbiturique et benzodiazépines .

En dehors de ces cas, les principaux facteurs de risque paraissent être :

- la puissance de la molécule, la mieux caractérisée par son affinité pour les récepteurs cérébraux spécifiques des benzodiazépines. Les molécules possédant une forte affinité, comme le flunitrazépam (Rohypnol®) ou le lorazépam (Témesta®) auront plus tendance à donner des problèmes de dépendance que les molécules possédant une affinité plus modeste.
- la durée de la demi vie d'élimination plasmatique.. En effet plus cette demi vie plasmatique sera prolongée, plus les effets de sevrage seront retardés ou limités. Une demi-vie courte entraîne des symptômes de sevrage plus sévères.
- La rapidité d'apparition de l'effet clinique après la prise orale. En effet les molécules résorbées rapidement ont tendance à procurer beaucoup plus fréquemment un effet "flash", inducteur de toxicomanie.
- la dose employée.
- la durée du traitement.
- la personnalité du sujet : les patients psychiatriques paraissant plus exposés que ceux recevant des benzodiazépines pour des raisons médicales, ainsi que les patients ayant une dépendance historique, spécialement à une autre drogue hypnotique, sédative, on a une augmentation du risque de développement d'une dépendance avec l'utilisation de benzodiazépines .
- Des antécédents familiaux alcooliques entraînent aussi un risque d'abus aux benzodiazépines.

1- LA DEPENDANCE PSYCHIQUE

- La dépendance psychique (qui est l'attirance exercée par le médicament) est difficile à cerner. Le diagnostic repose sur un élément subjectif qui est l'estimation de la justification de la demande de prolongation du

traitement. Il est difficile de faire la part de la crainte du retour de la symptomatologie et de la dépendance chez un anxieux ou un insomniaque qui prolonge sa prise de benzodiazépines.

Il existe plusieurs types de dépendance psychique aux benzodiazépines. Les dépendances iatrogènes (automédication) se réduisent à un maintien à doses thérapeutiques pour éviter l'inconfort de leur absence, et non pour éprouver le plaisir de leurs effets psychiques. On a des abus, par les adolescents usagers de solvants organiques ou d'alcool, utilisant les benzodiazépines à doses massives pour obtenir une ivresse importante.

De nombreux toxicomanes en consomment "per os" soit en accompagnement de leur drogue afin d'en potentialiser les effets, soit lors d'un état de manque en opiacées ou en barbituriques, ou lors d'un stress.

2- LA DEPENDANCE PHYSIQUE

La dépendance physique : semble se développer assez rapidement, en 5 - 6 semaines, lorsque les benzodiazépines sont utilisées à fortes doses (2 à 5 fois la dose habituelle).

Pour de faibles posologies, un traitement de longue durée semble nécessaire. Les benzodiazépines ne sont pas aussi sûres que ce que l'on pensait au départ.

3 - LES SYMPTOMES DU SEVRAGE (10, 27, 33, 38, 74, 92, 93, 95, 102)

Le syndrome de sevrage est très comparable sur le plan clinique à celui observé à l'arrêt d'une utilisation prolongée de barbiturique ou d'alcool.

Les produits les plus souvent incriminés sont souvent les plus prescrits. Les doses utilisées, dans la plupart des cas, sont supérieures aux doses habituelles (supérieures à 30 à 40 mg de diazepam ou équivalent), mais des accidents ont été signalés à doses courantes (diazepam 15 mg, lorazepam 5 mg,...) prises pendant plusieurs années.

Le syndrome de sevrage est identique qualitativement et quantitativement à celui observé après des doses élevées de benzodiazépines .

La durée de prescription : se chiffre en général en mois ou années, mais là encore des accidents de sevrage ont été rapportés après une

durée brève de traitement. Dans ce cas les doses utilisées étaient très élevées (40 à 80 mg/jour diazépam)

Le syndrome de manque apparaît chez des sujets ayant reçu des benzodiazépines pendant plus de 4 mois, mais il a été montré qu'il pouvait survenir après 6 semaines de traitement.

Au vu des cas rapportés, toutes les benzodiazépines peuvent être incriminées avec des posologies normales dans 60% des cas et à des posologies supérieures dans 40% des cas.

Ces troubles apparaissent de un à cinq jours après l'arrêt du traitement, ce délai paraît proportionnel à la 1/2 vie du produit. Ces troubles ont une évolution spontanément régressive, mais peuvent persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

La reprise d'une benzodiazépine entraîne la disparition rapide en quelques heures des signes, ce qui confirme le diagnostic du syndrome de sevrage.

Le risque d'apparition de ce syndrome est un des arguments majeurs pour éviter l'emploi prolongé des benzodiazépines à fortes doses. L'arrêt progressif des benzodiazépines ne suffit pas toujours à prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Aucun traitement symptomatique spécifique n'existe à l'heure actuelle. Une réduction des posologies progressive est l'élément le plus important et la vitesse de décroissance doit être adaptée pour chaque patient en fonction des symptômes éventuels.

Face à un sujet anxieux, il est tout d'abord nécessaire de trouver l'étiologie de l'anxiété, puis d'envisager d'autres thérapies comme un soutien psychologique ou d'autres prescriptions comme un traitement antidépresseur ou neuroleptique.... De plus, il est important d'évaluer l'anxiété (échelle Hamilton) et selon son importance, on adapte des doses, en fonction également du poids du sujet.

Certains auteurs préconisent l'emploi d'une benzodiazépine à demi-vie courte lorsque surviennent des paroxysmes d'anxiété ou une aggravation de l'état émotionnel chez les sujets équilibrés avec une benzodiazépine à demi-vie longue. Il est nécessaire de rappeler au patient, que la prescription de benzodiazépines n'est pas anodine et surtout pas systématique. Il faut informer le sujet sur les problèmes; notamment de la dépendance à ces médicaments, afin qu'il ait toutes les données sur sa thérapie. Enfin, le renouvellement de l'ordonnance ne devra jamais être systématique.

Le prescripteur devra être vigilant, avoir une rigueur accrue dans les indications, le choix des posologies, la durée de prescriptions des benzodiazépines. Si le traitement est prolongé, même à doses thérapeutiques, il faudra toujours se poser le problème d'une dépendance. Il faudra rechercher une éventuelle augmentation des doses. L'arrêt du traitement devra être progressif, en deux semaines, pour éviter les accidents de sevrage partiel.

Les symptômes de la tolérance et de la dépendance sont souvent indistinguables des symptômes de désordre entraînés par l'anxiété.

- crises convulsives (rare),
- état subconfusionnel,
- Hallucination, illusions,
- Dépersonnalisation, déréalisation,
- Distorsions sensorielles,
- Intolérance aux bruits et à la lumière,
- Hypersensibilité au toucher, à la douleur hypersomnie, goût métallique,
- Douleurs musculaires, crampes, fasciculation,
- Anorexie, perte de poids,
- Aspect atypique de l'anxiété.

Il faut noter la fréquence relativement importante d'agitation et d'épisodes confus chez les sujets âgés.

Une étude récente citée par Vanelle et Poirier due à Laux et König en 1987, montre que 61 patients ont présenté un syndrome de sevrage parmi 93 longs utilisateurs à l'arrêt brutal de la thérapeutique (pour un traitement de plus de 3 mois).

On a constaté les symptômes suivants :

- | | | |
|-----------------------------|---|------|
| - troubles du sommeil | : | 74 % |
| - anxiété | : | 49 % |
| - tremblements | : | 46 % |
| - sueurs | : | 44 % |
| - somnolence et tachycardie | : | 34 % |
| - états délirants | : | 7 % |
| - convulsions | : | 2 % |

Des complications gravissimes ont été décrites pour la première fois en 1983 par le service du Professeur Pépin de l'hôpital Lariboisière : il s'agissait d'un coma avec rigidité de décérébration et silences électriques. L'amélioration n'est survenue que lors de la reprise du traitement antérieur par le diazépam, à forte dose, en perfusion.

Les phénomènes du syndrome de manque des benzodiazépines, généralement atteignent un pic entre 2 jours et 2 semaines, ils dépendent de la demi-vie des benzodiazépines.

- demi-vie courte : les phénomènes débutent le jour ou deux jours après l'arrêt et le pic est à 4 ou 5 jours après.
- demi-vie longue : les phénomènes débutent trois jours après l'arrêt et le pic est environ le 10ème jour après l'arrêt de l'utilisation.

4- PREVENTION DU SYNDROME DE SEVRAGE

Cette prévention est difficile. Il n'y a pas de méthode qui permette, à coup sûr, de prévenir l'apparition de symptômes.

5- TRAITEMENT CURATIF DU SEVRAGE

Avec l'utilisation de Béta-Bloquant (Avlocardyl®). L'état du malade est amélioré de façon spectaculaire par la reprise du traitement aux benzodiazépines. et par le sevrage progressif ensuite. Il existe une possibilité pour que les benzodiazépines puissent être interchangeables comme pour le sevrage au diazépam, ayant mal réagi à l'oxazépam.

6- LA TOLERANCE

Elle oblige le patient à augmenter ses doses de benzodiazépines, aboutissant à une accumulation dans l'organisme de benzodiazépines ou de leurs métabolites et donc favorisant la survenue des effets indésirables.

Il s'agit d'une tolérance fonctionnelle, on assiste à l'adaptation des récepteurs à ces médicaments. On observe à une diminution du nombre des récepteurs ou à une augmentation du nombre, mais avec modification de l'affinité. L'emploi régulier de ces médicaments crée rapidement, une accoutumance et l'usager a besoin de doses toujours plus fortes pour obtenir les mêmes effets.

La tolérance se développe d'autant plus vite que la demi-vie est courte, car l'interaction entre la drogue et les récepteurs cérébraux s'opère plus rapidement.

Il semble que l'on ait le développement d'une tolérance pour les actions sédatives, mais peu ou pas pour les actions anxyolytiques. L'administration intraveineuse de diazépam a un effet à la fois sédatif et euphorisant chez les sujets normaux. Elle entraîne une euphorie, mais pas de sédation chez les utilisateurs habituels de benzodiazépines .

f) Phénomène rebond

Dans bien des cas il est difficile de séparer nettement la réapparition des symptômes liés à l'anxiété préexistante au traitement, du simple rebond de ces symptômes et du syndrome de sevrage proprement dit. Ces phénomènes de rebond se traduisent par une résurgence de la symptomatologie initiale à un degré supérieur. Ces effets ont été notés pour l'anxiété et l'insomnie.

9. Toxicité aiguë (93, 95)

a) Les signes

La létalité des benzodiazépines est très faible. Par interaction médicamenteuse ou avec l'alcool, elle peut entraîner le décès du fait de la potentialisation des troubles de la conscience (ou par l'altération du métabolisme des benzodiazépines ou par l'existence de groupe à risque : autres médicaments comme la cimétidine)

Lors de l'intoxication aiguë, la sédation et la perte de coordination musculaire augmentent. Certaines personnes ont l'impression de "flotter" et la plupart manifestent une instabilité physique et une confusion mentale.

Les accidents surviennent à doses supérieures : 500mg chez l'adulte, 50 mg chez le jeune enfant. Les signes sont :

- Une dépression neurologique : augmentation de la sédation du système nerveux central suivi d'un coma parfois.
- Une hypothermie rectale importante
- Une dépression respiratoire

- Une hypotension avec risque de dépression cardiovasculaire.

b) Traitement symptomatologique

- Perfusion en 24 heures de 4l/ Sérum glucosé à 5 %
+ 4 g NaCl
+ 2 g KCl par litre de perfusion
- Intubation et ventilation assistée si nécessaire.

La survenue de complication est en règle générale due à l'existence de toxiques associées donc il faudra s'assurer de leurs existences, par une recherche toxicologique systématique dans les urines, le liquide gastrique, éventuellement dans le sang.

Depuis 1987, il existe sur le marché un antidote spécifique des benzodiazépines, le flumazénil (Anexate®).

10. Contre indications (113)

- La myasthénie : contre indication due à la composante myorelaxante des benzodiazépines.
- Les insuffisances respiratoires : contre indication absolue.
- La grossesse.
- Les sujets âgés : attention, il y a un risque d'accumulation, donc il faut diminuer la posologie. Ils sont plus sensibles.

11. Toxicomanies aux benzodiazépines (3, 8, 17, 27, 35, 40, 41, 48, 50, 64, 83, 85, 95)

La première benzodiazépine commercialisée en France fût le chlordiazépoxide ou Librium® en 1961, puis le diazépam en 1964 sous le nom de Valium®.

Les propriétés tranquillisantes du chlordiazépoxide furent découvertes par Stermbach, chimiste de la firme Hoffmann - Laroche. Depuis la commercialisation du Librium®, les benzodiazépines ont connu un essor continu et le nombre des spécialités s'est multiplié : 23 en 1972.

elles sont actuellement une cinquantaine sur le marché. Nous savons que les benzodiazépines sont actuellement largement utilisées par les toxicomanes, à tel point que l'organisation mondiale de la santé a proposé en 1983, leur inscription au tableau IV de la convention en 1971, sur les substances psychotropes.

Au cours de la huitième session à Venise en 1984, la commission des stupéfiants de l'ONU a approuvé les recommandations de l'OMS et a inscrit au tableau IV le diazépam (Valium®) et 32 benzodiazépines.

a) Historique de la consommation

- 1980 : 500 millions de consommateurs
- 1983 : En France, 65 millions de boîtes vendues.
Il y a une progression de 16 % des ventes de 1979 à 1983.
- 1985 : Stabilisation de la consommation chez les anglo-saxons.
Consommation des USA (5 fois plus peuplée) égale à celle de la France .
- 1988 : 1897 cas de syndrome de sevrage recensés en 21 ans (par Hanin et Marks)

b) Raison de la consommation

Les benzodiazépines sont arrivées au bon moment pour aider à mieux supporter le stress lié aux nombreuses contraintes du monde moderne en plein développement industriel, l'anxiété liée à ce stress étant devenue un véritable phénomène de société, la consommation des benzodiazépines l'est devenue également.

Les benzodiazépines offrent de nombreux avantages par rapport aux autres psychotropes qui les ont précédées, et cela pour un faible risque d'effets indésirables ce qui en a fait les psychotropes les plus prescrits à travers le monde. Notons que la France est l'un des pays où la consommation est des plus élevée : en 1982 : en France les benzodiazépines étaient sur 23 millions d'ordonnance. Elles représentaient 30% des prescriptions.

50 millions de boîtes de benzodiazépines sont vendues en France par an. En 1982 le TEMESTA® était le deuxième médicament prescrit après l'aspirine. En 1983, il arrive entête. La France a une consommation de benzodiazépines nettement supérieure à celle d'autres pays occidentaux. Leur consommation semblerait se stabiliser.

Des facteurs sociaux et culturels semblent intervenir dans leur prescription.

Selon les résultats de toutes les enquêtes, les indications courantes en médecine générale sont de deux types : Difficultés de sommeil, états d'anxiété et de tension en rapport avec les difficultés sociales et familiales.

Les arguments en faveur de cette prescription sont :

Le manque de temps pour pratiquer un soutien psychologique, l'innocuité des benzodiazépines. Elles permettent de se soustraire au temps, d'oublier le passé, de ne pas envisager l'avenir. Ce besoin de soulagement immédiat, cette incapacité à accepter les contraintes de la réalité, est en partie le résultat d'une société de consommation qui exige l'acquisition immédiate des biens et du bien-être.

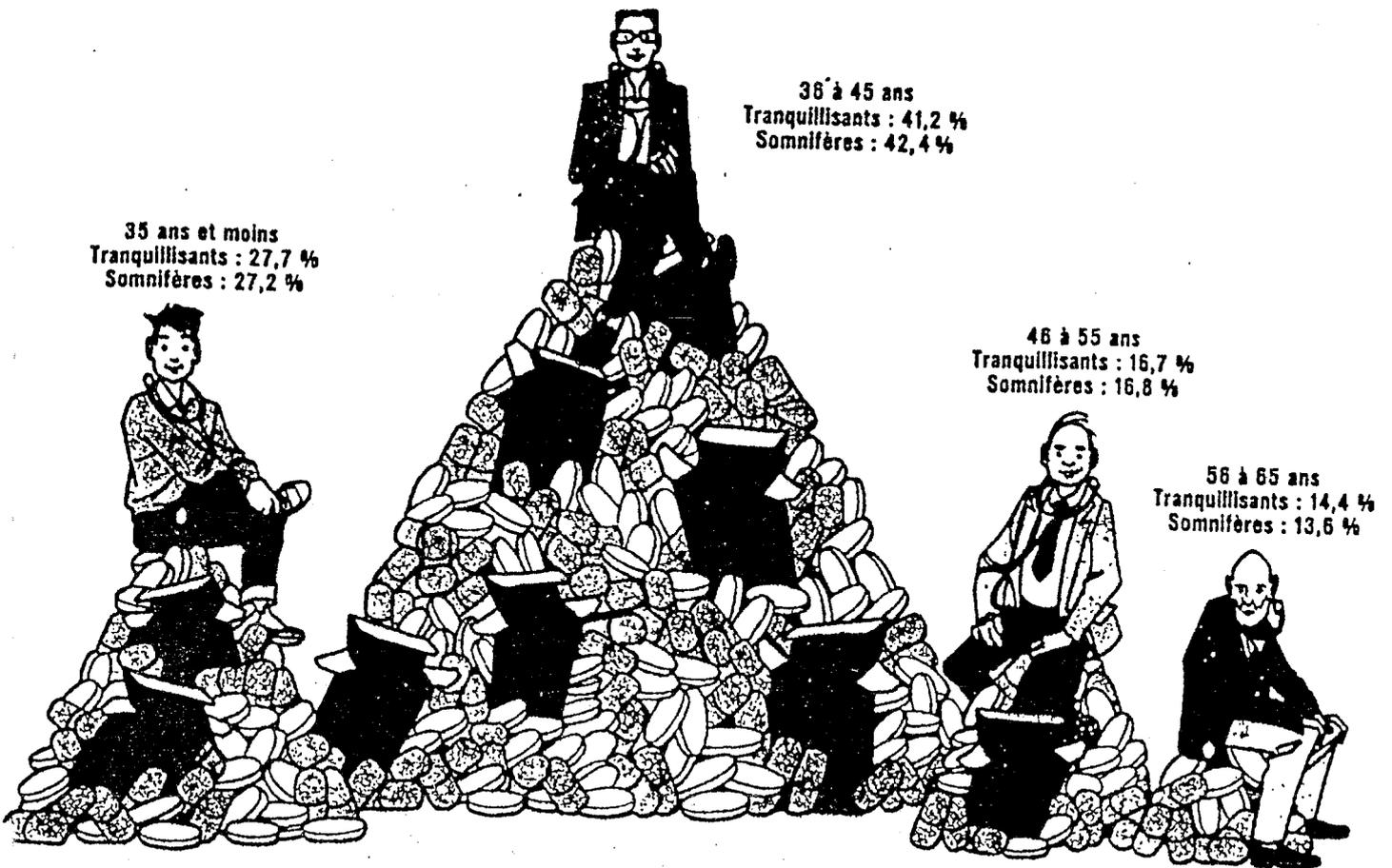
Mais le prescripteur est également responsable en partie de cette forte consommation, car les benzodiazépines sont le plus souvent prescrites de façon chronique, sans réévaluation régulière de leur indication en fonction du niveau d'anxiété du sujet qui pourrait souvent permettre des fenêtres thérapeutiques.

Une autre particularité concernant les benzodiazépines, elles sont, dans 80% des cas, données par les médecins généralistes. Les psychiatres les utilisent principalement comme médicaments d'appoint aux neuroleptiques et aux antidépresseurs.

Voir tableau "Les prescripteurs".

D'autre part le patient n'est pratiquement jamais informé du caractère purement symptomatique du traitement par les benzodiazépines ce qui le pousse à consommer continuellement ses benzodiazépines car dès qu'il ne les prend pas il se retrouve confronté à la même anxiété sans avoir cherché à en modifier les causes. Cette surconsommation est également liée à la pharmacodépendance induite par la prise de benzodiazépines.

LES PRESCRIPTEURS



... et quel âge ont-ils ?

Près de 70 % des médecins qui prescrivent des benzodiazépines ont moins de 45 ans (toujours selon DORE; MA). Ce sont des hommes à plus de 85 %, et les trois quarts sont conventionnés. Les praticiens de 35 à 45 ans sont aussi ceux qui ont commencé à exercer au moment où l'offensive commerciale des laboratoires était la plus forte.

Parlons également du grand nombre de sujets consommant des benzodiazépines et qui échangent des conseils, voir des médicaments. Ainsi la première prise peut s'effectuer par le biais d'un parent ou d'un voisin qui lui-même est traité aux anxiolytiques ou par des hypnotiques. Il existe une distorsion entre prise avouée (61 sem) et prise conseillée (16 sem) selon une enquête Sofres, publiée dans le Quotidien du Médecin.

c) Toxicomanie aux benzodiazépines (3, 35, 62, 64, 70, 95)

Médicaments miracles, opium des masses, drogues de la rue (comme certain l'on dit) les benzodiazépines sont effectivement l'objet d'abus. Elles sont génératrices de pharmacodépendance et de toxicomanie.

Marks distingue deux types de dépendance :

- Celle survenant chez les sujets polytoxicomanes ou alcooliques, ce qui représente 8/10 des observations, avec des doses de 10 à 20 fois supérieures aux doses thérapeutiques.
- Celle survenant dans des conditions thérapeutiques : la posologie reste dans les limites habituelles.

1) PHARMACODEPENDANCE AUX BENZODIAZEPINES SURVENANT DANS DES CONDITIONS D'UTILISATION THERAPEUTIQUE (13, 17, 27, 31, 32, 41, 45, 70, 95)

Elle s'installe insidieusement, progressivement, chez un anxieux, ou un insomniaque chronique. Le traitement qui, au début, avait une justification médicale, est poursuivi sans modification de la posologie et reste dans les limites thérapeutiques. L'intoxication est donc quantitativement faible, mais prolongée avec la bonne conscience de se soigner.

Ils attribuent à ce traitement un pouvoir exagéré et ne peuvent s'en séparer. Ils ne veulent pas être considérés comme drogués. Cet abus de tranquillisants correspond à des prescriptions médicales trop facilement renouvelées, pour des troubles du sommeil ou pour des perturbations du bien être quotidien, ou pour éviter la difficile négociation de l'arrêt. Il correspond à la réponse médicamenteuse du médecin devant toute plainte psychosomatique.

Dans le cadre de l'abus de benzodiazépines, l'automédication doit être considérée. En effet l'automédication peut-être "familiale" utilisant un produit présent dans l'armoire à pharmacie du foyer ou bien vanté par un ami sans passer par l'intermédiaire d'un médecin.

Elle peut également représenter une "escalade" abusive avec modification des doses ou une prolongation du traitement avec association de plusieurs anxiolytiques qui peuvent d'ailleurs, être prescrits par des médecins différents et à leur insu. Il peut exister par exemple des prises diurnes d'hypnotiques, à la recherche d'une somnolence volontaire pendant la journée, ce qui correspond à une utilisation à des fins non thérapeutiques ou à des indications non posées par le médecin.

L'abus primaire dès le premier contact avec les benzodiazépines est rare, par contre l'abus secondaire, lui est fréquent une fois que le sujet a été mis en rapport avec les benzodiazépines. Ensuite l'automédication est souvent déguisée, le patient imposant au médecin traitant le renouvellement de l'ordonnance d'anxiolytique, que celui-ci peut difficilement refuser, faute de temps pour essayer d'envisager une autre alternative ou pour entamer une éducation du patient.

Qui sont ces "drogués aux benzodiazépines" ? : Voir tableau ci-après.

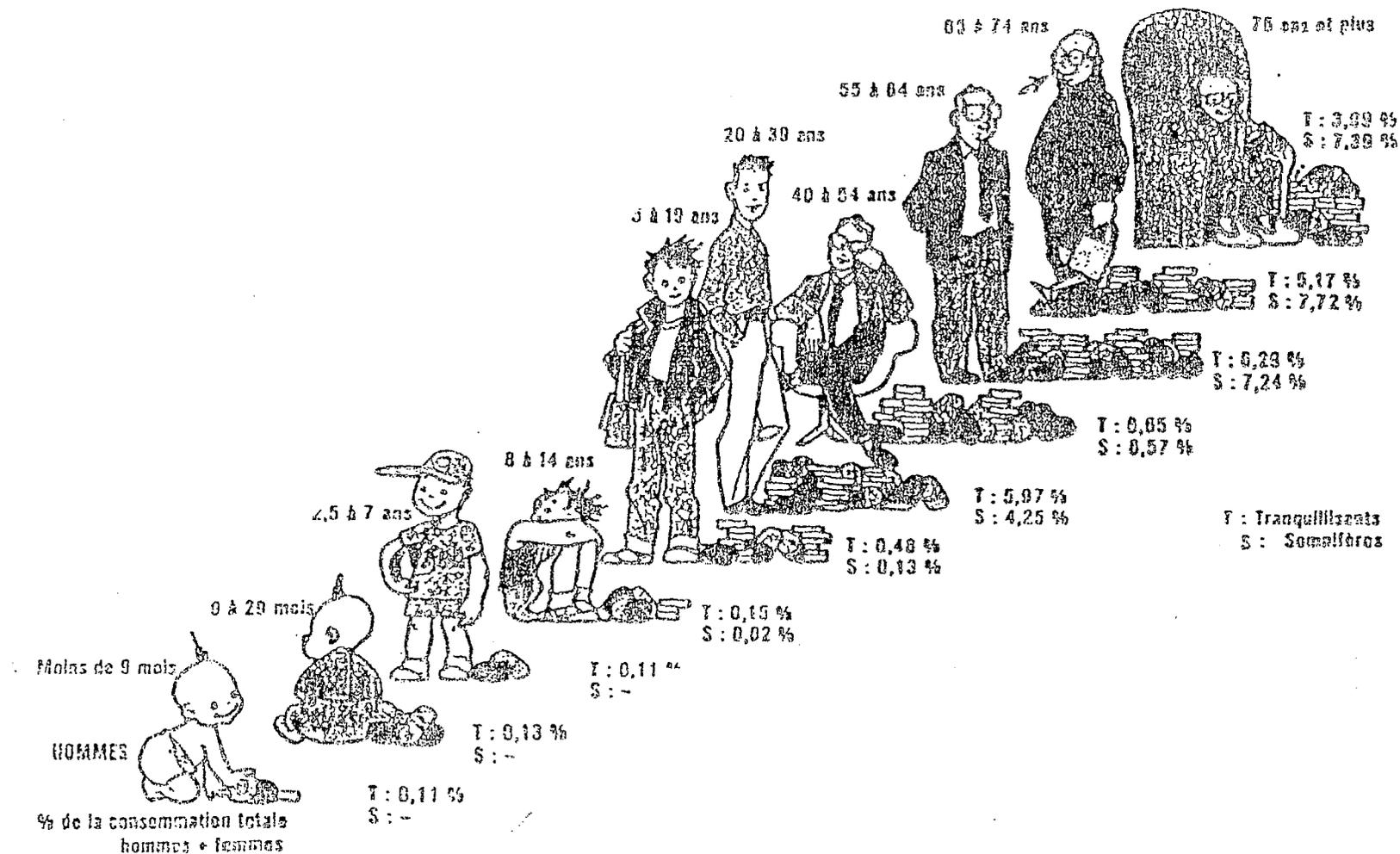
A Amiens, la caisse primaire d'assurance notait en 1984, qu'un patient sur cinq prenait des benzodiazépines après l'âge de 35 ans.

En 1981, on a estimé à 5%, la proportion des français de plus de 18 ans "drogués au long cours", c'est à dire qui prennent des tranquillisants, tous les jours depuis plus d'un an.

La majorité de la population "de drogués" est constituée de personnes âgées de plus de 50 ans et esseulées par une séparation, un divorce ou un veuvage.

La plupart n'ont pas d'activité professionnelle qu'elles soient retraitées ou femme au foyer. Près des 3/4 des consommateurs de plus de 60 ans souffrent de solitude, 66% de nervosité, 35 % se plaignent de leur état de santé. Chez les femmes plus jeunes, la consommation paraît liée à des difficultés familiales. Les femmes divorcées en prennent plus (52%) que l'ensemble de la population féminine (36%). Les femmes qui ont du mal à harmoniser vie familiale et vie professionnelle sont des consommatrices plus avides (33%) que les femmes actives qui n'ont pas de problème (13%).

Le danger "abus des benzodiazépines" est très important dans les institutions pour personnes âgées, où la consommation d'hypnotiques, de psychotropes est trois fois plus importante qu'à domicile, alors que la sagesse médicale plaide pour une utilisation prudente et modérée de ces produits, on enferme de force les vieillards dans des camisoles chimiques.



CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES, CHEZ LES HOMMES.
 SOURCE: LES FRANCAIS "CAMES" AUX BENZODIAZEPINES.
 SCIENCE ET VIE, 1989.

Chez ces personnes consommant des benzodiazépines en chronique et à forte dose on a observé une intoxication importante ainsi qu'une sérieuse détérioration des facultés cognitives et du comportement. On a noté également une dégradation frappante dans les soins personnels et dans les interactions sociales. On a noté un effet nocif sur les facultés d'apprentissage, la mémoire, les fonctions psychomotrices (O.M.S 83) lors d'usage et d'abus de benzodiazépines.

Pour les jeunes consommateurs de benzodiazépines, on remarque généralement une consommation de tranquillisants par l'entourage familial. Les tranquillisants sont parfois administrés dès le berceau.

Une étude de l'INSERM à montré qu'en 1978, sur un millier d'enfants du XIVème arrondissement de Paris, 7% avaient reçu des sédatifs ou des hypnotiques avant l'âge de 3 mois.

A 9 mois, 15,7% d'entre eux prenaient plus ou moins régulièrement un psychotrope. Le valium® apparaissait souvent sur les ordonnances, de même que le théralène® qui n'est pas une benzodiazépine, mais un neuroleptique à manier avec une égale précaution.

Ces produits sont donnés par les mamans sous des prétextes complètement futiles :

- Le petit refuse de manger (36,1% des cas)
- Il dort mal (32,4%)
- Il est nerveux (27,8%)
- Il pleure plus que d'habitude (7,4%)

Chez ces très jeunes enfants, la prise de psychotrope peut entraîner dans certains cas nombre de désagréments comme des troubles du développement, des troubles de la psychomotricité...Mais surtout induire une certaine appétence de l'enfant, pour les psychotropes. En effet, une relation médicament - bien-être s'instaure chez le tout-petit, et peut persister à l'âge adulte, dans bien des cas. Alors pourquoi induire une dépendance aux psychotropes dès le plus jeune âge ?

REMARQUE : Selon le service de statistiques de la direction de la pharmacie et du médicament du ministère de la santé, sur plus de 3 millions de boîtes de Théralène® vendues en 1986, près de 2 millions étaient des flacons pour enfants ou nourrissons.

En raison de la nature et des causes souvent mal définies des états anxieux, on arrive à des prescriptions prolongées de benzodiazépines

génératrices d'habitudes et d'automédication. L'automédication peut se réaliser avec la complicité du médecin qui se laisse imposer en fin de consultation la prescription d'une benzodiazépine.

Une étude des ordonnances qui a été réalisée, montre qu'à la suite d'une prescription cohérente d'un traitement anti-infectieux, ou autre, on trouve souvent un traitement par benzodiazépines, incohérent par rapport au reste de l'ordonnance.

Il faut attirer l'attention sur le fait que l'on rencontre des prescriptions conjuguées de plusieurs benzodiazépines sur une même ordonnance. La caisse d'assurance maladie de Rouen a relevé 69 ordonnances sur 416, soit 17%, qui prescrivait 2 benzodiazépines, 11 % en prescrivait 3 du même coup. Mais la palme revient quand même à cette ordonnance, comportant 6 benzodiazépines:

- 2 comprimés de Séresta® le soir
- 1 comprimé de Halcion® 0,5 le soir
- 3 comprimés de Urbanyl® 20 par jours
- 3 comprimés de Lexomil®
- 3 comprimés de Librium® 10
- 3 comprimés de Témesta ®2,5

2- CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES DANS UN CONTEXTE TOXICOMANIAQUE (6, 10, 17, 32, 33, 37, 39, 74, 95)

On a deux types de toxicomanies :

- Les toxicomanes pures aux benzodiazépines ou associées à d'autres anxiolytiques hypnotiques ou à l'alcool.
- Les polytoxicomanies.

a) Les toxicomanies pures

1- TOXICOMANIES MEDICAMENTEUSES PURES : OU PHARMACOMANIE.S

Dans ce cas, il existe en plus d'une dépendance physique et psychique, une consommation de doses importantes au long cours avec des associations multiples et des épisodes de surconsommation. La population concernée est surtout faite de sujets présentant une névrose grave, une carence narcissique, un effondrement dépressif ou la même personnalité que l'on rencontre classiquement chez la femme alcoolique.

Ici, les benzodiazépines sont absorbées dans une intention voluptuaire, à la recherche de la sédation, du plaisir de tomber dans l'ivresse, l'anéantissement, proche du désir de mort. Ces intoxications sont le plus souvent cachées, dissimulées, et minimisées.

Le sujet présente surtout un état d'ébriété légère ou est obnubilé. La parole est embarrassée. Il existe des négligences. Il y a un retentissement sur la vie familiale, sociale et professionnelle. Le pronostic est souvent mauvais. Les essais de désintoxication sont souvent voués à l'échec.

2- TOXICOMANIES MEDICAMENTEUSES MECONNUES :

Cela représente l'escalade médicamenteuse favorisée par la complicité médecin-malade à cause de la persistance des symptômes et des plaintes justifiant la prescription.

Il peut exister comme dans l'abus un recours à plusieurs médecins et à plusieurs pharmaciens avec une ritualisation des prises, un attachement à l'ordonnance et une intolérance à toute diminution des doses. La population concernée est faite d'insomniaques chroniques, d'anxieux chroniques, d'hypochondriaques, d'hystériques "vieillis" tirant des bénéfices secondaires importants de leur état.

b) Les consommations de benzodiazépines dans un contexte de polytoxicomanies.

Dans de nombreuses régions du monde, les polytoxicomanes utilisent beaucoup les benzodiazépines, mais rarement comme élément primaire de leur abus de drogues.

Précisons que dans ce groupe des tranquillisants, les benzodiazépines ont la faveur des toxicomanes, tandis que les produits comme le Méprobamate (EQUANIL®) sont plutôt délaissés.

On scinde en trois groupes cette catégorie de toxicomanes :

- **"les grands consommateurs"**: la majorité d'entre eux est du sexe masculin, ils ont généralement moins de 25 ans, ils exercent parfois une profession, il s'agit essentiellement d'héroïnomanes dont la consommation journalière dépasse, pour l'écrasante majorité, un gramme.
- **"les moyens consommateurs"** toxicomanes pour la plupart de sexe masculin, âgés de moins de 25 ans, ancrés ou l'ayant été plus ou moins récemment dans une vie professionnelle, il s'agit dans leur grande majorité

d'héroïnomanes dont la consommation est inférieure à 1 gr/24h.

- **"les petits consommateurs"** : ils sont pour la plupart du sexe féminin, la majorité a plus de 25 ans, ils exercent une profession, il s'agit d'héroïnomanes dont la consommation journalière est inférieure à 1 gramme.

Les benzodiazépines sont utilisées en période de manque : Les souffrances du syndrome de manque ont motivé, le toxicomane a prendre des benzodiazépines a cause de leurs propriétés anxiolytiques et sédatives. Ainsi ces molécules permettent au sujet de traverser le moins douloureusement possible les affres de la privation. Pour un héroïnomane averti, l'auto-ordonnance pourra comprendre :

- de la codéine, 1/3 de boite/jour à moduler selon l'humeur et la saison.
- du Tranxène® 50, 2 ou 3 comprimés/jour à moduler selon les circonstances, pris en milieu de journée et le soir pour parer au stress.
- éventuellement, un anti-dépresseur à dose thérapeutique pour se prémunir contre la dépression, ceci à long terme.

Les médicaments, sont pris dans ce cas, pour ce qu'ils sont, à savoir comme des remèdes, et non "pour se défonce". Pendant ces périodes de manque, les benzodiazépines sont souvent associées à l'alcool : vin, bière, whisky,... dans le but d'obtenir une potentialisation réciproque des effets.

Les benzodiazépines sont aussi utilisées en dehors des périodes de manque : Ces molécules contribueraient à la recherche d'une potentialisation vis à vis de l'héroïne. Elles permettraient une accession plus rapide au "flash".

Les médicaments sont aussi utilisés pour "couper" la drogue : "cela veut dire qu'un tranquillisant quel qu'il soit plus une mauvaise dope est égale à une bonne défonce". Il faut noter que les "petits consommateurs" utilisent les benzodiazépines en quantités modérées n'excédant que de peu les doses usuelles pendant la période de manque, mais également en dehors.

Les femmes consomment plus volontiers des benzodiazépines a propriétés hypnotiques prévalantes, ou celles d'apparition récente sur le marché. Les benzodiazépines sont également utilisées par les toxicomanes dans un contexte d'autothérapie pour atténuer l'angoisse ou rétablir le sommeil.

Les études révèlent que plus de 50% des alcooliques utilisent des benzodiazépines et que 30 à 50 % des "accros" des opioïdes utilisent de hautes doses de benzodiazépines.

Les produits utilisés par les toxicomanes : (64)

Le toxicomane manifeste sa fidélité par un nombre restreint de produits : Pour Chassany et Reynaud, les trois benzodiazépines le plus souvent détournées de leur usage, demeurent :

- Chlorazépate TRANXENE®
- Flunitrazépam ROHYPNOL®
- Diazépam VALIUM®

à un moindre degré :

- Triazolam HALCION®
- Lorazépam TEMESTA®
- Oxazépam SERESTA®
- Bromazépam LEXOMIL®
- MOGADON®

Il faut noter que ce sont dans la majorité des cas des associations de benzodiazépines, des "cocktails" qui ont la préférence de toxicomanes.

- Tranxène® - Séresta® - Téresta®
- Tranxène® - Valium® - Séresta®
- Tranxène® - Valium® - Librium®
- Tranxène® - Séresta® - Librium®

On peut se poser la question de savoir pourquoi ce sont toujours les mêmes benzodiazépines qui sont choisies et pourquoi celles-là ? On remarquera que les propriétés suivantes sont souvent recherchées :

- action hypnotique
- et/ou 1/2 vie courte
- et/ou pénétration rapide. Le rapport concentration plasmatique par rapport à l'activité pharmacodynamique doit être faible

Le mode d'utilisation :

La majorité des toxicomanes utilisent les benzodiazépines par voie orale. Quant à la voie parentérale, elle n'est jamais utilisée seule, mais parfois en alternance avec la voie orale. Des toxicomanes ont affirmé ne pas voir de réels avantages dans les formes injectables des benzodiazépines préférant alors, conserver leurs seringues à l'exclusif usage de la "poudre". Dans le cas d'injection de Valium® a forte dose, suit l'euphorie, la relaxation musculaire, suivie d'une période de somnolence. Les posologie sont 10 fois supérieures à la posologie habituelle.

12. Usage détourné des benzodiazépines (32)

Il faut parler d'un phénomène étrange révélé par le secrétariat d'Etat à la santé (en 1984) : L'absorption de certaines benzodiazépines (notamment Halcion® et le Témesta®) parfois potentialisées par la bière ou le café, peut être utilisée à des fins délictueuses.

En effet, certains individus malveillants auraient tiré parti de l'amnésie passagère succédant à une attitude de consentement et de conduite automatique, qui apparait (peut-être seulement chez des sujets prédisposés ?) après absorption de ces médicaments. Après avoir fait avaler à leur victime une dose de tranquillisants (à son insu, bien entendu), ils lui auraient fait signer des chèques ou infligé des violences sexuelles, le tout sans qu'elle en conserve par la suite, le moindre souvenir !

Il est important de noter que ces amnésies transitoires peuvent s'observer lors d'un traitement habituel aux benzodiazépines, notamment chez les sujets sensibles, comme les gens âgés ou autres déprimeurs du système nerveux. Il suffit d'une pilule pour déclencher un trou de mémoire qui peut durer une journée entière.

Trois neurologues Américains qui se rendaient par avion à un colloque en Europe, pour se soustraire aux effets du décalage horaire et trouver le sommeil ont avalés chacun un comprimé d'Halcion® 0,5 mg. Ils ont ensuite été incapables de se remémorer les événements qui s'étaient passés entre l'embarquement et les dix heures qui avaient suivi. Le trou noir commence à peu près au moment où le tranquillisant atteint son "pic plasmatique".

Les benzodiazépines ne font pas, pour l'instant, l'objet de trafic illicite. Elle sont dérobées lors de vols dans les pharmacies, mais il ne

semble pas exister de laboratoires clandestins (bien qu'elles soient faciles à synthétiser).

Les benzodiazépines détournées de leur usage ne constituent pas un souci pour les centres spécialisés : elles sont pour eux actuellement un moindre mal.

13. Cas clinique

Premier séjour à l'hôpital : le 10.86

Isabelle, 25 ans, à la suite de difficultés familiales absorbe volontairement une boîte de Victan® : 28 comprimés (à 2 mg) la dose toxique est de 60 à 100 mg. Elle approche la dose toxique : 56 mg. Signes cliniques : aucun trouble ni complication.

On s'aperçoit qu'elle a un traitement en cours pour sa dépression récente (vit seule avec sa mère, ne s'entend pas avec ses parents divorcés, son frère est parti).

Son traitement habituel est :

- Débrumyl® 3 fois/jour
- Victan® 2 fois 1/2/jour

Elle est déjà imprégnée de benzodiazépines.

Deuxième séjour à l'hôpital : le 07.88

Depuis quelques mois elle se "shoot" au Tranxène® et à l'alcool. Elle est hospitalisée pour un sevrage.

Traitement : perfusion de sérum glucose 2 % 1 litre

Si elle ne dort pas : 1 comprimé Dogmatil®

Ordonnance de sortie :

- Praxadium® : 7,5 l le soir.
- Floxyfral® : 2 matin, midi

Bon sevrage.

Troisième séjour à l'hôpital : le 10.89

Elle est à nouveau hospitalisée pour un traitement de sevrage avec :

- Lexomil® : 2 comprimés
- Témesta® : 2 comprimés
- Prothiadem®: 6 comprimés
- 1 l vin

Pas de troubles. Mais depuis un an, elle est devenue polytoxicomane.

- Lexomil® : 6 comprimés/jour
- Témesta® : 4 comprimés/jour
- Valium® 5 : 2 comprimés/jour

Cette fois aucun sevrage n'est demandé par la patiente. Elle est sortante sur le plan psychologique.

Quatrième séjour à l'hôpital : le 1.91

Sevrage : Alcool + benzodiazépines

Traitement à l'hôpital

- Tranxène® 50 4 ampoules/jour en IV
- Vitaminothérapie ®3 fois/jour
- Hydratation
- Nozinan® 25
- puis les comprimés de Tranxène® 50 prennent le relais des intraveineuses. On passe progressivement de 5 comprimés à 1 comprimé/jour.

Le sevrage est une réussite.

14. Aspects économiques (17, 32)

L'importance des états anxieux touchant une population jeune et active pose un double problème économique. Premièrement des répercussions sur le travail, la productivité, l'anxiété et des troubles associés à l'absentéisme, aux accidents du travail. Deuxièmement, en

coût social que représente l'anxiété en hospitalisations, en arrêts de travail, et surtout les prescriptions médicamenteuses.

En 1986, le coût de la consommation des benzodiazépines était estimé à un milliard de francs et celui des consultations rattachées à l'anxiété était de 1,8 milliards de francs. En une seule année les Français ont acheté 150 millions de boîtes de somnifères, dont 114 millions de benzodiazépines. Soit près de 3,5 milliards de comprimés. Soit encore une moyenne effarante de 80 comprimés par adulte!

- Tableau des "Millions de boîtes de tranquillisants vendues" (ci-après)

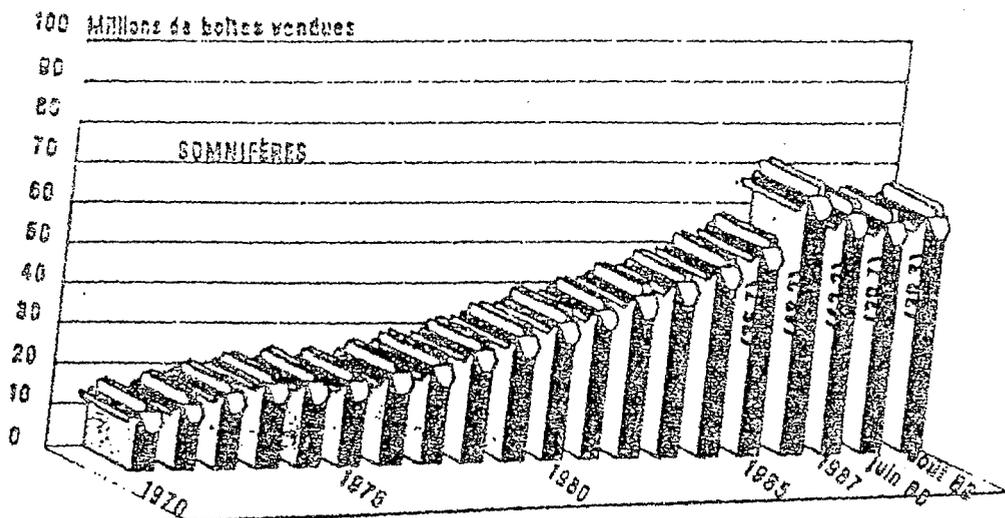
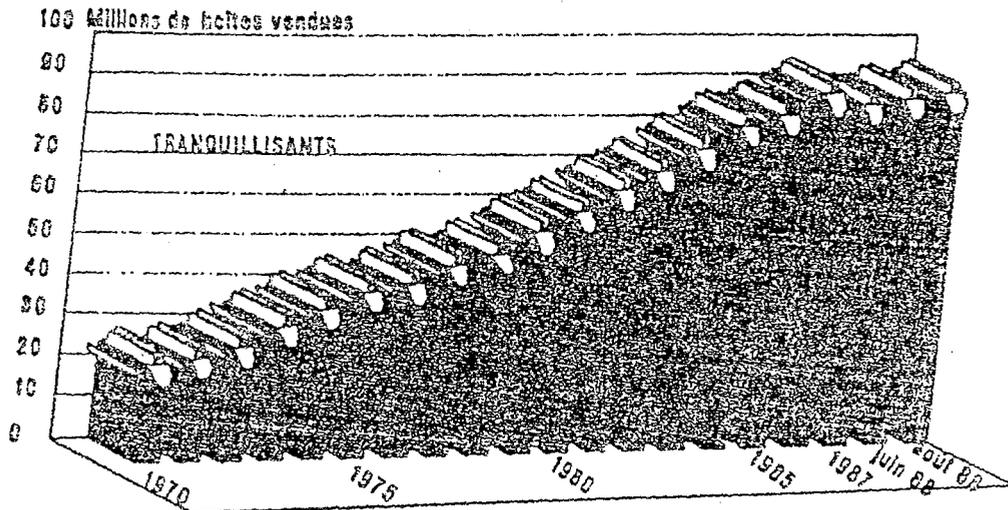
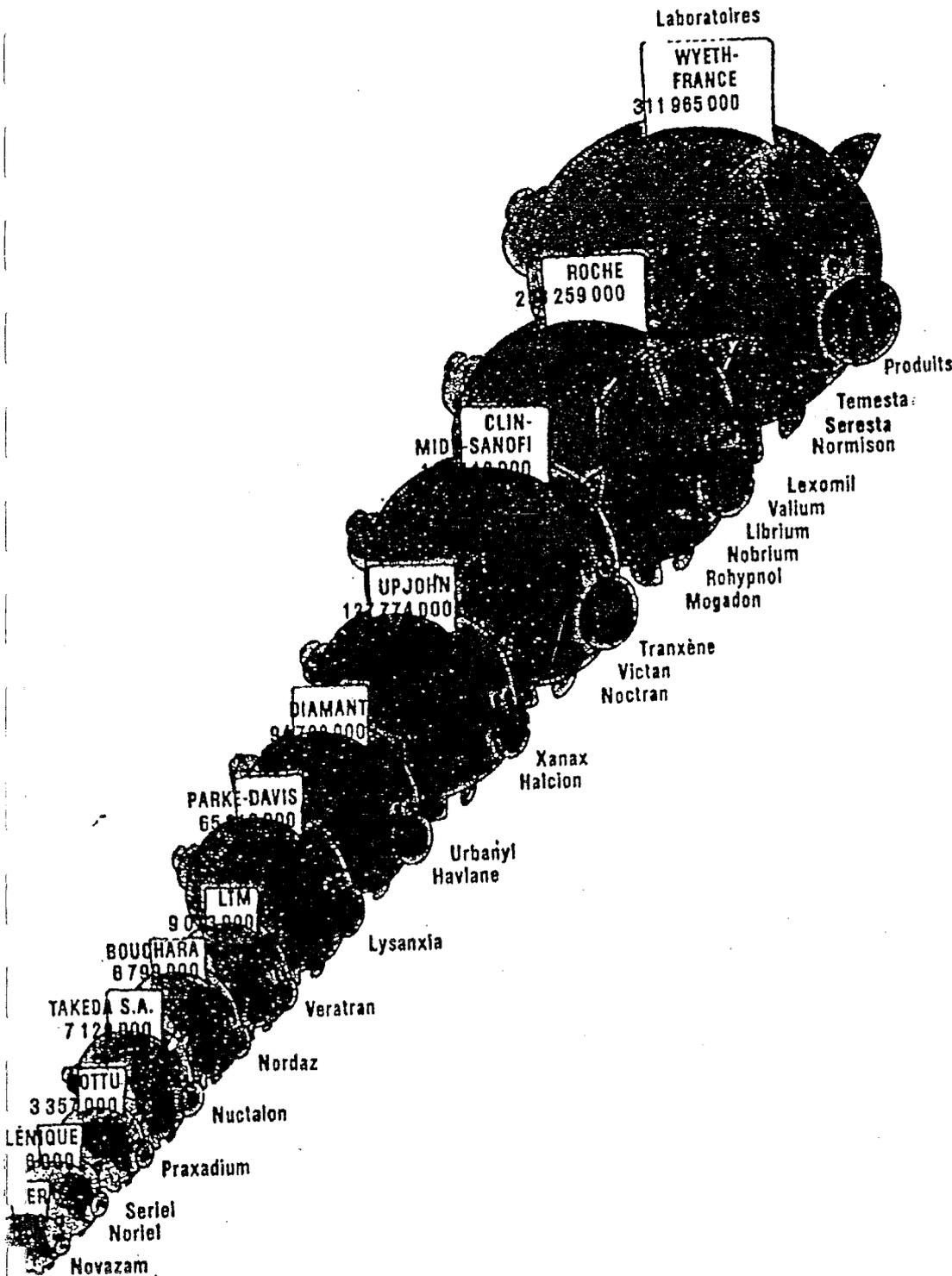


TABLEAU DES "MILLIONS DE BOITES DE TRANQUILLISANTS VENDUES".

SOURCE : LES FRANCAIS "CAMES" AUX BENZODIAZEPINES.
SCIENCE ET VIE, 1989.



A qui profite le crime ?

Une quinzaine de firmes pharmaceutiques se partagent le marché des benzodiazépines, évalué à plus d'un milliard de francs pour la période juillet 87-juin 88. Trois d'entre elles, Wyeth-Byla, Roche et Clin-Midy, en détiennent à elles seules les trois quarts. Ces chiffres, issus des statistiques de l'IMS, représentent les ventes hors taxes des laboratoires et non les ventes à la consommation (pour connaître celles-ci, les professionnels de l'industrie pharmaceutique multiplient ces chiffres par 1,7293).

SOURCE : LES FRANCAIS "CAMES" AUX BENZODIAZEPINES.
SCIENCE ET VIE, 1989.

Ces statistiques sont établies par "informations médicales et statistiques", une société internationale suisse effectue tous les mois un sondage auprès de plusieurs centaines de pharmaciens et qui réserve ces résultats aux seules firmes pharmaceutiques.

Les fabricants de tranquillisants tirent de ce trafic plus d'un milliard de francs par an. Ils sont une petite trentaine dans le monde à se partager le marché.

15. Remarque sur la BUSPIRONE : BUSPAR® (17, 113)

Cet anxiolytique non sédatif diffère des benzodiazépines a semblé, dans un premier temps, utile dans le traitement du syndrome de sevrage, mais des études contre placebo ou en substituant la buspirone aux benzodiazépines n'ont pas pu confirmer que la buspirone pouvait prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage aux benzodiazépines.

La buspirone peut tout de même, du fait de son activité anxiolytique, représenter un additif thérapeutique au cours du sevrage de benzodiazépines en débutant la prise deux à quatre semaines avant le début du sevrage ce qui permet de diminuer le niveau de l'anxiété récurrente liée au sevrage.

D'autre part, ce nouveau produit laisse envisager de nouvelles possibilités dans le traitement de l'anxiété car il ne semble pas induire de dépendance et donc pas de syndrome de sevrage ni de rebond des symptômes à l'arrêt du traitement. En pratique cette possibilité de lui faire remplacer les benzodiazépines au long-cours est déjà utilisée mais il faudrait avoir plus de recul pour pouvoir en juger.

16. Conclusion

Une meilleure reconnaissance des effets secondaires de ces médicaments, de la possibilité d'abus, de l'existence d'une pharmacodépendance, de l'utilisation dans le cadre de polytoxicomanies, des effets pharmacodynamiques paradoxaux recherchés permet de mieux cerner les indications et les protocoles de traitement, en particulier d'éviter leur prescription abusive sur des personnalités pathologiques chez lesquelles on peut évoquer le risque d'utilisation toxicomanogène.

Il faut également insister sur le fait que l'anxiété est un aspect normal et adaptatif essentiel dans l'équilibre psychologique ; elle oblige l'individu à modifier son comportement ou son environnement. Supprimer cette anxiété par des médicaments, c'est un peu comme se précipiter lorsque retentit une alarme d'incendie pour débrancher la sonnette !

Ce n'est que lorsque par son intensité ou sa fréquence, l'anxiété devient inhibitrice ou empêche toute possibilité de progrès qu'elle nécessite d'être traitée, mais en envisageant d'abord des alternatives non médicamenteuses.

REMARQUE : (32)

Le rapprochement entre la consommation de tranquillisants et la mortalité sur les routes françaises, est révélateur. Sur un peu plus de 2000 victimes, près de 10% avaient des benzodiazépines dans le sang, associées à de l'alcool dans un cas sur trois.

**E) LES ANTIPARKINSONIENS DE SYNTHÈSE OU
LES MÉDICAMENTS ANTICHOLINÉRGIQUES**

1. Rappels sur la maladie de Parkinson (28)

C'est un syndrome qui résulte de lésions organiques ou fonctionnelles du système extrapyramidal au niveau des noyaux gris de la base du cerveau, c'est-à-dire, du striatum et des structures associées : locus niger, faisceau nigro-strié, faisceau striatonigrique.

La lésion du locus niger occasionne une dégénérescence des neurones dopaminergiques du faisceau nigro-strié et donc une chute de dopamine au niveau du striatum. Or toute diminution de l'activité dopaminergique se traduit par l'augmentation de l'activité des neurones cholinergiques.

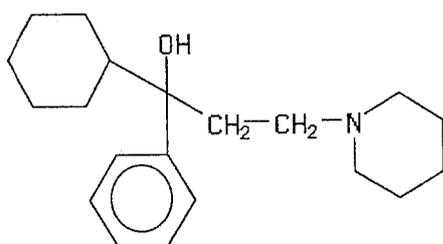
On administre alors des anticholinergiques (ou parasympatholytiques) qui s'opposent aux effets de la stimulation des nerfs parasympathiques, et aux effets muscariniques de l'acétylcholine.

2. Les médicaments (7, 64, 95)

La toxicomanie aux Antiparkinsoniens de synthèse est connue, notamment la toxicomanie à l'Artane® (décrite en 1971 par Pascali). Leur utilisation tombe en désuétude dans le milieu toxicomane mais est parfois recherchée par certains psychotiques chroniques traités par neuroleptiques, nécessitant l'association de correcteurs antiparkinsoniens. Aussi nous traiterons ce paragraphe de manière brève.

Les antiparkinsoniens de synthèse sont :

- Akineton® R : Bipéridène Liste II
- Artane® : Trihéxyphénidyle Liste II



- Disipal®	: Orphénadrine	Liste II
- Génoscopolamine®	: Oxyde scopolamine	Liste I
- Ponalide®	: Erybenzatropine	Liste I
- Kémadrine®	: Procycline	Liste I
- Lepticur®	: Tropatépine	Liste I
- Parkitane®	: Trihexyphénidyle	Liste II

De nombreuses spécialités existent, mais l'Artane®, le Disipal® et la Kémadrine® sont principalement utilisés en toxicomanie, soit en toxicomanie de substitution ou d'appoint, soit dans le cadre d'une polytoxicomanie ou parfois il s'agit d'une toxicomanie isolée.

3. Usage thérapeutique (7, 28, 49)

La maladie de Parkinson se traduit par 3 symptômes caractéristiques :

- tremblements de repos
- hypertonie musculaire
- une akinesie : perte des mouvements automatiques.

Ces médicaments sont actifs sur le tremblement mais peu sur l'hypertonie et pas sur l'akinésie. Ils sont utilisés pour traiter la maladie de Parkinson et pour corriger les effets extrapyramidaux des neuroleptiques.

Les doses thérapeutiques sont de 0,005 à 0,015 g/jour. L'Artane® bloque les récepteurs de la muscarine, empêchant l'action de l'acétylcholine, ce qui entraîne des effets de type atropiniques

Effets secondaires

Ce sont ceux des parasympholytiques :

- bouche sèche
- constipation
- tachycardie
- mydriase

- (cycloplégie) trouble de l'accommodation
- nausées
- somnolence
- rétention urinaire
- rare phénomène d'excitation

Il ne faut jamais arrêter brutalement, car il existe un risque d'aggravation de l'état confusionnel du sujet âgé et un risque de déshydratation. Il existe des troubles psychiques chez les sujets utilisant l'Artane® à doses élevées comme une euphorie. Il existe une appétence notoire, des malades mentaux pour leurs correcteurs antiparkinsoniens. Il n'est pas rare de voir un patient refuser la prise de ses neuroleptiques, mais en revanche insister sur la prise des antiparkinsoniens.

Les contre-indications classiques : Glaucome, adénome prostatique.

4. Les toxicomanies (42, 56, 60, 75, 94, 100)

L'Artane® peut être utilisé seul par voie orale, car les anticholinergiques ont une action psychostimulante : euphorie, bien-être général suivi ou non d'hallucinations auditives ou visuelles. Il peut également être fumé après avoir été réduit en poudre et mélangé au tabac. Il peut être également utilisé comme produit de remplacement comme les amphétamines. Les toxicomanes peuvent l'utiliser aussi en association avec d'autres substances : alcool, amphétamines, tranquillisants entraînant une stimulation intellectuelle et thymique.

Certains auteurs vont même jusqu'à établir un taux moyen de toxicomanie de 7 % parmi les malades psychiatriques. Il existe un effet dose à la prise d'anticholinergique à propos des cas de toxicomanies.

A petite dose de 4 à 10 mg :

L'Artane® entraîne une action euphorisante, un confort, une détente, un mieux-être, une amélioration des échanges sociaux

A forte dose 15 mg :

Un état confusionnel, une hallucination visuelle, un délire paranoïaque.

Ici on a une action identique aux hallucinogènes. On a à fortes doses : on observe une confusion mentale, une désorientation temporo-spaciale, une excitation, une anxiété, un délire...

Avec 8 comprimés seulement, certains prétendent avoir vu les murs se liquéfier ou se transformer en ruissellement de diamants et cela pendant 2 à 3 jours.

Mais ces états doses dépendants sont aussi soumis à des variations individuelles de métabolisme puisqu'on a décrit un cas de toxicomanie à des doses quotidiennes d'Artane® 200 g sans état confusionnel. L'Artane® est plus euphorisant. Le Parkitane® aussi est demandé. Les toxicomanes aux opiacées semblent particulièrement sensibles aux centraux de ces subs

- *"L'Artane ça fait planer comme le haschich"*.
- *Parkitane R : "mieux dans ma peau"*

Gilles : Artanomane notoire.

L'intoxication à l'Artane® selon lui entraîne l'apparition de troubles perceptifs avec prédominance de troubles visuels et corporels, ainsi que la destruction progressive du champ de la conscience.

On peut distinguer deux phases :

- une phase non mémorisée, baptisée "montée". Elle dure 48 h.
- une phase mémorisée, appelée "descente", où le toxicomane réalise la modification de son niveau de conscience.

On observe différents états entraînant des illusions, puis une simple organisation de fantasmes, à partir d'un élément de perception visuelle. Il existe un véritable "système hallucinatoire" très complexe, dans lequel peuvent exister des événements plus ou moins monstrueux, provoquant une peur terrible chez le sujet.

"Les hallucinations avec l'Artane sont extraordinaires dans le sens où elles sont hyper-vraies. On peut voir des gens comme s'ils étaient là, on discute avec eux, ils nous répondent"

Exemple d'hallucinations de Gilles : (75)

"J'étais assis devant une porte blanche et je ressentais que l'Artane® pouvait encore agir, mais il me fallait une certaine concentration, et en forçant le jeu, j'ai vu apparaître comme sur un écran, un paysage en Alaska, puis un traîneau tiré par des chiens esquimaux, un homme se tenait sur le traîneau, un fouet à la main, la lanière fendait l'air en ondulant jusque sur le dos des chiens ..."

A l'arrêt de l'intoxication aiguë, persistent des tremblements, des vertiges, et une asthénie intense.

L'abus doit être suspecté à chaque fois qu'un patient recevant des neuroleptiques demande des doses supplémentaires d'anticholinergiques. Cet abus doit être suspecté à chaque fois que des patients développent des symptômes inusuels :

- excitation,
- euphorie,
- tachycardie,
- hallucinations visuelles,
- voire état confusionnel.

On ne doit pas sevrer brutalement ces personnes sous peine de voir apparaître un syndrome de sevrage avec en particulier la réapparition ou la majoration d'un syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques.

Dans le cadre d'une prescription, il est nécessaire de stopper le traitement après quelques mois, en veillant à être progressif, en raison de quelques accidents de sevrage.

Intoxication aiguë (49, 95)

Selon la posologie et la tolérance individuelle, l'Artane® peut provoquer, à dose toxique, une symptomatologie polymorphe, rappelant la folie atropinique et associant des troubles de la conscience et des troubles psychosensoriels : avec des doses de 25 à 100 mg d'Artane®. Il existe plusieurs phases qui peuvent se succéder ou s'associer.

- euphorie, rappelant les effets des amphétamines,
- hypermnésie,

- hyperpuissance intellectuelle,
- une phase confusionnelle franche,
- une phase hallucinatoire,
- effet paranoïaque.

Cette phase hallucinatoire peut durer de 48 à 72 heures. Après, le sujet est indifférent au monde extérieur. Le patient présente une tachycardie, les pupilles sont dilatées et insensibles à la lumière, la peau a un aspect rouge, les muqueuses sont sèches. A ce stade, on peut parler d'intoxication aiguë, fréquemment rencontrée chez des personnes âgées.

Intoxication chronique (56, 95)

Il n'existe pas de dépendance physique à proprement parler. On peut observer un certain degré de tolérance, mais les doses ne sont pas augmentées de façon exagérée. Les effets recherchés par la pharmacodépendance au trihexyphénidyle (Artane®) se rapprochent de ceux engendrés par les hallucinogènes avec de plus, une action stimulante et euphorisante, proche des amphétamines.

Il existe un risque de pharmacodépendance avec cette classe de produits et des risques de lésions irréversibles sont redoutées avec des traitements anticholinergiques au long cours. Il faut être vigilant face au vieillard et savoir reconnaître la possible pharmacomanie.

REMARQUE : (94)

En ce qui concerne la L.dopa autre antiparkinsonien, on ne note pas en France, son usage comme stimulant sexuel, usage par ailleurs répandu sur la côte ouest des Etats-Unis. En ce qui concerne les différents types d'anticholinergiques pouvant être détournés de leur usage, une étude statistique a été pratiquée par le CTID de Bordeaux en 1986, à la demande du directeur de la DASS de la Gironde contenant la liste des substances à potentiel toxicomanogène. Ces substances sont :

- Artane®
- Artane® 15 à effet prolongé
- Akineton®
- Benylin®
- Disipal®
- Kémadrine®
- Parkinane LP®
- Ponalide®

5. Autres Médicaments Anticholinergiques (6, 113)

a) Les naturels

Des plantes très courantes produisent des alcaloïdes à activité anticholinergique au niveau des récepteurs muscariniques, comme l'atropine, la scopolamine et l'hyoscyamine. Les Datura (solanacées) contiennent essentiellement de la scopolamine, elles peuvent être fumées ou absorbées. Certaines préparations pharmaceutiques antiasthmiques contenant le principe actif de ces plantes sont utilisées par les toxicomanes.

NB :

- Atropa belladonna et Hyoscyamus niger (Solanacées) contiennent aussi de la scopolamine et de l'hyoscyamine.
- cigarettes et poudre du Docteur Clery® : Antiasthmique, contiennent des feuilles de Belladone et 20% de feuilles de stramine.
- cigarettes et poudre Escouftaire® : contiennent 25% feuilles Belladone, 55% feuilles Datura et 10% feuilles Jusquiame
- cigarettes et poudre Fumantergyl® : contiennent 77% feuilles Belladone et 3% extrait Datura
- cigarettes et poudre Louis Legras® : contiennent 84,89% Datura et 3,3% extrait fluide de Datura
- cigarettes Schulze Ben Galais® : contiennent 30% feuilles Datura et feuilles Belladone

Il faut noter que toutes appartiennent à la liste II

b) Utilisation thérapeutique

On les utilise dans le traitement de l'asthme

c) Effets secondaires :

Sècheresse de la bouche, nausées, souvent des troubles d'accommodation visuelle

d) Toxicomanie :

Il s'agit d'une folie atropinique, avec une excitation toute particulière, suivie de dépression, pouvant même aller jusqu'à la démence, puis des hallucinations et des illusions visuelles, auditives, gustatives, qui généralement sont assez effrayantes, et angoissantes. Le déroulement des troubles s'étend sur 4 à 6 heures.

F) LES ANTI-DEPRESSEURS

(13, 90, 94, 109)

Un anti-dépresseur est un médicament, défini classiquement, comme capable de redresser, voire d'inverser l'humeur (effet thymo-analeptique). Il est habituellement prescrit dans la dépression et possède quelques autres indications. Le concept de la dépression reste encore mal défini. Par dépression on entend habituellement un trouble de l'humeur, l'humeur pouvant se comparer à une disposition affective fondamentale. L'humeur est difficile à apprécier, elle peut se situer entre un pôle positif et un pôle négatif. Le tableau clinique de la dépression est : - asthénie physique simple ou mélancolie grave avec idées suicidaires.

Il est important de noter que sur les ordonnances contenant des anti-dépresseurs, 74,5 % ont été prescrites par des généralistes et 23,2 % par des psychiatres. La part des anti-dépresseurs a augmenté de 50 % dans les ordonnances de médecins généralistes entre 1977 et 1982.

Les anti-dépresseurs forment une famille hétérogène de psychotropes contenant essentiellement trois classes de produits :

- les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase),
- les Tricycliques,
- et les "nouveaux antidépresseurs" regroupant en fait un ensemble de molécules très diverses.

1. Les IMAO (28, 113)

Les IMAO classiques sont peu utilisés en France, car on leur reproche des difficultés d'emploi (des contre-indications médicamenteuses nombreuses). Notons également qu'un délai de trois semaines est à observer à l'arrêt de la prescription avant l'essai d'un anti-dépresseur de la famille des tricycliques. Les IMAO sont rarement détournés de leur usage actuellement. Il n'existe pratiquement pas de publication mentionnant cette possibilité.

2. Les TRICYCLIQUES

Ils sont beaucoup plus représentés et utilisés; on note environ 15 à 20 anti-dépresseurs, de cette famille, disponibles. Ils sont peu utilisés par les toxicomanes, sauf dans certains cas pour leur effet anticholinergique. Comme pour les IMAO, leur action thymoanaleptique est lente à s'installer (10 jours à trois semaines), ce qui est plutôt péjoratif pour les toxicomanes qui recherchent un effet euphorisant plus rapide.

Les anti-dépresseurs peuvent cependant être responsables d'un syndrome de sevrage. Lorsqu'on arrête brutalement un anti-dépresseur tricyclique, apparaissent parfois des symptômes divers :

- diarrhée,
- nausées,
- douleurs abdominales,
- insomnie,
- agitation,
- anxiété.

Ce syndrome de sevrage serait dû aux effets anticholinergiques du médicament. La toxicomanie aux tricycliques entrent en général dans un contexte de polytoxicomanie, comme un appoint euphorisant.

3. Les non TRICYCLIQUES, les non IMAO :

Regroupés souvent sous le terme "nouveaux anti-dépresseurs" comprenant l'Athymil®, le Clédial®, le Conflictan®, le Floxyfral®, le Ludiomil®, le Pragmarel®, le Survector®, le Vivalan®, le Prozac®. Pour l'instant, seul le Survector® est détourné de son usage, dans un but toxicomaniaque.

a) Le SURVECTOR®

L'Amineptine, prise à posologie importante a des effets proches de ceux obtenus avec les Amphétamines (par son action biochimique, ce produit se rapproche des Amphétamines).

Le Survector® est une molécule anti-dépressive psychostimulante qui se différencie des autres antidépresseurs tricycliques par son action essentiellement dopaminergique, alors que les autres sont

surtout noradrénergiques et sérotoninergiques. Il est dépourvu d'effet anticholinergique.

L'action de l'amineptine est rapide : antidépresseur et psychostimulant, elle donne "un coup de fouet". Une toxicomanie avec pharmacodépendance chez des patients utilisant environ 20 comprimés par 24 h (pour une posologie normale indiquée de 1 à 2 comprimés seulement), a été observée. Ce produit est connu par les cliniciens thérapeutes en toxicomanie comme fréquemment détourné de son usage.

Le Survector® a bien trouvé sa place sur le marché compte tenu de la suppression de beaucoup d'amphétamines et de la disparition quasi-totale des IMAO (également très psychostimulants) et de la surveillance accrue concernant les anorexigènes et les psychostimulants présentés comme tels. Il existerait une tolérance importante, par ailleurs il n'y aurait pas de signes de manque.

L'Amineptine est souvent utilisée en relais dans les toxicomanies aux anorexigènes (DININTEL®). Il s'agit d'un antidépresseur intéressant, mais il faut éviter sa prescription chez des personnes pouvant présenter une appétence toxicophilique. Une attention toute particulière devra être accordée aux prescriptions chez l'adolescent.

b) Le PROZAC®

C'est un anti-dépresseur sérotoninergique d'activité intermédiaire, sans effets anticholinergiques. La fluoxétine est moins anxiogène que l'amineptine, lors de la cessation de l'effet stimulant. Ainsi le Prozac® risque d'être très rapidement prisé par les toxicomanes, car l'effet "amphétamine-like" est identique au Survector®, mais l'anxiété est moindre, voir inexistante à la fin du flash.

Pour l'instant le Prozac®, est utilisé par des jeunes femmes, non comme anti-dépresseur, mais comme anorexigène. Les prescriptions émanent la plupart du temps de généralistes : la durée du traitement est en général de deux mois à une posologie de 1 à 2 comprimés/jour. Une perte de poids est en moyenne de 4 kgs à l'issu du traitement.

Les sujets se sentent pleins de vitalité, d'énergie, beaucoup plus qu'avec l'Isoméride® (autre anorexigène sérotoninergique qui lui est dépourvu d'effets centraux stimulants). A l'arrêt du traitement, les femmes perdent peu à peu du tonus et ont tendance à vouloir reprendre un comprimé. Attention à ces pharmacomanies qui sont entrain de naître. Vigilance et prudence de prescriptions doivent être sans cesse respectées.

4. Cas clinique

Christine, 29 ans, vient au service de toxicologie pour une désintoxication au Survector®. Antécédent : rien à signaler, peut-être est-elle dépressive?

Mode de vie :

- elle prenait "des cuites", mais maintenant a arrêté.
- elle fume 10 cigarettes par jour
- elle vit chez ses parents

Traitement actuel :

- Néocodion® à forte dose
- Survector® : 1 à 2 boîte 1/2 par jour

Anamnèse : Depuis 1982, elle est fatiguée et pour la stimuler prend du Survector® à forte dose. Récemment elle a pris du Néocodion® à forte dose. Etat général : elle a perdu 3 à 4 kgs en 3 mois. Elle n'a pas d'appétit.

Hospitalisation : La malade est anxieuse, agitée. On lui administre du Tranxène® 30 mg.

Elle fugue de l'hôpital le samedi soir et elle prévient le dimanche matin après avoir repris du Survector®. Elle est mise sous Tercian® 25, 2 fois par jour.

Traitement :

- Dogmatil® fort : 4 fois/jour puis 2 fois/jour
- Equanil® 400 : 3 fois/jour puis 1 fois/jour
- Spasfon® Lyoc : 4 fois/jour
- Témesta® 2,5 : 1 fois/jour
- Tercian® 50 : 2 fois/jour puis 1 fois/jour

Le sevrage est positif.

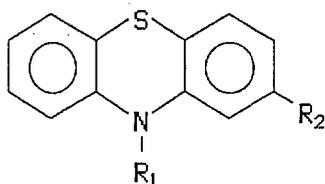
G) LES NEUROLEPTIQUES

(49, 94, 113)

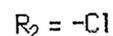
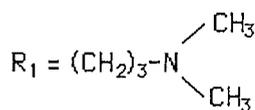
Les neuroleptiques, encore appelés tranquillisants majeurs ou ataractiques, possèdent deux caractéristiques essentielles : ils améliorent les symptômes de la schizophrénie, et ils sont capables de provoquer des syndromes extrapyramidaux.

1. Classification chimique

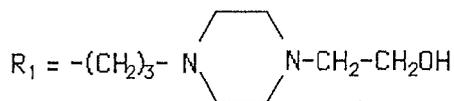
Les dérivés de la phénothiazine, sont les plus utilisés. Selon la nature des substituants portés par le noyau phénothiazine, on distingue trois groupes :



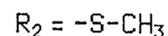
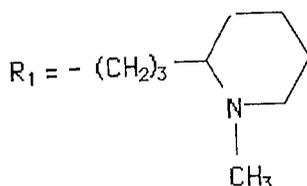
- Chlorpromazine (Largactil®) : Chaîne ~~aliphatique~~ aliphatique



- Fluphénazine (Moditen®) : Chaîne pipérazine



- Thioridazine (Melleril®) : Chaîne pipéridique



- dérivés du thioxanthène : type chlorprothixène (Taractan®)
- dérivés du butyrophénones : type halopéridol (Haldol®)
- dérivés du benzamide : type sulpiride (Dogmatil®)

2. Classification pharmacologique

- Les neuroleptiques sédatifs (phénothiazine) doués d'effets neurovégétatifs marqués.
- Les neuroleptiques "incisifs" ou "désinhibiteurs" (Halopéridol, phénothiazine à chaîne type pipérazinique) doués d'effets extrapyramidaux marqués.

Les neuroleptiques sont rarement utilisés par les toxicomanes. Le Nozinan® (levomepromazine) est utilisé pour atténuer certains désagrèments, pour combattre l'angoisse, diminuer la consommation des opiacés ou atténuer une bouffée délirante. Il s'agit donc d'une utilisation plutôt auto-thérapeutique, à la limite de l'utilisation toxicomaniacque, car dans ce cas les neuroleptiques sont consommés sans connaissance des indications et de la posologie, au hasard des disponibilités.

On note cependant l'existence de manifestations de sevrage, en particulier dans les cas de traitements prolongés aux neuroleptiques faibles, chez les patients relayés par des neuroleptiques d'activité puissante.

Les symptômes de sevrage sont en général modérés et constitués essentiellement : d'insomnie, d'anxiété et d'instabilité tensionnelle. La survenue des symptômes de sevrage se situe entre le 2ème et le 7ème jour après l'arrêt des neuroleptiques.

L'effet secondaire le plus observé est sans aucun doute la dyskinésie aiguë, même pour des molécules peu réputées pour induire ce trouble.

- le sulpiride : Dogmatil®
- l'amisulpiride : Solian®
- le cyamémazine : Tercian®

sont les plus utilisés.

H) LES SUBSTANCES BETA ACTIVES

(6, 28, 94, 95, 113)

1. Les bêta bloquants :

Ce sont des médicament agissant par antagonisme compétitif des cathécolamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques, notamment du coeur, des vaisseaux et des bronches.

Effets cardiovasculaires :

- effets anti- arythmiques
- effets anti-angoreux
- effets anti-hypertenseurs
- effet inotrope négatif

Autres effets :

- bronchoconstricteur
- Sympathomimétique intrinsèque et/ou effet stabilisant de membrane ou quinidine-like.

Leur consommation abusive a été relevée à maintes reprises. On connaît l'effet anxiolytique des bêta-bloquants : ils peuvent réaliser une véritable dépendance liée au bien-être et au confort qu'ils procurent. Un surdosage peut être responsable d'insomnies avec des visions hypnagogiques, voire même d'états confuso-délinants. Une consommation prolongée peut se compliquer de véritables états dépressifs iatrogènes.

2. Les bêta stimulants (9, 113)

Ils sont des Agonistes spécifiques des récepteurs bêta-2-adrénergiques des muscles lisses des bronches (bronchodilatation). Ils sont pratiquement dépourvus, par voie pulmonaire, de tout effet sur les récepteurs bêta-1-cardiaques. On a une action quasi-immédiate, avec élévation du VEMS pendant 4 à 8 heures. Ils sont utilisés dans :

- le traitement des crises d'asthme : en 1ère intention.

- le traitement de fond de l'asthme : en 1ère intention.
- le traitement préventif de l'asthme d'effort.
- lors d'explorations fonctionnelles respiratoires.

Brennan attire l'attention sur le fait que les aérosols de salbutamol peuvent être utilisés par les adolescents asthmatiques ou non, comme une drogue et non plus comme un médicament : 5 asthmatiques et leurs parents ont remarqué que le médicament ne servait plus à calmer la crise d'asthme, mais à satisfaire un besoin, ce qui multipliait sans cause les inhalations.

Le Salbutamol peut entraîner chez l'enfant une agitation et chez l'adulte, en perfusion un effet anti-dépresseur. Ce sont ces effets qui sont à l'origine de cette utilisation non médicale et de ses abus, comme le montre une observation publiée par Thompson et Coll : il s'agissait d'une jeune fille de 17 ans, hospitalisée parce qu'elle semblait avoir besoin d'un flacon de Salbutamol par semaine. En fait elle racontait elle-même que, après avoir remarqué, à l'âge de 12 ans, que l'inhalation d'un flacon de Salbutamol provoquait des hallucinations, elle avait multiplié les prises pour cet effet, tout en sachant qu'elle courait des dangers en raison de son asthme. Les médecins lui ont proposé un spray placebo pour essayer de la désintoxiquer.

Il est important d'attirer l'attention, sur ces médicaments qui peuvent être déviés de leur usage. Ainsi face à un patient qui réclame une augmentation des aérosols de Salbutamol, on peut envisager une autre cause que l'aggravation de son asthme, comme une dépendance vis à vis de ses inhalations (plus peut-être vis à vis des gaz volatils qu'elles véhiculent que du médicament lui-même).

Spécialités en cause : (113)

- Salbutamol : SALBUTAMOL®, VENTOLINE®
- Isoxsuprine : DUVADILAN® (utérorelaxants)
- Orciprénaline : ALUPENT®

ont aussi été utilisées de manière abusive.

Tous ces médicaments à fortes posologies induisent de véritables phénomènes psychodysléptiques survenant dans un contexte dysphorique et confuso-onirique. Ces sympathomimétiques en spray créent souvent une "pharmacodépendance" et peuvent être responsables d'accidents graves : obstruction bronchique extrêmement sévère avec parfois arrêt respiratoire. Cet usage immodéré de ces produits peut être dû également au caractère pénible et anxiogène de la crise

d'asthme, ainsi qu'au mouvement aisé, et au soulagement rapide qu'apportent initialement ces produits.

L'abus peut par ailleurs être favorisé par une action centrale, de type stimulant développée par ces sympathomimétiques. Mais l'efficacité s'estompe suite à une utilisation trop fréquente. A la longue une broncho-constriction irréductible fait suite à la bronchodilatation initiale, on aboutit ainsi à l'état de mal asthmatique, voire au coma.

Il faut donc toujours préférer la forme "comprimé" qui n'entraîne jamais d'abus. Et lorsque le spray est utilisé, il ne faut jamais prendre plus de 4 à 6 bouffées/jour. Il faut également savoir, que du fait de leur action vasodilatatrice rapide (Isoxsuprine : Duvadilan®) certains les utilisent environ 30 mn avant les rapports sexuels pour provoquer ou prolonger l'érection masculine.

Cette utilisation est dangereuse car elle est susceptible de provoquer des accès de tachycardie et surtout d'hypotension voire de colapsus (dans le cas de fortes posologies). Cette utilisation se rapproche de celle du nitrite d'Amyle ("poppers") $C_5H_{11}NO_2$, un liquide volatil vendu illégalement en flacons destinés à être inhalés, ceci afin de multiplier et de prolonger les sensations orgasmiques lors de rapports sexuels.

I) LES ANALGESIQUES PERIPHERIQUES

(13, 18, 28, 95, 113)

Les Analgésiques périphériques représentent une classe de produits moins intéressante pour les toxicomanes. Ils font cependant partie des associations médicamenteuses utilisées dans les polytoxicomanies (utilisation de cocktails médicamenteux). Ces produits sont l'objet d'abus très répandus, avec une nette prépondérance féminine (2/3 des cas). Ces produits sont multiples et entrent dans des associations très nombreuses. L'induction de leur utilisation peut être mise en relation avec des demandes thérapeutiques concernant des douleurs assez fréquentes type migraine.

Les produits concernés sont :

- l'acide acétylsalicylique,
- la phénacétine,
- le paracétamol,
- l'aniline,
- la noramidopyrine,
- les dérivés pyrazolés.

Le cas également du DESERNIL® (Méthysergide) qui est un anti-migraineux dérivé de l'ergot de seigle.

1. L'aspirine (63, 94, 113)

L'acide acétylsalicylique est l'antalgique le plus courant. La facilité d'obtention de ces produits et la notion faussement répandue de leur innocuité, expliquent leur diffusion. La majorité des sujets consommant de l'aspirine en grande quantité, le fait à la recherche d'un triple effet : analgésique, détente, stimulation.

JP. Reynaud décrit, en dehors de ces abus médicamenteux ou de la pharmacomanie, une consommation d'allure toxicomaniaque, massive dans le cadre des polytoxicomanies, par voie intraveineuse pour l'obtention d'un état onirique ou même confusionnel (pouvant être dû à une acidose induite). Les ulcérations gastro-duodénales et les hémorragies digestives en sont les complications habituelles.

2. Les dérivés de l'aniline et paracétamol. (13, 94)

La phénacétine en particulier et son métabolite actif le paracétamol sont à l'origine de véritables "pharmacomanies". Ils ont des effets sédatifs et euphorisants. Ces effets sont souvent potentialisés lors de l'association avec de la caféine ou à la codéine. Le retentissement rénal est parfois grave : cette intoxication peut aboutir à une néphrite interstitielle chronique.

3. Les dérivés pyrazolés (99)

Les spécialités contenant de la noramidopyrine font également l'objet d'abus. Ces produits sont susceptibles de donner naissance à une sensation de bien-être, de détachement, parfois même d'euphorie avec des rires immotivés. Les spécialités contenant cette substance sont fréquemment utilisées dans les situations de sevrage aux opiacés car elles réduisent les douleurs osseuses ou abdominales.

4. Le DESERNIL® (18)

Ce produit est un agoniste compétitif puissant de la Sérotonine, neuromédiateur aux nombreuses fonctions et en particulier impliquée dans la maladie migraineuse. Le méthysergide est l'un des dérivés de l'ergot de seigle. Ingéré à doses importantes; il induit des troubles de la conscience voisins des manifestations liées au LSD : hallucinations élémentaires, impressions de dédoublement de la personnalité, qui sont cependant moins vives et moins prolongées. En dehors du risque toxicomaniaque et de ses complications psychologiques et sociales, le méthylsergide peut entraîner une fibrose rétropéritonéale.

J) LES VASOCONSTRICTEURS NASAUX

(13, 94)

Les pulvérisations nasales répétées de vasoconstricteurs peuvent être à la source de l'installation d'une pharmacodépendance réelle, avec une augmentation des doses et un rapprochement des prises. Certains contiennent des substances amphétaminiques ou psychostimulantes comme l'éphédrine. Ils créent un sentiment de bien être et de stimulation intellectuelle et d'euphorie. Ils augmentent des performances sexuelles (éphédrine).

Comme complication spécifique, on peut noter l'apparition d'une rhinite chronique avec des modifications graves de la muqueuse de manière irréversible, ainsi que de l'anxiété,...

EXTRAIT de : REYNAUD M. - COUDERT A.J. : Essai sur l'art thérapeutique
INFORMED - FRISON ROCHE 1987.

LES VASOCONSTRICTEURS NASAUX

Vasoconstricteurs nasaux Spécialités	Composés vasoconstricteurs sympathomimétique alpha
<p>ARGYROPHEDRINE ALPHA</p> <p>ATURGYL BALSAMORMINOL BIOCIDAN ORL BIPHEDRINE aqueuse et huileuse BIPHEDRINE hydrocortisone BIPHEDRINE peniciline DERINOX</p> <p>DETURGYLONE</p> <p>FRAZOLINE ILIADINE RIDARGOL PERNAZENE RHINALIUM RHINAMIDE RHINEDRINE avec vasoconstricteur RHINOCHROME RHINOSTERINE hydrocortisone RHINOSTERINE hydrocortisone framycétine RHINO SULFORYL SOFRAMYCINE NAPHTAZOLINE</p>	<p>éphédrine éphédrine phényléphrine néosynéphrine fénoxazoline éphédrine phényléphrine naphozoline prednisolone tenoxazoline</p> <p>naphrazoline oxymetazoline éphédrine tymazoline phényléphrine phényléphrine éphédrine naphazoline éphédrine phényléphrine hydroxyamphétamine phényléphrine hydroxyamphétamine éphédrine naphrazoline</p>

K) LES CORTICOÏDES

(13, 51, 94)

Déjà connus pour déclencher des accès maniaques ou hypomaniaques, ils peuvent donner lieu à des abus pour leurs effets stimulants psychiques et physiques. Golberg et Wise citent trois cas de personnes souffrant de dépressions réactionnelles qui ont utilisé abusivement les corticoïdes qui leur avaient été prescrits pour des pathologies somatiques.

L'abus serait plus prévisible chez des personnes souffrant de troubles dépressifs préexistants. En cas de découverte de ce type d'abus, il conviendrait de prescrire un antidépresseur et de diminuer ensuite progressivement les doses de corticoïdes de manière à prévenir un état consécutif à l'arrêt des corticoïdes. Les corticoïdes ont des effets glucocorticoïdes renforcés :

- anti inflammatoire,
- anti allergique,
- immunodépresseur,

et des effets minéralocorticoïdes très diminués (rétention hydrosodée, excrétion de potassium)

Il existe une cortico-résistance chez les sujets traités par des corticoïdes sur des durées importantes, c'est-à-dire qu'il est nécessaire d'augmenter les doses pour avoir le même effet thérapeutique.

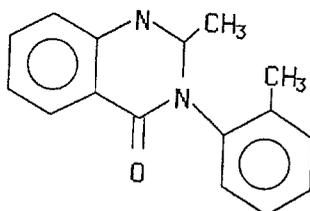
L) AUTRES PRODUITS UTILISES PAR LES TOXICOMANES

(13, 94, 113)

Nous ne ferons que les citer du fait de leur utilisation peu fréquente :

- la caféine,
- le curare sous forme de celocurine,
- le gamma hydroxylatigrate de Na,
- le méthaqualone MANDRAX® : il a connu des heures de gloire avant d'être inscrit à la liste des stupéfiants. Il s'utilisait en général en association avec l'alcool, ou des benzodiazépines.

La méthaqualone, était un hypnotique d'absorption digestive rapide, et était réputée pour avoir une action très euphorisante, aphrodisiaque et présentant des similarités avec les effets des opiacés. Elle était d'ailleurs devenue l'un des psychotropes les plus fréquemment utilisée à des fins non médicales, dans les pays anglo-saxons où elle était communément appelée "intellectual héroïn" ou "héroïn for lovers".



L'utilisation régulière de la méthaqualone est susceptible de provoquer une dépendance à la fois psychique et physique. L'arrêt brusque après une absorption régulière de doses relativement élevées, provoque un syndrome de sevrage dont les symptômes les plus fréquents sont des maux de tête, des nausées, de l'anorexie, des troubles du sommeil, des crampes abdominales, voire des convulsions.

Le sevrage pose des problèmes voisins de ceux rencontrés avec les barbituriques. La tolérance se développe progressivement. Le MANDRAX® contient en association de la méthaqualone, de la diphénhydramine, substance aux effets atropiniques et antihistaminiques qui en majorent la dangerosité. Il existe un trafic illicite de spécialités provenant des pays-anglo-saxons où on se les procure plus facilement.

- l'hydrate de chloral : introduit comme hypnotique. Il reste actuellement prescrit dans les protocoles de cure somnifère ou sédatrice en psychiatrie. Il a une action fort similaire à celle des barbituriques et est susceptible d'entraîner une "ivresse" avec dépendance psychique et physique : la classique "chloralose".

Il est disponible en milieu hospitalier sous forme de sirop d'hydrate de chloral et est présent en officine dans de nombreuses spécialités à usage local en stomatologie, elles sont utilisées en particulier pour calmer les poussées dentaires des nourrissons.

Ces spécialités sont parfois détournées de leur usage, en particulier le sirop TEYSSÉDRE®. Il existe environ 15 spécialités dans le VIDAL contenant de l'hydrate de chloral.

M) LES ANTINAUPATHIQUES

(113)

Certains antinaupathiques comme la Nautamine® (le diphenhydramine), le Nausicalm®, le Mercalm®, qui appartiennent tous aux antihistaminiques, sont utilisés par certains toxicomanes.

En effet, à fortes doses, il existe un réel effet antihistaminique et un faible effet anticholinergique. Un phénomène de somnolence, majoré par l'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central, ainsi que des phénomènes atropiniques qui sont observés à haute dose.

Cette nouvelle vague de toxicomanie se voit actuellement en centre ville. Cette appétence pour ce genre de produit peut s'expliquer par le fait que ces médicaments sont aisés à obtenir, peu onéreux et que le "flash" atropinien est bien réel.

La Scopolamine avec le Vagantyl® est aussi utilisée. Notons toutefois que la composante anticholinergique est plus importante donc les effets atropiniens sont également plus marqués.

L'intoxication aiguë entraîne les mêmes symptômes que les intoxications aux atropiniques (Voir le chapitre des cigarettes anti-asmathiques).

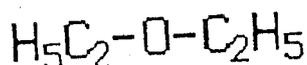
N) LES SUBSTANCES VOLATILES

Elles constituent un groupe hétérogène de composés organiques. Nous ne traiterons dans ce chapitre que les substances volatiles vendues en officine, susceptibles de provoquer une toxicomanie, comme l'éther, l'acétone, le chloroforme, le trichloréthylène.

1. L'ETHER (6, 23, 52, 64, 77)

a) Caractéristiques :

Ether éthylique, éther anesthésique ou oxyde d'éthyle.



Liquide incolore d'une limpidité parfaite, d'une odeur particulière et pénétrante, d'une saveur brûlante, puis fraîche. Il distille complètement entre 34 et 35°. Il donne avec l'air un mélange explosif, en présence d'une flamme. Par évaporation, il produit un froid très sensible sur la peau. Par oxydation spontanée à l'air, l'éther se charge de petites quantités d'alcool vinylique et de peroxydes irritants pour les voies respiratoires. En thérapeutique il est utilisé comme anesthésique : c'est un hypno-anesthésique. En inhalations, il produit successivement une excitation puis un sommeil presque normal avec exagération des réflexes, puis une paralysie motrice avec analgésie et abolition des réflexes. A doses toxiques on observe de plus, une 4ème phase aboutissant à la paralysie des centres respiratoire et cardiaque.

b) Utilisation :

Il est utilisé pour ses propriétés dissolvantes des lipides, en particulier pour débarrasser la peau des pansements adhésifs du type sparadrap, et aussi des traces de médicaments ou pansements gras.

Son utilisation en anesthésie générale est abandonnée, car l'on dispose d'anesthésiques volatils, non inflammables et d'associations injectables. Il en est de même pour l'utilisation comme antispasmodique.

c) L'utilisation toxicomaniaque :

Les substances volatiles sont celles qui sont capables de se vaporiser en quantités notables dès la température ambiante. Leur inhalation entraîne leur pénétration rapide dans l'organisme à travers la muqueuse pulmonaire de surface considérable et très vascularisée, ce qui explique leur rapidité d'action au niveau du cerveau. Cette pratique est à l'origine d'actions euphorisantes. Les éthéromanies sont variées et se présentent sous deux formes cliniques :

- Usage isolé avec recherche d'une ivresse et absorption par voie pulmonaire.
- Usage répété : l'ingestion peut être digestive et conduit en général à des états de démences liés à la profonde neurotoxicité de ce produit.

L'éther est donc inscrit à la liste II depuis le 26 Juin 1984, et ne peut être délivré que sur ordonnance. Il s'agit en général de polytoxicomanes qui emploient ces produits soit par curiosité, soit pour diminuer les signes du manque aux opiacés.

d) Intoxication aiguë :

Elle se rapproche de l'intoxication aiguë par l'alcool : l'ivresse alcoolique. Nous observons :

- une phase d'excitation avec nausées,
- une phase de confusion mentale,
- une phase dépressive avec diminution des perceptions, aboutissant au coma flasque, aréflexique, hypotonique.

Dans les formes légères, le réveil est douloureux avec céphalées et nausées. L'éthéromane éprouve de la lassitude, il est dépressif, irritable et peut être agressif. Des troubles respiratoires avec hypersalivation, hypersécrétion bronchique pouvant entraîner l'asphyxie par encombrement bronchique, peuvent apparaître.

e) Intoxication chronique :

Cette intoxication se traduit par différents troubles :

- nerveux : asthénie, irritabilité, troubles du sommeil, anxiété, tremblements continus évoquant le délirium tremens,

- digestifs : anorexie, dégoût de la viande, nausées, constipation,
- dyspeptiques : éructation, hypersialorrhée,
- respiratoires,
- cardiovasculaires : tachycardie, vasodilatation périphérique.

On a souligné des risques somatiques, quand le produit est ingéré (gastrites, cachexies progressives), et des troubles chroniques (instabilité psychomotrice, érotisme pervers et affaiblissement intellectuel). Les utilisateurs sont surtout des jeunes de 7 à 17 ans. Les consommateurs "occasionnel" ou "récréatif" représentent la majorité des cas, et les consommateurs "coutumiers" sont heureusement moins nombreux.

Ce sont surtout des jeunes démunis, et ne pouvant s'offrir d'autres drogues, il y a là tout un contexte familial, effectif et social. Ils vivent le plus souvent dans les grands ensembles, les jeunes proviennent en effet, pour la plupart, de foyers perturbés par des incertitudes économiques ou de foyers désunis.

Il faut noter que cette toxicomanie serait encouragée par l'accession facile à ces produits que l'on trouve dans l'armoire à pharmacie des parents ou chez le pharmacien pour des sommes accessibles à toutes les bourses moyennant "un petit mensonge" afin de justifier sa demande.

f) Administration :

Ces substances sont généralement inhalées, soit directement à partir du flacon, soit plus fréquemment à partir d'un tampon inhibé de produit et tenu sous le nez : c'est le "sniff".

Le solvant peut également être versé dans un sac plastique. On met sa tête dans le sac pour inhaler ce qui augmente les concentrations des substances absorbées et surajoute à leurs effets propres ceux de l'anoxie.

Le solvant est parfois chauffé dans un récipient au-dessus duquel se place le "sniffeur". Il peut également être bu. L'administration intraveineuse ou intramusculaire existe, mais elle est rare. Les doses quotidiennes sont d'environ 1/2 l par 24 H.

L'éthéromanie chronique conduit à une importante déchéance physique et psychique. On observe quelques crises comitiales géné-

ralisées lors du sevrage d'une intoxication prolongée. Mais l'éther ne semble pas entraîner d'assuétude physique. Une dépendance psychique semble exister. L'éther ne provoque pas de tolérance.

2. Le CHLOROFORME : (18, 49, 95)

a) *Caractéristiques, utilisation*

Le chloroforme est un liquide incolore, de saveur piquante et sucrée. Le chloroforme anesthésique ou chloroforme officinal est du chloroforme pur additionné de 5 millièmes, en poids, d'alcool éthylique absolu. Le chloroforme destiné à l'anesthésie doit être livré dans des récipients étanches, colorés en jaune, maintenus au frais, à l'abri de la lumière.

Utilisation thérapeutique :

C'est un anesthésique. En inhalations, il produit d'abord de l'excitation avec des mouvements désordonnés et un délire, puis une période très courte de sommeil préanesthésique, puis l'anesthésie avec l'abolition des sensibilités douloureuses puis tactiles et enfin la résolution musculaire avec abolition successive des réflexes et une narcose profonde.

Il est inscrit sur la liste I. Les usagers sont en général des polytoxicomanes. On a ici, le même profil de toxicomanes, de mode d'administration que pour l'utilisation abusive de l'éther. Les doses quotidiennes de chloroforme varient de 40 à 360 gouttes par jour.

b) *Toxicité aiguë :*

L'inhalation à concentration élevée produit une dépression du système nerveux central parfois précédée d'une phase d'excitation et d'ébriété. La dépression se traduit par une anesthésie évoluant vers un état de coma pouvant parfois précéder la mort. Sur le coeur : le chloroforme peut provoquer une syncope : arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire. L'atteinte rénale serait inconstante, et enfin, une dégénérescence hépatique est possible. La toxicité du chloroforme est potentialisée par le phénobarbital, l'alcool éthylique et l'acétone.

c) *Toxicité chronique :*

Une utilisation prolongée entraîne : des difficultés de digestion, des douleurs épigastriques et des vomissements, voire même des hématomésés, elle a aussi une action toxique sur le foie et provoque un amaigrissement et une asthénie. Une irritation de la muqueuse nasale

engendre un reniflement incessant qui semble être un symptôme significatif de l'intoxication.

Les troubles portent surtout sur le système nerveux central et l'état mental : la phase d'excitation est assez courte ; toutes les fonctions cérébrales sont ralenties, il y a perte de la mémoire, le sujet devient méfiant, capricieux, irritable, il dort peu ou pas du tout, parfois il se manifeste des hallucinations auxquelles un état comparable au délirium tremens peut s'allier.

d) Dépendance :

La dépendance physique est très importante, car le syndrome de sevrage donne lieu à des symptômes voisins de ceux observés avec la morphine. Le sujet, particulièrement angoissé et excité, victime d'hallucinations tactiles, auditives et visuelles est en proie à de véritables crises de fureur. La dépendance psychique est également importante. Il y a une tolérance.

3. L'ACETONE : (49, 94)

Il s'agit d'un liquide incolore, inflammable, volatil sans résidu, d'une odeur éthérée non désagréable.

a) Utilisation thérapeutique :

L'acétone a été utilisée à la dose de 15 à 30 gouttes 2 à 4 fois/jour comme antihelminthique, recommandée dans le traitement de la goutte, des rhumatismes chroniques et aigus.

En usage externe, l'acétone a été utilisée comme anesthésique local et antiseptique, en applications contre les carcinomes inopérables de l'utérus, et pour le lavage des plaies suppurées.

Le toxicomane inhale le solvant à partir de la colle ou du dissolvant des vernis à ongles.

b) Intoxication aiguë :

Il existe une forme légère ou mineure présentant des signes d'irritation des muqueuses oculaires et respiratoires tels que toux, éternuements, larmolements, des signes digestifs banaux : nausées, vomissements, des signes nerveux avec vertiges, céphalées, somnolence et asthénie, ainsi qu'un état d'ébriété.

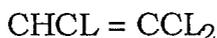
Il existe une forme grave présentant en premier des signes nerveux et digestifs puis la période d'état se traduit par un coma d'apparition brutale, souvent profond et sans trouble respiratoire, avec parfois des contractions musculaires du visage ou des extrémités. Le sujet sort du coma en quelques heures.

c) Intoxication chronique :

Elle se caractérise par une irritation des muqueuses respiratoires du type rhinopharyngite ou laryngobronchite et une irritation cutanée due à l'action dégraissante des cétones, voici pour les signes cutanés muqueux.

Elle se caractérise également par des signes digestifs : anorexie, flatulence post prandiale, brûlures gastriques, et par un syndrome général d'asthénie avec amaigrissement, céphalées, troubles du comportement et état confusionnel.

4. Le TRICHLORETHYLENE (49, 50, 94)



C'est un solvant organo-halogéné considéré pendant longtemps comme un solvant d'une faible toxicité. Il est utilisé en remplacement d'autres substances telles que le tétrachlorure de carbone, le benzène et ses homologues.

Notons qu'un décret datant de 1935, rend obligatoire la déclaration de l'intoxication professionnelle causée par ce solvant.

Les utilisations habituelles sont comme :

- solvant des graisses : surtout dans l'industrie du décolletage.
- agent d'extraction : dénicotisation du tabac, décaféination du café, préparation de l'huile de ricin, dont il évite d'acidification.

Son caractère liposoluble permet son emploi dans la fabrication des résines, peintures, vernis, caoutchouc,...

- détachant, décapant pour tissus, métaux,...
- analgésique dans les névralgies du trijumeau,
(actuellement, il n'est pratiquement plus utilisé)

Toxicomanies :

La dépendance psychique repose sur les effets excitants et euphorisants du trichloréthylène, exceptionnellement sur un effet hallucinatoire.

La dépendance physique est inconstante. Le syndrome de sevrage survient 3 jours après l'arrêt de l'intoxication et se manifeste par des troubles psychiques graves :

- anxiété grave,
- état confuso-délirant, avec hallucinations, troubles du comportement, tout ceci dans un contexte fébrile,
- une atteinte hépato-cellulaire avec ictère, cytolyse et évolution possible vers une encephalopathie hépatique et une insuffisance rénale par tubulopathie aiguë anurique ou non.

Il s'agit surtout de jeunes toxicomanes, (principalement les adolescents) qui inhalent du trichloréthylène acheté en droguerie. Le mode d'administration est identique à celui de l'éther.

a) Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë peut conduire à un décès, si l'échantillon n'est pas pur (présence de tétrachlorure de carbone, de dichloro-1, 2 éthane et chloroforme), ou si les doses inhalées sont importantes.

BASS a décrit un syndrome sous le terme de "Sudden sniffing death syndrom" comprenant 3 phases :

- l'inhalation de solvant,
- une période d'hyperactivité ou de stress émotionnel,
- un décès subit caractérisé par l'absence de lésions anatomiques à l'autopsie.

Ces manifestations sont attribuées à une arythmie cardiaque ventriculaire, l'effet du solvant sur le myocarde étant potentialisé par une décharge de catécholamine.

L'intoxication aiguë se caractérise par :

- une atteinte de la conscience, si la dose ingérée ou inhalée est faible, il existe une obnubilation avec un état de pseudo-ébrioité souvent confondu avec une ivresse éthylique, et à un stade plus avancé, le coma plus ou moins profond, mais de brève durée (inférieur à 48 heures),
- une atteinte respiratoire : le sujet est polypnéïque, encombré, cyanosé - un oedème aigu du poumon est possible lors d'ingestion du produit - En cas d'intoxication massive, on peut observer une dépression respiratoire,
- symptômes digestifs : vomissements précoces, le caractère corrosif est responsable de rhagades érosives péribuccales, diarrhées,
- symptômes cardiaques : variation du rythme, hyperexcitabilité-extra-systoles ventriculaires (Vu en cas d'ingestion surtout),
- atteintes hépato-rénales : observées chez les toxicomanes après inhalation,
- acidose métabolique : $6,94 < \text{pH sang artériel} < 7,34$.

b) Intoxication chronique

On peut observer un eczéma de contact des mains et des avant bras, car le trichloréthylène dissoud la couche lipo-acide protectrice de la peau, entraînant une sécheresse et des crevasses du revêtement cutané.

Il existe un risque de kératite lors de contact avec des vapeurs de solvants, ainsi que :

- des troubles du rythme cardiaque,
- une irritation bucco-pharingée,
- des symptômes digestifs : nausées, vomissements, anorexies entraînant un amaigrissement et une intolérance aux aliments gras,
- des céphalées, des troubles du sommeil, de l'asthénie, de l'irritabilité, de la nervosité,
- des pertes de mémoire, des troubles émotionnels de l'attention et du jugement,

- des manifestations neurologiques induites par le trichloréthylène concernant essentiellement les nerfs périphériques,
- des lésions du système nerveux périphérique, surtout des atteintes des paires crâniennes : névrite du trijumeau, lésion du nerf optique avec une diminution de l'acuité visuelle, rétrécissement du champ de vision, altération de la vision des couleurs et même atrophie optique.

O) "ACCROS AUX HORMONES"

**Hypothèse d'une dépendance aux stéroïdes
anabolisants.**

(49, 61, 113)

L'utilisation à long terme de fortes doses de stéroïdes anabolisants peut conduire à une appétence obsessionnelle pour le produit, à des difficultés à interrompre la consommation, malgré ses effets secondaires et une dépendance vis-à-vis du produit.

La baisse des taux sériques des hormones stéroïdiennes semble provoquer des symptômes hyperadrénergiques aigus de sevrage qui répondent à une hormonothérapie-stéroïdienne substitutive. Lorsque les taux sériques d'hormones stéroïdiennes chutent brutalement, on a décrit un syndrome dépressif d'apparition retardée qui paraît identique à celui observé lors du sevrage des sujets cocaïno-dépendants.

Comme les recherches sur la récente épidémie de cocaïnomanie ont montré qu'une nette dépendance ne se manifestait que 2 à 5 ans après le début de la toxicomanie, de nombreux sujets pourraient présenter une dépendance vis-à-vis des stéroïdes anabolisants mais ne pas encore solliciter de traitement.

Certains auteurs ont estimé qu'un million d'américains dépensent 100 millions de dollars sur le marché noir des stéroïdes anabolisants. On estime que 250 000 lycéens en fin d'enseignement secondaire font partie des utilisateurs.

Les stéroïdes anabolisants sont des hormones androgènes comportant de la testostérone, ou un dérivé.

. Les dérivés de la testostérone : Metenolone (Liste II)

En passe d'être supprimés :

- Primobolan® dépôt Amp à 100 mg
- Primobolan® Cpré à 50 mg

. Les dérivés de la 19-Nortestostérone (Liste II, remboursé à 70 %)

- Durabolin® : Nandrolone Amp 25 mg
- Décadurabolin® " Amp 50 mg
- Dynabolon® " Amp 50 mg
- Anador® " Amp 50 mg
- Parabolan® trenbolone Amp 50 mg

. Les dérivés de la 19-Nortestostérone alkylés en C₁₇ (Liste II, remboursé à 70 %)

- Nivelar® : Noréthanotrolone Cpré 10 mg
- Il vient juste d'être supprimé car les dérivés alkylés en C₁₇ ont une toxicité hépatique plus importante.

Ces produits sont surtout utilisés par des athlètes comme les culturistes, les bobsleigheers pendant leur saison d'entraînement, afin d'augmenter leur masse musculaire. Ce sont des sujets exposés à des doses élevées de stéroïdes anabolisants pendant une durée importante.

Normalement les indications thérapeutiques sont pour :

- les états de dénutrition vraie (en association avec une ration protidique élevée),
- les états d'hypercatabolisme,
- les anémies aplastiques,
- certaines ostéoporoses séniles ou iatrogène (en association avec le calcium et la vitamine D).

En fait, il semble exister des similitudes entre les propriétés psychoactives des agents thymoleptiques induisant une dépendance et celles des hormones stéroïdiennes. En outre, la revue JAMA semble démontrer que des symptômes aigus ou retardés de sevrage peuvent survenir chez l'homme lors des variations des taux d'hormones stéroïdiennes et que les syndromes ainsi provoqués sont identiques à ceux observés lors du sevrage en opiacés, en alcool et en cocaïne.

L'augmentation des taux sériques des hormones stéroïdiennes peut avoir des effets psychologiques identiques à ceux induits par les

substances toxicomanogènes. L'hypothèse a été émise, que les effets thymoleptiques de stéroïdes anabolisants pourraient accroître la motivation et réduire la fatigue, stimulant ainsi les performances et l'entraînement.

90 % des utilisateurs à long terme de stéroïdes anabolisants ont conscience d'avoir un comportement excessivement agressif et violent imputable selon eux aux hormones sexuelles. D'autres troubles psychiatriques identiques à ceux observés chez les toxicomanes ont été relevés chez les utilisateurs d'anabolisants de synthèse :

- irritabilité,
- inhibition et impulsivité,
- troubles du jugement,
- agitation psychomotrice
- insomnie,
- anxiété,
- panique,
- suspicion ou délire paranoïaque franc.

Le sevrage peut, par conséquent, induire des symptômes d'hyperactivité noradrénergique centrale :

- anxiété,
- irritabilité,
- insomnie,
- bouffées vasomotrices,
- sueurs,
- anorexie,
- myalgies,
- nausées et vomissements,
- ainsi qu'une majoration de la fréquence cardiaque, de la température et de la pression artérielle.

Lors des périodes soi-disant, d'abstinence, la consommation d'autres drogues illicites, par les utilisateurs de stéroïdes anabolisants, est très évocatrice d'un comportement caractéristique de dépendance pharmacologique visant à réduire les effets secondaires du sevrage. L'administration de Clonidine a amélioré la symptomatologie du sevrage.

P) ABUS DE LAXATIFS ET DIURETIQUES

(64, 95, 113)

Ils constituent un exemple d'automédication, car ils sont absorbés le plus souvent en dehors de toute prescription médicale et dans bien des cas, sans motif médical valable.

Ils sont à la limite de la toxicomanie. Ils peuvent créer des états morbides complexes et graves décrits en 1953 par Schuartz, qui constitue "la maladie des laxatifs" et qui peut entraîner une pharmacodépendance définie par une prise continue et immodérée. "la Maladie des diurétiques" a aussi été décrit par Milliez.

Pris de manière abusive par de nombreuses femmes et personnes âgées (tous sexes confondus) ces médicaments aboutissent à un même trouble : la déplétion potassique dont les conséquences métaboliques et rénales sont bien connues.

Les laxatifs entraînent en plus, l'apparition d'un syndrome du colon irritable, cela peut s'accompagner d'un colon cathartique, et d'une mélanose colique.

Les produits responsables sont les produits dits stimulants. Ils appartiennent principalement à deux catégories :

- les dérivés du diphénylméthane à savoir la phénolphtaléine, le bisacodyl.
- les dérivés de l'antraquinone, d'origine végétale provenant notamment du cascara, de la bourdaine, du séné, de l'aloès, de la rhubarbe, du cuscute.

Les spécialités pharmaceutiques qui associent en fait très souvent plusieurs de ces substances irritantes, représentent la plus grande part du marché français avec 65% de la consommation totale de laxatifs .

Les motivations de cette utilisation régulière sont complexes. Ces sujets au comportement obsessionnel et compulsif souffrent généralement de carence affective et de manque de confiance en eux. Le souci d'une évacuation quotidienne devient alors véritablement obsessionnel et justifie cette consommation démesurée de laxatif. L'arrêt de la prise de laxatifs irritants, peut être obtenu transitoirement, la reprise à terme est fréquente.

Laxatifs stimulants :

DOCUSATE DE NA

- Ediclone® comprimés à 100 mg
- Jamlène® 50 mg comprimé

BISACODYL

- Contalax® comprimés à 5 mg
- Dulcolax® comprimés à 5 mg
- Dulcolax® suppositoires à 10 mg

PHENOLPHTALEINE

- Purganol® comprimés à 250 mg

DANTRONE (dihydroxyantraquinone)

- Modane® comprimés à 37,5 mg

Autres anthraquinoniques :

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| - Opobyl® | - Pursennide® |
| - Boldine® | - Combey-lax® |
| - Dépuratum® | - Evonyl-séné® |
| - Lactobyl® | - Normacol sans sucre® |
| - Péristaltine® | - Sénokot Grains de Vals® |
| - Bolodoflorine® | - Sirop Manceau® |
| - Dragées Rex® | - Spark Pilules® |
| - Mucinum cascara® | - Spevin Gelules® |
| - Pilule Dupuis® | - Tamarine® |
| - Charbon Tissot® | - Végélax® |
| - Entérospasmyl® | - Vulcase® |
| - Normacol bourdaine® | - X-Prép® |

- VII -

LE ROLE DU PHARMACIEN

L'officine constitue un lieu attractif pour le toxicomane. Les toxicomanes consommant des drogues illicites viendront acheter des seringues (leur vente est libre depuis le décret 89-560 JO 12.08.89) ou des médicaments, puisque la plupart d'entre eux sont polytoxicomanes et utilisent des médicaments déviés de leur usage normal. De même, les toxicomanes utilisant exclusivement des médicaments et les pharmacomaniaques fréquentent quotidiennement les pharmacies.

Les grands drogués peuvent s'attaquer aux officines lorsque leurs sources de ravitaillement habituelles sont interrompues, dans le but de se procurer des stupéfiants. Face à la violence le pharmacien est impuissant dans son officine, mais il n'en est pas de même pour la fourniture de médicaments ou sa responsabilité est grandement engagée.

A) LE REFUS DE VENTE

(16, 39, 57)

Le pharmacien se doit de respecter la législation que nous avons vue. Les dispositions sont particulières à chaque catégorie liste I, liste II, stupéfiants. En ce qui concerne les produits ne nécessitant pas une prescription médicale qui contiennent de la codéine à dose exonérée, le pharmacien se retranche derrière l'interdiction du refus de vente. Selon l'ordonnance du 1er décembre 1986 - article 30 : *"Il est interdit de refuser à un consommateur la vente d'un produit ou la prestation d'un service, sauf motif légitime"* .

Cependant le pharmacien ne doit pas craindre d'éventuelles poursuites pour refus de vente lorsqu'il est confronté à une demande de médicaments susceptibles d'être détournés à des fins toxicomaniaques. En effet, la notion de motif légitime pour refuser la vente du produit, de par sa généralité, permet de faire face à l'ensemble des situations :

- la demande présente un caractère anormal de par les quantités demandées ou son aspect réitéré,
- émane d'un client de mauvaise foi, ne pouvant justifier sa demande, dont le comportement témoigne d'une appétence inexplicable pour obtenir le produit,
- le produit n'est pas disponible en stock.

Si le produit est réglementé, le pharmacien doit refuser la vente chaque fois que la loi n'est pas respectée (absence d'ordonnances, ordonnances falsifiées ou irrégulières) mais également quand la prescription médicale apparaît dangereuse ou insolite.

Ces attitudes sont confirmées par l'article R 5015-6 du code de la santé publique qui stipule : *"Les pharmaciens sont tenus de prêter leur concours aux services de médecine sociale et de collaborer à l'oeuvre des pouvoirs publics tendant à la protection de la santé publique"*. C'est toujours dans l'intérêt de la santé publique que les seringues sont délivrées afin d'éviter la propagation du SIDA.

L'ensemble des articles du code de la santé publique conforte le pharmacien dans son exercice professionnel. En inscrivant l'éther à la liste II (non renouvelable), on a diminué sa consommation par les toxicomanes, mais le problème de l'authenticité de la prescription demeure.

Depuis quelques années, les ordonnances sont de plus en plus photocopiées et il est difficile de distinguer l'original de la photocopie. Les ordonnances sont volées dans les hôpitaux et cliniques. Aucun contrôle n'existe au niveau des imprimeurs ou des fabricants de tampons.

La vigilance du pharmacien devra être particulièrement importante pour décèler une ordonnance falsifiée si celle-ci :

- concerne des produits pouvant être détournés de leur usage thérapeutique que le pharmacien se doit de connaître,
- Si l'en-tête est confectionné avec des caractères d'imprimerie détachables, si l'ordonnance provient d'un centre hospitalier avec impossibilité d'identifier le prescripteur,
- si c'est une photocopie,

Attention :

- aux rajouts entre la dernière ligne de prescription et la signature du médecin (grattages, surcharges, ratures concernant le dosage, le nombre de boîtes, la posologie ou la durée du traitement),
- aux prescriptions émanant d'un cabinet très éloigné de la ville.

Si l'ordonnance paraît régulière, des quantités très importantes peuvent attirer l'attention.

La solution idéale ne semble pas, au vue de ces pratiques, l'inscription à la liste II des produits en vente libre par modification du taux d'exonération. Les carnets à souche sont très efficaces, malgré les vols dont ils peuvent faire l'objet. Leur généralisation n'est pas non plus souhaitable car ils constituent un frein dans l'utilisation des antalgiques majeurs pour lutter contre les souffrances des cancéreux par exemple. Le corps médical les redoute. Nous verrons les conséquences des nouvelles réglementations (limitation de la durée de prescription de 26 hypnotiques et 22 anxiolytiques) sur les abus médicamenteux.

Face à une demande de médicaments, en vente libre ou réglementés, la cohérence de l'action de l'équipe officinale est primordiale. Un premier refus de délivrance est beaucoup mieux accepté qu'un refus succédant à plusieurs délivrances, c'est dans ce cas que les risques de violence sont importants.

Une enquête réalisée en 1988 auprès de 50 pharmaciens à Marseille, révélait qu'un pharmacien sur trois avait fait l'objet d'une

agression. Il ne faut pas montrer d'indécision, car l'usager peut tenter de faire fléchir le pharmacien par la menace.

En cas de soupçons d'ordonnances falsifiées ou volées, il faut téléphoner au médecin prescripteur, refuser la délivrance et garder les ordonnances falsifiées pour les envoyer à la DRASS. (ce n'est pas toujours facile !).

Le pharmacien doit agir dans l'intérêt du malade, notion non codifiable mais qui fait la valeur et l'importance de l'acte pharmaceutique.

B) URGENCE A L'OFFICINE

(43)

La seule véritable urgence face à un toxicomane est l'overdose. Ce n'est pas un problème qui se pose fréquemment à l'officine. Il faut appeler un service d'urgence, en essayant d'indiquer la nature de la ou des drogues utilisées, l'état apparent du sujet.

En ce qui concerne l'état de manque, plus particulièrement celui aux opiacés qui apparaît 6 heures après la dernière prise, il faut le différencier de la peur de l'état de manque. La vie du sujet n'est pas en danger et ne nécessite pas une délivrance d'opiacés. Il faut proposer un relais médical. Il est donc important de disposer, à portée de mains, de quelques adresses et numéros de téléphone de médecins du quartier et d'organismes ou de centres spécialisés.

C) ROLE DU PHARMACIEN DANS LE DISPOSITIF SANITAIRE DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE

(36, 43, 107, 111)

Le pharmacien peut être amené à conseiller l'entourage d'un toxicomane. On peut fournir l'adresse et le numéro de téléphone des services compétents. Il faut montrer qu'en se faisant aider, on peut contribuer à la résolution du problème. En ce qui concerne les demandes d'analyses de produits, s'il est opportun d'y répondre il faut s'adresser aux laboratoires de toxicologie.

La prévention doit jouer un rôle fondamental. Le contexte social actuel favorise une banalisation du médicament. Le pharmacien doit jouer un rôle de régulateur et de modérateur dans la consommation du médicament. Face à une situation de tension physique ou psychique l'attitude générale est de plus en plus souvent le recours à un psychotrope.

Il faut contribuer au bon usage du médicament, en conseillant le public.

Lorsque l'on décèle de véritables toxicomanies médicamenteuses, méconnues par le sujet, essayer de lui faire prendre conscience de son problème, étape nécessaire, avant d'envisager une thérapeutique. L'automédication est très importante et commence très tôt chez le jeune enfant (Nopron®, Théralène® pour les troubles du sommeil). Le pharmacien, dans son officine, devra remplir son rôle d'éducateur pour la santé en faisant comprendre à la mère de famille, en quête de ces produits, que la solution pour répondre aux problèmes physiques du quotidien a d'autres issues que le recours à ces dérivés neuroleptiques.

Les personnes âgées sont également très touchées par l'automédication. Bien sûr, comme nous l'avons déjà vu, les adolescents sont fragilisés.

Les conseils peuvent concerner la tenue de l'armoire à pharmacie. Il faut faire régulièrement l'inventaire, ne conserver que les produits de première urgence, éliminer les autres, en les ramenant à la pharmacie par exemple.

L'attitude du pharmacien oscille entre la notion de liberté de commerce et une affaire de conscience, de responsabilité morale. Mais il vaut mieux prévenir que guérir, le sevrage est si long, si difficile, si aléatoire que le rôle le plus simple est la prévention et celle-ci peut s'exercer également en dehors de l'officine.

1. Exemples d'initiatives

Nous citons en exemple l'action qui a été menée à Lille par le groupe de pilotage de l'action "**Pharmaciens et toxicomanes**" qui regroupe des représentants de l'AIDE (Association d'information sur les drogues) des Centres d'accueils, la ville de Lille, le Syndicat des pharmaciens, la Faculté de pharmacie, la DRASS, la DDASS.

Les étudiants lillois bénéficient d'une UV "Toxicomanie et pharmacodépendance" depuis 2 ans.

Dans l'enquête réalisée auprès de 50 pharmaciens marseillais, 58 % d'entre eux désiraient une information sur les toxicomanies. Il semble donc primordial que celle-ci soit faite.

PHARMACIENS ET TOXICOMANES : POUR UN NOUVELLE PERSPECTIVE

Les toxicomanes sont en contact fréquent avec les pharmaciens sans qu'une relation satisfaisante s'établisse. Deux situations sont le plus souvent rapportées :

- la violence ; intimidation, menaces réelles ou attitudes ressenties comme telles par le pharmacien (qui est d'ailleurs souvent une pharmacienne). Le cambriolage d'officine est bien sûr la forme extrême de ce mode d'interaction.
- la relation commerciale comme unique contact, à l'exclusion donc de toute relation de type sanitaire.

Le pharmacien vit parfois la vente de seringues au toxicomane comme un acte de mort, ou pour le moins comme un geste contraire à son éthique. La libéralisation de la vente des seringues a choqué plus d'un docteur en pharmacie ; certains refusent la vente.

Partant de cette analyse, le groupe de travail "pharmaciens et toxicomanes" (*) qui s'est constitué à Lille au début de l'année 1991, a cherché à proposer au pharmacien un rôle plus positif dans le cadre de sa relation avec le toxicomane.

Le pharmacien comme acteur de prévention

X Il a semblé important de resituer le pharmacien en tant qu'acteur de santé, en lui confiant une responsabilité dans la prévention des maladies infectieuses (hépatite, S.I.D.A., ...). Ce message sanitaire a commencé à être intégré par les toxicomanes ; le pharmacien fait partie de ceux qui ont à rappeler la règle de l'usage individuel de la seringue (mais aussi celle de l'emploi du préservatif). La vente de l'objet par un professionnel de la santé doit être l'occasion d'en rappeler le sens ; ce rappel est fait oralement (un lieu confidentiel doit pouvoir être aménagé dans les officines) et par écrit, sur un carton que le groupe de travail a fait imprimer (cf ci-dessous).

Vous venez d'acheter votre seringue chez un pharmacien, celui-ci est un professionnel de la santé.

Cette seringue est stérile, c'est-à-dire qu'elle n'est porteuse d'aucune maladie.

- Ne la prêtez pas.

- N'utilisez pas de seringue que l'on vous prête, que l'on vous donne ou que vous trouvez.

Une seringue déjà utilisée peut contenir certains virus responsables notamment de l'hépatite virale ou du S.I.D.A.; ces virus sont contagieux, c'est-à-dire qu'ils peuvent se transmettre lors de l'utilisation d'une seringue non stérile.

Pour toute information complémentaire, consultez votre pharmacien.

CONSEIL COMMUNAL DE PREVENTION DE LA DELINQUANCE DE LILLE. 

Une place dans un réseau de proximité

Outre ce premier objectif de prévention, il a semblé nécessaire d'améliorer la communication entre pharmaciens et intervenants dans la

prévention ou la prise en charge des toxicomanes. Evitant les confusions de rôles, respectant les métiers (qui cependant évoluent en fonction des publics), l'objectif est bien d'intégrer le pharmacien dans un réseau thérapeutique, associant les personnes qui - à titre privé, militant ou professionnel - ont à voir avec la toxicomanie.

Ce rapprochement intervention spécialisée en toxicomanie-pharmacie n'est certes par le premier : le doyen de la faculté de pharmacie, associé à l'action, a participé à la création de la plus ancienne association spécialisée du département. Celle-ci organise depuis plusieurs années un cours en direction des étudiants de cette profession. L'action présente, a vu se rencontrer durant le mois de septembre 1991, le quart des pharmaciens de trois quartiers lillois avec le groupe de pilotage (*). Cette première rencontre sera suivie d'un programme de visite de centres spécialisés par les pharmaciens, eux-mêmes accueilleront dans leurs officines les intervenants de leur quartier.

Echanges et confrontations seront suivis d'un programme de formation post-universitaire sur la toxicomanie (second semestre 1992)

Favoriser la démarche de soins

La meilleure connaissance réciproque devrait - c'est le second objectif - favoriser une démarche de soins de la part des toxicomanes à qui est remis la liste de quelques centres (cf verso du carton remis par le pharmacien, ci-dessous).

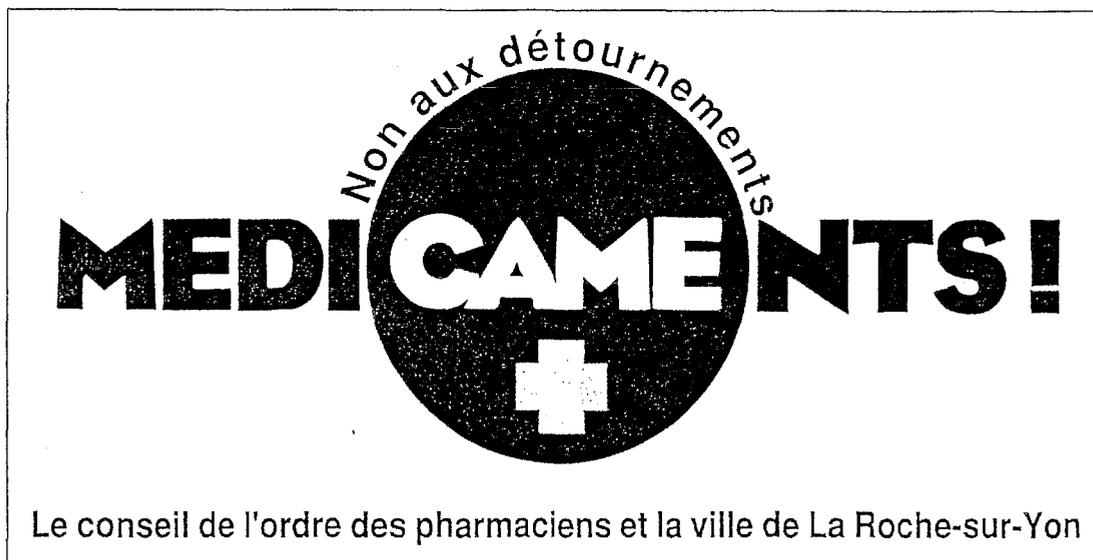
STRUCTURES SPECIALISEES EN TOXICOMANIE	ASSOCIATIONS RELAIS
ESPACE DU POSSIBLE 50 rue de Valenciennes 59000 LILLE Tél: 20 52 99 50	LILLE CENTRE: GPAL 31 rue des fossés 59800 lille Tél: 20 54 03 49
AIDE 9 rue du cirque 59800 LILLE Tél: 20 55 98 89	WAZEMMES: ITINERAIRES 39 rue des sarrazins 59000 LILLE Tél: 20 57 68 18
LE CEDRE BLEU 22 rue Jean Moulin 59800 LILLE Tél: 20 06 32 49	LILLE SUD: ITINERAIRES •274/08 rue de l'arbrisseau 59000 LILLE Tél: 20 97 39 89 •4/1 rue Colette 59000 LILLE Tél: 20 53 92 54

L'action initiée avec les pharmaciens de Lille n'a pas vocation à s'y cantonner. Des réseaux fonctionnent déjà, d'autres sont appelés à se constituer. Le pharmacien a une place importante à y tenir.

Laurent PLANCKE,
Sociologue,
D.D.A.S.S. du Nord.

(*) Le groupe de pilotage de l'action "pharmaciens et toxicomanes" est constitué de représentants de l'A.I.D.E. et du Cèdre Bleu (centres spécialisés pour toxicomanes), d'Itinéraires (club de prévention), du G.P.A.L. (centre d'accueil et de prévention), de la ville de Lille, du syndicat des pharmaciens; de la faculté de pharmacie, de la D.R.A.S.S. (inspection de la pharmacie) et de la D.D.A.S.S.

Une campagne a été menée en Vendée avec les pharmaciens, en raison de l'importante consommation de sirop de codéine faite par les jeunes. Suite à cette campagne élaborée avec un cabinet de communication, la vente des sirops a nettement diminué.



Une brochure a été réalisée à la demande du Directeur Régional des Affaires Sanitaires et Sociales d'Aquitaine : "**Les toxicomanes s'approvisionnent aussi dans les pharmacies**". Elle a servi de base à une brochure plus récente : "**toi et la drogue**" éditée par le Ministère des Affaires Sociales et de l'Intégration. Une liste des substances susceptibles d'engendrer une pharmacodépendance est jointe.

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur les pharmacodépendances publie également une revue.

Une bonne connaissance des substances susceptibles d'être détournées de leur usage, des structures d'accueil et de prise en charge possibles permettra au pharmacien d'avoir un acte pharmaceutique plus adéquat envers ces personnes pharmacodépendantes.

- VIII -

CONCLUSION

De l'usage normal des substances psychotropes à l'usage excessif, à l'abus, à la toxicomanie, le passage est progressif et les limites impossibles à préciser. Bien que les toxicomanies aux médicaments détournés de leur usage aient été peu étudiées, on aura pu se rendre compte de leur réalité et des conséquences néfastes qu'elles entraînent.

Ce sont les médicaments agissant sur le système nerveux central, ayant un effet stimulant, euphorisant s'ils procurent du plaisir, calmant la douleur et l'anxiété qui conduisent à la dépendance et à l'abus, d'autant plus que l'installation de ces effets est rapide.

Le problème le plus récent est celui concernant les benzodiazépines, du fait de leur usage banalisé et de l'augmentation de leur consommation. Les benzodiazépines, pendant de nombreuses années, ont été considérées comme inoffensives, ce qui a largement contribué à leur grande diffusion.

Or, aujourd'hui, la pharmacodépendance aux benzodiazépines est une réalité. Le risque est faible, mais la fréquence des prescriptions au long court devrait inquiéter. C'est sans doute pour ces raisons que les pouvoirs publics ont voulu limiter le renouvellement de ces prescriptions.

L'étude systématique des possibilités d'abus médicamenteux est trop peu souvent pratiquée. Les résultats de ces études sont généralement occultés dans les présentations commerciales des médicaments. On ne peut que se réjouir de la création des Centres d'évaluation et d'informations sur les pharmacodépendances. En effet, l'information permettra de mieux connaître les produits. Il ne faudrait pas non plus que la peur de ces effets secondaires limite de façon trop importante l'utilisation des psychotropes, indispensables dans certaines affections psychiatriques, de même que personne ne mettra en cause la prescription d'antalgiques majeurs lors de douleurs terminales néoplasiques.

Trop souvent la dangerosité potentielle d'un produit est liée, pour le pharmacien, au régime des conditions de délivrance de la molécule. On assiste ainsi à une banalisation de l'utilisation d'un médicament en vente libre. Dans ce cas la vigilance du pharmacien ne devrait être en rien diminuée, il devrait jouer au contraire un rôle de "gardien" de la santé publique. Face à une consommation abusive ou injustifiée de médicaments, le pharmacien devrait avoir un rôle actif d'observateur

(en alertant les Centres de pharmacovigilance) et de conseiller (en instaurant le dialogue).

Les abus et les toxicomanies médicamenteuses se situent dans un contexte général favorisant la consommation de médicaments. De plus, il constitue un phénomène marginal au sein de la toxicomanie qui est un univers difficile à appréhender. Il n'existe pas une solution générale, mais l'attitude du pharmacien devra être adaptée à chaque cas, il ne devra pas toujours se réfugier derrière la législation, pas toujours adéquate (exemple de la méthaqualone qui a d'abord été en vente libre puis a appartenu à tous les tableaux pour enfin être supprimée).

L'homme ne devrait-il pas trouver en lui les ressources pour affronter les difficultés inhérentes à la vie et ne pas exiger une réponse immédiate et chimique ? Un autre aspect d'abus médicamenteux "en plein essor" est le problème du dopage. Nous ne l'avons pas abordé dans notre travail mais le pharmacien doit également jouer son rôle d'acteur de la santé dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **AGMAN C.N.**
Les barbituromanies.
Perfectionnement du praticien, 1977, 239, 41 - 50
- 2 - **ANDREJACK M., SCHMITT H.**
Pharmacologie de la morphine et des morphinomimétiques.
Revue du praticien, 1983, 33, 279 - 290
- 3 - **ANSSAU M., FRANCK G.**
Tranquillisants et dépendance.
Nouvelle de la science et des technologies, 1987, 5, 3, 22 - 29
- 4 - **AUBRY D.**
Le médicament, le pharmacien et les toxicomanes.
Inf. Pharm, 1986, 291 p
- 5 - **BAUDRAZ G.**
Des dealers en blouse blanche ?
Psychotropes, 1984, 1, 3
- 6 - **BERGERET L., LEBLANC C.**
Précis des toxicomanies
Masson, 1988
- 7 - **BLONDIAUX B.**
Anticholinergiques de synthèse et neuroleptiques : prescription, efficacité, toxicomanie.
Thèse médecine, Amiens, 1986
- 8 - **BOURIN M.**
Les benzodiazépines de la pharmacocinétique à la dépendance.
Paris, 1987, 129 p
- 9 - **BRENNANN F.**
Les aérosols de salbutamol peuvent devenir des drogues.
Concours médical, 1984, 106, 34, 32 - 79
- 10 - **BRIGGS T., TALLEY J.**
Long term use of benzodiazepines.
Posgrad medical, 1990, 87, 8, 31 - 34
- 11 - **BRACONNIER A.**
L'adolescent et la drogue.
La gazette médicale, 1984, 91, 14, 47
- 12 - **BRONNEL C.**
Les stimulants de la vigilance.
Phcie Mondiale, 1982, 149, 18 - 19
- 13 - **BROSSAIS P.**
Les toxicomanies aux médicaments détournés de leur usage.
CES psychiatrie, Université R. Descartes, 1989

- 14 - **CABALLERO F.**
Droit de la drogue.
DALLOZ, 1989
- 15 - **CARTER R.**
Pharmacodépendance et pharmacodélinquance.
Chiron, 1990
- 16 - **CASTAGNE M.**
Histoire de pharmacie.
Interventions, numéro hors série, Pau, 1987, 45 - 46
- 17 - **CHAPPAZ C.**
Conduite à tenir devant une dépendance aux benzodiazépines.
Thèse médecine, 1990, Grenoble
- 18 - **CHASSAING J.L., MAUVIEUX J., REYNAUD M.**
Médicaments psychotropes et toxicomanies : les produits.
Essai sur l'art thérapeutique, Paris Infomed, 1987, 425 - 463
- 19 - **CHASSAING J.L., MERLE S., PLANCHE R., MAUVIEUX J.,
GLANDIER Y., REYNAUD M.**
Toxicomanes et consommation de psychotropes légaux.
Synapse, 1988, 42, 48 - 59
- 20 - **CHASSAING J.L., REYNAUD M.**
La manie des psychotropes.
Analytica, 1989, 39 - 52
- 21 - **CHENITZ W.C., SALISBURY S., STONE J.T.**
Drug misuse and abuse in the elderly.
Issues Ment. Health Nuts, 1990, 11, 1 - 16
- 22 - **CHOQUET M., LEDOUX S., MENKE H., THOMAS J.P.**
L'adolescent dans le monde d'aujourd'hui.
INSERM U169 *Rapport 85*
- 23 - **CLAVER P., TONGUE J., CALVET C.**
Cours de formation en Afrique occidentale francophone sur
l'abus des drogues.
Abidjan, 1988
- 24 - **COOPERSTOCK R., PARNELL P.**
Research an psychotropic drug use. A review of findings and
methods.
Social Sciences and medecine, 1982, 16, 1187 - 1196
- 25 - **DAVIDSON F.**
Epidémiologie de la toxicomanie.
La revue du praticien, 1982, 32, 37, 2447

- 26 - DEHEN D., DARDAIN J.**
Neuropharmacologie clinique.
Le médicament en neurologie, 1985
- 27 - DELAY F., GIROUD E.**
Benzodiazépine pour le meilleur, pour le pire.
Synapse, 1986, 23, 58 - 74
- 28 - DEMENGE P.**
Cours de pharmacologie de 3ème et de 4ème année de
pharmacie.
Grenoble, 1989 - 1990
- 29 - DENICKER P.**
Critères diagnostiques des drogues donnant lieu à toxicomanies.
Bull. Acad. Nle Méd, 1988, 172, 927 - 933
- 30 - DENIKER P.**
Les drogues : trafic et contagion.
Paris, Plon, 1988, p 240 - p 258
- 31 - DENIKER P., GINESTET S.**
Les médicaments détournés de leur usage et les abus de
l'automédication : problèmes posés au psychiatre.
Thérapie, 1989, 27, 247 - 259
- 32 - DENIS-LEMPEREUR J.**
Les français "camés" aux benzodiazépines.
Science et vie, 1989, 856, 29 - 43
- 33 - DICKINSON B., RUSH P.A., RADCLIFFE A.B.**
Alprazolam use and dependence. A retrospective analysis of 30
cases of withdrawal.
Nest. Med. J., 1990, 152, 5, 604 - 608
- 34 - DIDRO (Centre)**
La "défonce" médicamenteuse.
Paris, Centre Didro, coll. communication, 1990, 10, 37 p
- 35 - DOBSON F.**
Sedatives, hypnotics for abuse (letter)
N.Z. Med. J., 1989, 102, 881, 651
- 36 - DRASS Aquitaine**
Toi et la drogue.
Les dossiers du pharmacien, 1987
- 37 - DUPONT R.L.**
L'abus des benzodiazépines : problèmes et solutions.
Am- J. drug alcohol abuse, 1988, 14, 1 - 69

- 38 - EDWARDS J.G., CARTOPHER T., OLIVIER S.**
Benzodiazepines dependance and the problems of withdrawal.
Postgrad - Med. J., 1990, 66, 2, 527 - 535
- 39 - FALLET G.**
Le pharmacien et la drogue.
Moniteur, 1988, 1793, 24 - 25
- 40 - FELINE A.**
Les benzodiazépines, prescription, consommation, addiction.
Séminaire hospitalier Paris, 1988, 61, 45, 3171 3176
- 41 - FELINE A., LEGAC I.**
Benzodiazépines : Prescription au long cours et sevrage.
Encéphale, 1983, X, 103B - 108 B
- 42 - FINNEY J.C.**
Abuse of trihexyphenidyl.
J. of the Kentucky Med. assoc., 1980, 10, 623
- 43 - FRANCOIS C.**
Pharmaciens et prévention des toxicomanies.
Actu. Pharma., 1991, 284 34 - 52
- 44 - GACHIE J.P., COUDRAY P., DAMADE M., SERISE A.M.**
Médicaments et pharmacodépendance. Demande des patients
et prescription médicale.
Rev. Franc. Santé publique, 1986, 62 - 68
- 45 - GARVEY M.J., TOLLEFSON G.D.**
Fréquence du détournement d'usage des benzodiazépines
prescrites à des malades pour anxiété ou dépression majeure.
Am. J. Psychiatrie, 1986, 143, 12, 1601 - 1603
- 46 - GENIEYS G.**
Législations comparées en matière de toxicomanie.
Thèse médecine, 1979
- 47 - GERARD H.**
Toxicomanie et benzodiazépines : Mariage passionnel ou de
raison.
Thèse médecine, Bordeaux II, 1983, 25
- 48 - GIRAUD E.**
Benzodiazépines, pour le pire et le meilleur.
Mémoire de psych., Clermont-Ferrand, 1985
- 49 - GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G., ADVENIER C.**
Pharmacologie clinique : base de la thérapeutique.
Expansion scientifique française, Paris, 1988, 2352 p.

- 50 - GOBIN J.**
Etude toxicologique du trichloréthylène.
Thèse pharmacie, Amiens, 1983
- 51 - GOLDBERG J., WISE H.**
Corticosteroïd abuse revisited.
L.J. psychiatry in medicine, 1986 - 1987, 16, 2, 145 - 149
- 52 - GRAELLS C.**
Le pharmacien face à la toxicomanie.
Thèse pharmacie, Bordeaux, 1987
- 53 - GRAY R.F., FERRY A., JAUHAR P.**
Emergence of buprenorphine dependence (letter)
Br. J. Addict., 1989, 84, 1373 - 1374
- 54 - HAMILTON I.**
Patient's attitudes to benzodiazepines dependence.
Practitioner, 1989, 233, 1469, 722 - 725
- 55 - HAMMERSELEY R., LAVELLE T., FORSYTH A.**
Buprenorphine and temazepam abuse.
Br. J. Addict., 1990, 85, 301 - 303
- 56 - HARRISON G.**
The abuse of anticholinergic drugs in adolescents.
Brit. J. Psychiatry, 1980, 137 - 495
- 57 - INFO DROGUE**
Questionnaire auprès des pharmaciens, Marseille, 1988
Publiée par AMPT (Association Marseillaise pour la Prévention de la Toxicomanie)
- 58 - INGOLD F.R.**
Drogés sans drogues : enquête candide au Forum des Halles.
La santé au futur, 1990, 1, 79 - 84
- 59 - JOLIVET J.G.**
Toxicomanie aux amphétamines.
Thèse pharmacie, Paris V, 1985
- 60 - KAMINER Y, MUNITZ H., WISSENBECH H.**
Trihexyphenidyl (Artane®) abuse : Euphorisant and anxiolytic.
Brit. J. Psychiatry, 1982, 140, 473 - 474
- 61 - KENNETH J., KASHKIN B., HERBERT O.**
"Accro" aux hormones : hypothèse d'une dépendance aux stéroïdes anabolisants.
Jama H, 1990, 2, 7, p 121
- 62 - LADER M.**
Benzodiazepine : the opium of the masses.
Neuroscience, 1978, 3, 159 - 165

- 63 - LAPLANTE P., BEAUDRY H.**
Intoxication grave à l'acide acétyl-salicylique : quelques données épidémiologiques.
Union médicale du Canada, 1979, 108
- 64 - LAQUELLE X., PERRON J.L., BOUVET O.**
Toxicomanie, pharmacomanie et médicaments détournés de leur usage.
Revue Prat., Méd. Gén., 1990, 97, 16 - 22
- 65 - LECHAT C., LAGIER H., ROUVEUX J.P.**
Abrégés.
Pharmacologie médicale, 1988
- 66 - LOO H., GULLIBERT M.**
Toxicomanies aux barbituriques.
Gaz. méd. France, 1982, 89, 37, 4503 - 4511
- 67 - LOO H., ROUX J.M., BENYACOUB A.**
Le médecin face aux toxicomanies.
Paris, Doin, 1983
- 68 - LOUVEL E.**
Approche biochimique de la pharmacodépendance aux opiacés.
J. Psych. Bio. et Thérap., 1982, 2, 6, 86 - 95
- 69 - MARCEAU E.**
La toxicomanie barbiturique.
Thèse pharmacie, Dijon, 1984
- 70 - MARKS J.**
Les benzodiazépines : usage excessif et mauvais usage - abus.
MTP Press limited, Pancaster, Angleterre, 1979
- 71 - MARTIN J., SIEGRIST A.**
Moyens de lutte contre la consommation abusive de médicaments parmi la jeunesse.
Rev. méd. Suisse Romande, 1982, 102, 67 - 77
- 72 - MEYERS F.M., JANETZ E., GOLDSFIEN A.**
Pharmacologie clinique.
MEDSI, 1985, 8 - 16
- 73 - MILLER N.S., MILLMAN R.B., GOLD M.S.**
Amphetamines : pharmacology, abuse and addiction.
Adv. alcohol subst. abuse, 1989, 8, 2, 53 - 69
- 74 - MILLER G., COLL F.**
Benzodiazepines, tolerance, dependence, abuse and addiction.
J. Psychoactive - drugs, 1990, 22, 1, 23 - 33

- 75 - MOREL D.**
Toxicomanie et dépression illusoire à partir d'un texte sur le trihexyphénique.
Thèse médecine, Paris Pitié, 1980, 270
- 76 - MORGAN W. W.**
Abuse liability of barbiturales and other sedative hypotics.
Adv. Alcohol - subst. - abuse, 1990, 9, 1 - 2, 67 - 82
- 77 - MORISSOT N.**
Pharmacodépendance et toxicomanie médicamenteuse.
Thèse pharmacie, Bordeaux, 1987
- 78 - NAHAS G.**
Toxicomanie et pharmacodépendance.
Masson, 1988
- 79 - CHARLES N.**
La psychose chronique due à l'abus des amphétamines existe-t-elle ?
Nouvelle presse, 1976, 5, 37, 2447 - 2480
- 80 - CHARLES N.**
Les toxicomanies aux stimulants.
Perfectionnement du praticien, 1977, 230, 35 - 40
- 81 - O'CONNOR K.P., BRADLEY B.**
Cognitive cues for use in a case of amphetamine sulfate abuse.
J. Ner. - Ment. Dis., 1990, 178, 4, p271- 2
- 82 - O'MALLEY P.M., BACHMAN J.G., JOHNSTON L.D.**
Period, age, and cohort effects on substance use among young americans : a decade of change, 1976 - 86.
J. Publ. Health, 1988, 78, 1315 - 1321
- 83 - O.M.S.**
Usage et abus des benzodiazépines.
Bulletin de l'O.M.S., 1983, 61, 757 - 769
- 84 - O.M.S., WHO**
Mise sous contrôle des psychotropes qui entraînent des problèmes sociaux et de santé publique.
L'abus des drogues et ses conséquences pour la santé, Vienne, 1987, 3 p
- 85 - O.M.S., WHO**
Un juste équilibre entre les risques et les avantages.
L'abus des drogues et ses conséquences pour la santé, Vienne, 1987, 3p

- 86 - O.N.U.**
Programme d'action mondial de lutte contre l'abus des drogues.
Note Inf. DGLD, 1990, 4, 1 - 11
- 87 - PAES M.**
Les médicaments psychotropes, leurs effets et la pharmacodépendance.
Cours de formation en Afrique occidentale francophone sur l'abus des drogues, Abidjan, 1988, 18 - 24
- 88 - PATERSON J.R., TALWAR O.K., NATSON I.D., STENARTH J.**
Codeine abuse from co-codaprin.
Lancet, 1990, 224
- 89 - PELICIER Y., PELICIER M.**
Névrose dépassée et pharmacomanie.
AMP, 1978, 678, 936 - 941
- PELICIER Y.**
Us et abus des benzodiazépines.
AMP, 1978, 10, 1033 - 1036
- 90 - PEREZ DE LOS COBOS J.C., JORDA L.L., PELEGRIN C.**
Un cas de dépendance à l'amineptine.
Encéphale, 1990
- 91 - POROT A.**
Les toxicomanies.
Paris, PUF, 1987, 586
- 92 - RAACHE J.D.**
Addiction potential of benzodiazepines and non benzodiazepines
anxiolytics.
Adv. Alcohol - Subs. abuse, 1990, 9, 1 - 2, 103 - 128
- 93 - RACHEZ J.P.**
Tuyau d'internat : benzodiazépines.
Lyon pharmaceutique, 1984, 85, 3, 149 - 167
- 94 - REYNAUD M.**
Les toxicomanies.
Paris, Malavoine, 1984, 321 - 334
- 95 - RAYNAUD M., CHASSAING J.L., COUDERT A.J.**
Les toxicomanies médicamenteuses.
Paris, PUF, 1989
- 96 - RICHARD B.**
Toxicomanie à l'amobarbital (letter)
Presse Med., 1990, 19, 30, p 1415

- 97 - RICHARD D.**
Thérapeutique : oser les stupéfiants.
Impact med., 1991, 92, 41 - 43
- 98 - RICHARD D.**
La pharmacomanie.
Impact med., 1991, 92, 22 - 24
- 99 - ROUX J.M., BENYACOUB A., ZANFIAN J.**
Pharmacodépendance aux médicaments.
C.M., 1981, 39, 6238 - 6247
- 100 - RUBISTEIN J.S.**
Abuse of antiparkinsonian drugs, feigning of extra-pyramidal symptoms to obtain trihexyphenidyl (Artane®).
JAMA, 1978, 239, 2365 - 2366
- 101 - SAKOL M.S., STARCK C., SYKES R.**
Buprenorphine and temazepam abuse by drug takers in Glasgow, increase (letter).
Br. J. Addict, 1989, 84, 439 - 441
- 102 - SENAY E.C.**
Addictive behaviors and benzodiazepines : abuse habitability and physical dependence.
Adv. alcohol - Subs. abuse, 1989, 8, 1, 107 - 124
- 103 - SHERMAN J.P.**
Dexamphetamine for "speed" addiction (letter)
Med. J. aust., 1990, 153, 5, p 306
- 104 - SHOPF J.**
Withdrawal phenomena after long term administration of benzodiazepines.
A review of recent investigation pharmacopsychia, 1983, 16,p18
- 105 - SIMONLET-LECRUSBIER Y.**
Effets secondaires et dangers des benzodiazépines.
NPM, 1982, 11, 40, 2999 - 3002
- 106 - TRAUTMANN C.**
Lutte contre la toxicomanie et le trafic des stupéfiants.
Documentation française, 1990
- 107 - UTIP**
Assemblée générale du mardi 26 mai 1987.
Pharmacie française, 1987, 13, 757 - 762
- 108 - VALADOU F., BAZIN E., JUNGMAN J., WLUCZKA M.**
Face au toxicomane : les erreurs les plus fréquentes.
Ed. du généraliste, Paris, 1988, 95 p

- 109 - VANDEL S., BERTSCHY G., BIZOUARD P., LUXEMBOURGER I.,...**
The mode of induction of amineptine dependance 8 cases
(letter).
Therapie, 1990, 45, 1, p 51
- 110 - VAREY N.C.**
Buprenorphine abuse.
Pharmaceutical J., 1988, 634
- 111 - VAYSSETTE J.**
La toxicomanie : son approche par le pharmacien d'officine.
Inf. Pharm., Bull. Ordre Natl pharmaciens, 1987, 77, suppl
n°301, 4
- 112 - VELLUZ**
Amphétamine : Médico-organique de synthèse.
Masson, Paris, 1970, 3, 33 - 63
- 113 - VINIAKER T., THEVENIN P., GRILLAT G.**
Abus et risques des médicaments de l'asthme.
Annales médicales, Nancy, 1977, 16, 565 - 575
- 114 - WERMANT F., DE LIEGE B., DOREY P., MAYER J., HAGUNAU C.,
PEPIN M.**
Sevrage aux benzodiazépines,par coma avec rigidité de
décérébration.
Presse médicale, 1983, 12, 43, 2765
- 115 - WOODS H., CO CHAIM., JOHANSON C.E.**
Benzodiazepines dependance, withdrawal severity and clinical
outcome : effects of personality.
Psychopharmacol. Bull., 1988, 24, 3, 415 - 420
- 116 - YUTZENKA Y.**
Dependance on phenobarbital, but not pentobarbital using
adulterated food.
Pharmacologic, biochemistry, behavior, 1989, 32, 4, 891 - 895



ANNEXES

**ENQUETE SUR LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS
AU CENTRE D'ACCUEIL POUR TOXICOMANES**

PRODUITS UTILISES

- *Utilisez-vous différents médicaments ?*

Noms de spécialités :

- *Quels produits non médicamenteux consommez-vous ?*

Quelle dose ?

- *Quel est le premier produit utilisé ?*

- *Consommez-vous de l'alcool ?*

- *Fumez-vous ?*

MODALITES DE CONSOMMATION

DES MEDICAMENTS

- *A quel âge avez-vous utilisé des médicaments psychotropes pour la première fois ?*

Pourquoi cette consommation ?

- *A quel âge avez-vous utilisé des :*

. BENZODIAZEPINES :
. ANTALGIQUES :
. DERIVES CODEINES :
. ANTICHOLINERGIQUES :

Pourquoi ?

- *Avez-vous changé de médicament ?*

Pourquoi ?

MODALITES D'USAGE

- *Vous utilisez ces médicaments :*

. EN ALTERNANCE :
. EN ASSOCIATION :
. EN REMPLACEMENT :
. SEUL :

S'il y a alternance, association ou remplacement, avec quoi ?

- *Dose actuelle utilisée :*

- *Dose maximale utilisée :*

- *Selon quelle voie utilisez-vous ces médicaments ?*

Cela nécessite-t-il une préparation préalable ?

PROVENANCE DES MEDICAMENTS

- *Comment vous procurez-vous ces médicaments ?*

- . ORDONNANCE :
- . PHARMACIE EN VENTE LIBRE :
- . TRAFIC (PRIX APPROXIMATIF) :
- . AUTRE :

- *Provenance de l'argent ?*

- . TRAVAIL :
- . PARENTS :
- . CHOMAGE :
- . TRAFIC :

- *Votre entourage consomme-t-il des médicaments ?*

Lesquels :

CONSEQUENCES DE LA CONSOMMATION

DE MEDICAMENTS

- *Cette prise médicamenteuse a-t-elle entraîné :*

- . UN COMA :
- . UNE HOSPITALISATION :
- . UNE TENTATIVE DE SUICIDE :
- . UN ACCIDENT :

- *Pourquoi êtes-vous venu au Centre d'accueil pour toxicomanes ?*

Comment l'avez-vous connu ?

- *Avez-vous un autre interlocuteur ?*

- Annexe 2 -

LES ADRESSES UTILES :

**CENTRE D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LES
PHARMACODEPENDANCES**

Dr MALLARET

CHRU B.P. 127
38043 GRENOBLE

Tél : 76.42.81.21

ACCUEIL, VIE, ESPOIR

"La tortue"

14 bis, rue de l'ancien champ de mars
38000 GRENOBLE

**CENTRE MEDICO-SOCIAL
D'ACCUEIL et de SOINS pour TOXICOMANES**

1, rue Hauquelin
38000 GRENOBLE

**LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE AUX
TOXICOMANIES MEDICAMENTEUSES**

RESUME :

Nous avons traité les classes pharmacologiques, susceptibles d'entraîner une pharmacomanie, ou une toxicomanie et le mode d'utilisation des médicaments lors de conduites toxicomaniaques.

Les définitions de la toxicomanie, de la tolérance, de l'assuétude, de l'accoutumance, de la pharmacodépendance sont précisées lors de ce travail.

Nous abordons les problèmes législatifs et les conditions de délivrance des produits ainsi que l'épidémiologie de ces toxicomanies.

Une enquête, au Centre d'accueil pour toxicomanes de Grenoble, illustre cette étude.

Les caractéristiques spécifiques induites par l'usage des amphétamines, des barbituriques, des tranquillisants, des substances opiacées, des antiparkinsoniens de synthèse, des antidépresseurs sont ensuite abordées.

Puis l'attitude du pharmacien, face à ces différentes formes de toxicomanies, est envisagée.

Mots clés :

Pharmacomanie - Toxicomanie - Médicaments - Officine

AUTORISATION D'IMPRESSION

ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

Le pharmacien d'officine face aux toxicomanes médicamenteuses.

CANDIDAT : M

Fessard

Veronique

Bouvier

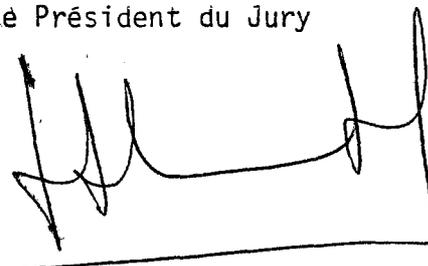
Clair

VU

GRENOBLE, le

18.05.92

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le

26 Mai 1992

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

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble 1


A. NEMOZ

**LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE AUX
TOXICOMANIES MEDICAMENTEUSES**

RESUME :

Nous avons traité les classes pharmacologiques, susceptibles d'entraîner une pharmacomanie, ou une toxicomanie et le mode d'utilisation des médicaments lors de conduites toxicomaniaques.

Les définitions de la toxicomanie, de la tolérance, de l'assuétude, de l'accoutumance, de la pharmacodépendance sont précisées lors de ce travail.

Nous abordons les problèmes législatifs et les conditions de délivrance des produits ainsi que l'épidémiologie de ces toxicomanies.

Une enquête, au Centre d'accueil pour toxicomanes de Grenoble, illustre cette étude.

Les caractéristiques spécifiques induites par l'usage des amphétamines, des barbituriques, des tranquillisants, des substances opiacées, des antiparkinsoniens de synthèse, des antidépresseurs sont ensuite abordées.

Puis l'attitude du pharmacien, face à ces différentes formes de toxicomanies, est envisagée.

Mots clés :

Pharmacomanie - Toxicomanie - Médicaments - Officine