

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESES 2019/TOU3/2093

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MEZAACHE Salim

**Modalités de mésusage et d'usage détourné de la mémantine :
analyse des expériences publiées en ligne par les usagers**

Le 16 Décembre 2019

Directeur de thèse : JOUANJUS Émilie

JURY

Président : ROUSSIN Anne
1er assesseur : REVOL Bruno
2ème assesseur : PONTE Camille
3ème assesseur : JOUANJUS Émilie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BARRE A.	Biologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. PARINI A.	Physiologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S.	Biophysique		

Remerciements

Au Professeur Anne Roussin,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury thèse et de juger ce travail ainsi que pour vos enseignements dispensés à la Faculté de Pharmacie qui, j'en suis persuadé, ont inspiré bon nombre d'étudiants, et dont je fais partie.

Au Docteur Bruno Revol,

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour avoir accepté de l'évaluer malgré la distance.

Au Docteur Camille Ponté,

Pour me faire le grand plaisir de siéger parmi les membres de mon jury de thèse.

Au Docteur Émilie Jouanjus,

Pour avoir accepté d'assurer la direction de cette thèse et de m'avoir guidé et encouragé avec beaucoup de disponibilité, d'enthousiasme et de bienveillance malgré la distance et le court délai imparti.

A ma famille, mes amis et collègues,

Un grand merci à toutes les personnes qui ont permis l'aboutissement de ce projet et qui m'ont soutenu tout au long de mes études.

Table des matières

Remerciements	5
Liste des illustrations	9
Liste des abréviations	10
Introduction	11
A. Méthodes et enjeux de l'identification de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives	14
1. Drogues, psychotropes et substances psychoactives : historique et définition.....	14
2. Classification des substances psychoactives	16
2.1. Classification juridique	16
2.2. Classification selon la dangerosité.....	20
2.3. Classification selon les effets subjectifs	23
2.4. Classification biomédicale	26
2.5. Résumé sur les classifications des substances psychoactives.....	27
3. Modes d'usage des substances psychoactives	28
3.1. Usage simple	28
3.2. Abus, usage nocif.....	28
3.3. Pharmacodépendance, dépendance, toxicomanie, addiction	29
3.4. Troubles de l'usage	31
3.5. Spécificités des médicaments psychoactifs : notions de mésusage et de détournement médicamenteux	32
4. Méthodes d'identification de tendances émergentes d'usage de substances psychoactives	34
4.1. Observation et surveillance épidémiologique	35
4.1.1. Notifications spontanées, outils d'Addictovigilance et stratégie multi sources du système d'Addictovigilance Français.	35
4.1.2. Autres sources de données nationales et internationales.....	38
4.2. Méthodes qualitatives	41
5. Utilité d'internet	43
6. Récapitulatif des méthodes d'identification de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives	45

B.	La mémantine	47
1.	Structure chimique et découverte	47
2.	Propriétés pharmacodynamiques : Cible et mécanisme d'action pharmacologiques	48
2.1.	Les récepteurs NMDA	49
2.2.	Implications physiopathologiques de l'activation des récepteurs NMDA	52
2.3.	Antagonisme des récepteurs NMDA	53
2.4.	Autres cibles pharmacologiques de la mémantine	55
2.5.	Propriétés pharmacocinétiques de la mémantine utiles en clinique.....	56
2.6.	Effets indésirables à doses usuelles et surdosage.....	57
2.7.	Contre-indications et interactions pharmacologiques	59
3.	Usages thérapeutiques de la mémantine	59
3.1.	Maladie d'Alzheimer	60
3.1.1.	Rationnel physiopathologique.....	60
3.1.2.	Efficacité clinique	61
3.2.	Troubles dépressifs majeurs.....	61
3.2.1.	Rationnel physiopathologique.....	61
3.2.2.	Efficacité clinique	62
3.3.	Troubles bipolaires.....	63
3.3.1.	Rationnel physiopathologique.....	63
3.3.2.	Efficacité clinique	64
3.4.	Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité.....	65
3.4.1.	Rationnel physiopathologique.....	65
3.4.2.	Efficacité clinique	66
3.5.	Trouble de l'usage de substances et addiction.....	66
3.5.1.	Rationnel physiopathologique.....	66
3.5.2.	Efficacité clinique	67
3.6.	Douleurs neuropathiques	72
3.6.1.	Rationnel physiopathologique.....	72
3.6.2.	Efficacité clinique	72
4.	Usage non-médical de la mémantine.....	73
C.	Etude ethnographique virtuelle des expériences de mésusage et d'usage	
	détournée de mémantine.....	78
1.	Contexte et objectifs	78

2. Méthodes	79
2.1. Design de l'étude	79
2.2. Population d'étude	79
2.3. Collecte des données	79
2.4. Analyse des données	80
2.5. Considérations éthiques	80
3. Résultats.....	81
4. Discussion.....	94
5. Conclusion	103
Références	105
Serment de Galien	122

Liste des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Classification juridique Française des stupéfiants et psychotropes et correspondances avec les conventions internationales de l'ONU.....	19
Tableau 2 : Classification des drogues, extrait du rapport Pelletier, 1978 ^[22]	21
Tableau 3 : Sources de données et dispositifs utiles à l'identification de nouvelles tendances d'usage de substance psychoactives, en France et à l'international.....	45
Tableau 4 : Effets indésirables de la mémantine selon la monographie des spécialités contenant de mémantine.....	58

Figures

Figure 1 : Notes pondérées de la dangerosité des drogues, graphique adapté par la commission globale de politique en matière de drogues d'après Nutt & al., 2010 ^[26]	23
Figure 2 : L'index communautaire des effets subjectifs des substances psychoactives, capture d'écran du site web (https://effectindex.com/effects).	25
Figure 3 : Stratégie multi sources du réseau d'Addictovigilance Français : partenaires et sources de données, d'après Jouanjus & al., 2019 ^[60]	38
Figure 4 : Structure chimique de l'adamantane, hydrocarbure extrait du pétrole brut et de ses dérivés à usage médical amantadine et mémantine.....	48
Figure 5 : Schéma de la neurotransmission glutamatergique NMDA d'après Danysz & Parsons, 2003 ^[109]	51
Figure 6 : Schéma structurel du récepteur NMDA formé des sous-unités NR1-NR2 d'après Alam & al., 2017 ^[1]	52

Liste des abréviations

AIP	Autorisation d'importation parallèle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CAARUD	Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues
CAP	Centre antipoison
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance
CGI-BP	Clinical global impression - bipolar
CIM	Classification internationale des maladies
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
DXM	Dextrométhorphan
EMA	European medicines agency
EMCDDA	European monitoring centre for drugs and drug addiction
ESCAPAD	Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense
EWS	Early warning system
FDA	Food and drug administration
HAS	Haute autorité de santé
LCS	Liquide cérébrospinal
MADRS	Montgomery-Åsberg depression rating scale
MXE	Méthoxétamine
NbN	Neuroscience-based nomenclature
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NPS	Nouveaux produits de synthèse
OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONU	Organisation des nations unies
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances suspectes indicateurs d'abus possible
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
PCP	Phéncyclidine
SINTES	Système d'identification national des toxiques et substances
SNC	Système nerveux central
TDAH	Trouble déficit de l'attention / hyperactivité
TREND	Tendances récentes et nouvelles drogues
YMRS	Young mania rating scale

Introduction

La mémantine est une substance pharmacologique entrant dans la composition de spécialités pharmaceutiques indiquées dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (nom de spécialités principales : Ebixa®, Namenda®) ^[1]. La mémantine peut également être définie comme une substance psychoactive, à savoir, comme nous le décrirons plus tard, une substance qui exerce son action pharmacologique au niveau du système nerveux central et induit des modifications des processus mentaux comme la vigilance, l'humeur ou la cognition ^[2,3].

Les médicaments contenant de la mémantine peuvent faire l'objet d'un mésusage, c'est-à-dire un usage non-conforme aux recommandations en termes de dose, de durée ou de voie d'administration, à l'initiative du prescripteur ou du patient lui-même. De plus, comme la majorité des médicaments psychoactifs, il existe un potentiel d'usage détourné (c'est-à-dire que les effets recherchés ne sont pas d'ordre thérapeutique), notamment à visée récréative ^[4]. Ces deux types d'usages, inappropriés, sont susceptibles d'engendrer une iatrogénie médicamenteuse de nature et de gravité hétérogènes. Parmi les risques encourus, on peut citer la survenue d'effets indésirables, d'interactions voire d'une réduction de l'efficacité thérapeutique en cas d'utilisation concomitante de médicaments. Pour les médicaments psychoactifs, ces risques s'inscrivent en outre dans un contexte de troubles de l'usage, avec un risque d'abus et de pharmacodépendance ^[5].

Afin de limiter ces risques, il est nécessaire de décrire et de comprendre les pratiques de mésusage et de détournement médicamenteux. Ces aspects n'étant que partiellement explorés lors du développement clinique des médicaments, seules les études post-commercialisation en vie réelle semblent à même de répondre à ces questions ^[6]. Les dispositifs de pharmacovigilance et d'addictovigilance existant en France, ainsi qu'au niveau international, contribuent au repérage de ces usages ainsi qu'aux risques potentiels associés ^[7]. Depuis la fin des années 1990, l'application de méthodes ethnographiques au terrain d'étude qu'est Internet a donné

naissance à une nouvelle méthodologie dénommée ethnographie virtuelle ou « netnographie »^[8]. A travers l'analyse des actes communicationnels se produisant entre les membres de communautés virtuelles, cette méthodologie permet la production de connaissances à propos d'un objet autour duquel est centrée la communauté. Initialement développée et employée dans le domaine du marketing, cette méthode a récemment été utilisée pour documenter les pratiques de consommation de substances psychoactives, en particulier celles pour lesquelles peu de données étaient disponibles^[9,10]. La mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA, pourrait faire l'objet de mésusage ou de détournement comme c'est le cas pour d'autres médicaments utilisant le même mécanisme d'action pharmacologique, notamment la kétamine. Or, le mésusage et le détournement potentiels de la mémantine sont peu documentés, justifiant ainsi l'intérêt de la mise en œuvre d'une étude d'ethnographie virtuelle à cet objet d'étude.

Ce mémoire de thèse se divise en trois parties. Dans la première, nous nous intéresserons aux enjeux de la description et de la compréhension de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives, aux différentes méthodes permettant leur identification et enfin à la place de l'ethnographie virtuelle. Dans un deuxième temps, nous décrirons les propriétés pharmacologiques de la mémantine et passerons en revue ses usages décrits dans la littérature scientifique. Enfin, dans la troisième partie de ce mémoire, nous présenterons l'étude originale d'ethnographie virtuelle visant à décrire et comprendre les expériences de mésusage et d'usage détourné de mémantine décrits par les usagers sur des forums en ligne.

Chapitre A.

Méthodes et enjeux de l'identification de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives

A.Méthodes et enjeux de l'identification de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives

1. Drogues, psychotropes et substances psychoactives : historique et définition

La consommation de substances modifiant le psychisme existe dans toutes les cultures et sur tous les continents du monde. Ces pratiques, documentées depuis la Haute Antiquité, concernent des substances principalement d'origine végétale comme par exemple le chanvre (*Cannabis sativa*) cité dans les textes sacrés Indous, l'opium (*Papaver somniferum*) dans des écrits Sumériens et dans l'Égypte antique ou encore la coca (*Erythroxylum coca*) dans les Andes depuis l'époque Inca. Une revue des observations ethnographiques et anthropologiques montre trois fonctions principales bien identifiées de ces substances : les fonctions thérapeutiques, religieuses et sociales ^[11,12]. Dans les sociétés primitives, ces trois fonctions étaient réunies sous la dimension de chamanisme qui, par l'intermédiaire de rites collectifs où l'usage de substance est codifié de façon stricte, poursuivait un but cérémoniel, thérapeutique et divinatoire. A cette époque, les substances psychoactives étaient définies à travers la notion de *Pharmakon*, illustrant l'ambivalence de ces substances recouvrant les versants de remède et poison. Le caractère toxique des substances était donc déterminé par le dosage et l'usage qui en était fait et non pas par sa nature. Ces trois fonctions sont par la suite devenues distinctes dans les sociétés occidentales suite à l'apparition des religions monothéistes et plus tard, des avancées de la médecine. Ainsi, le Judaïsme, le Christianisme et l'Islam, sans forcément l'interdire, ne consacrent pas l'usage de substances dans une fonction religieuse faisant ainsi disparaître cet usage sur une grande partie de la planète. La fonction thérapeutique s'est ensuite distinguée de l'usage social ou récréatif avec l'essor de la chimie pharmaceutique et de la médecine expérimentale à partir du XIX^{ème} siècle. Les substances pharmacologiquement actives, principalement des alcaloïdes, ont ainsi été extraites des plantes psychoactives tandis que

d'autres ont été créés par synthèse organique ^[13]. Ces molécules puissantes requièrent des connaissances précises afin de les manipuler sans risque. Le monde médical a donc codifié l'usage de ces substances afin d'en tirer un bénéfice thérapeutique tout en minimisant les risques associés. Nous verrons par la suite que cette distinction entre usage médical et récréatif des substances est à la base de leur législation actuelle. Cependant, des auteurs s'interrogent sur le rapprochement de ces deux usages, avec d'un côté la recherche d'un effet récréatif avec un médicament prescrit, et d'un autre côté des pratiques d'automédication avec des substances illégales ^[14].

Les définitions de « drogue », « substance psychotrope » ou « psychoactive » ont ainsi évolué au cours de l'histoire pour prendre en compte les variations historiques, culturelles et légales mais aussi la meilleure compréhension de la physiologie et de la psychologie humaine. En France, une substance psychoactive est définie dans le Dictionnaire des drogues et des dépendances comme « *toute substance chimique qui agit sur le système nerveux central en y modifiant des processus biochimiques et physiologiques sans préjuger de sa capacité à induire des phénomènes de dépendances ni de toxicité* » ^[2]. Cette définition générale est intéressante dans la mesure où elle ne présume pas du caractère addictogène et/ou toxique de ces substances. De plus, elle ne fait pas de distinction selon le statut légal des substances. On peut néanmoins lui reprocher une définition trop vague de l'action de ces substances sur le système nerveux central (SNC), en se focalisant uniquement sur l'action biologique et en omettant l'effet psychologique et subjectif de ces substances. La définition anglo-saxonne communément admise par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prend en compte ces aspects et complète la définition précédente en définissant un psychotrope comme « *une substance chimique agissant principalement sur le SNC induisant une modification de l'activité cérébrale qui a pour conséquence une modification de la perception, de l'humeur, de l'état de conscience, de la cognition et du comportement* » ^[15].

D'un point de vue sémantique, nous considèrerons dans la suite de cet exposé les termes de substance psychoactive, drogue et psychotrope comme synonymes que nous utiliserons de façon indifférenciée.

2. Classification des substances psychoactives

2.1. Classification juridique

Du point de vue du droit, les substances psychoactives sont classées selon leur statut licite ou illicite. Ces dernières sont soumises à des dispositions légales interdisant leur consommation peu importe le but recherché. Les substances licites peuvent quant à elles jouir du statut de médicament, soumis à prescription médicale ou non, ou bien être autorisées pour un usage récréatif (*e.g.* alcool, tabac, caféine).

Au niveau mondial, le cadre légal actuel est dicté par trois conventions de l'ONU ratifiées par la grande majorité des Etats :

- La Convention unique de 1961 sur les stupéfiants, amendée par le protocole de 1972

Cette convention unifie les conventions internationales existantes avant 1961 et organise le contrôle international des stupéfiants, bien qu'elle ne donne aucune définition du mot stupéfiant dans son texte. L'article 4 de cette convention limite la production, la fabrication, l'exportation, la distribution, l'emploi et la détention de ces substances à des fins médicales et scientifiques. Un classement des stupéfiant en 4 tableaux est établi selon des critères d'utilité médicale et de dangerosité : (i) le tableau I concerne les substances présentant un important risque d'abus (*e.g.* opioïdes naturels et synthétiques, dérivés de la coca, cannabis) ; (ii) le tableau II inclut les substances exigeant un contrôle moins strict en raison du risque d'abus plus faible (*e.g.* codéine, dextropropoxyphène) ; (iii) le tableau III est composé des préparations des substances classées dans les tableaux I et II et ne présentant pas de risque d'abus car présentes en concentration

faibles ; (iv) le tableau IV comprend certaines substances du tableau I présentées comme ayant un potentiel d'abus fort et sans utilité thérapeutique.

Cette convention a été controversée pour deux principales raisons. Premièrement, elle généralise la prohibition de l'usage de substances psychoactives hors du cadre médical et rend illicites de nombreuses pratiques traditionnelles et culturelles dans l'hémisphère sud (e.g. mastication de feuilles de coca, usage d'opium ou de cannabis). Deuxièmement, cette convention s'intéresse presque exclusivement aux produits dérivés de l'opium, de la coca et du cannabis. Les médicaments psychotropes comme les barbituriques ou les amphétamines sont exclus de cette réglementation.

- La Convention de 1971 sur les substances psychotropes

Cette convention vise à pallier les manquements de la convention de 1961 en matière de contrôle des substances psychoactives, appelées ici psychotropes. Le texte échoue encore une fois à définir le terme psychotrope. L'article 2 définit toutefois des critères pour l'inscription de nouvelles substances à l'un des tableaux : « *Que ladite substance peut provoquer i) 1) Un état de dépendance, et 2) Une stimulation ou une dépression du système nerveux central donnant lieu à des hallucinations ou à des troubles de la fonction motrice ou du jugement ou du comportement ou de la perception ou de l'humeur, ou ii) Des abus et des effets nocifs comparables à ceux d'une substance du Tableau I, II, III ou IV, et b) Qu'il existe des raisons suffisantes de croire que la substance donne ou risque de donner lieu à des abus tels qu'elle constitue un problème de santé publique et un problème social justifiant qu'elle soit placée sous contrôle international* ». Les trois conditions à remplir pour un psychotrope sont donc : une action sur le SNC, l'induction d'une dépendance et production d'un risque sanitaire ou social. L'usage à des fins médicales ou scientifiques est maintenu. Les 4 tableaux qui classent les psychotropes sont donc les suivants : (i) tableau I : substances dont le potentiel d'abus présente

un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible (e.g. hallucinogènes, cathinones, THC) ; (ii) tableau II : substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique considérée comme faible à moyenne (e.g. amphétamines et autres psychostimulants), (iii) tableau III : substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais possédant une valeur thérapeutique moyenne à grande (e.g. barbituriques, buprénorphine) ; (iv) tableau IV : substances avec un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais présentant une valeur thérapeutique faible à grande (e.g. benzodiazépines, barbituriques d'action longue).

- La Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants

Ce texte vise à combattre la production et le trafic illicites des stupéfiants et des psychotropes. Pour cela, un contrôle de la production et de la vente des précurseurs chimiques utilisés pour la production illicite est instauré et deux listes de substances sont créées.

Le droit Français régleme certaines substances sous le terme de substances vénéneuses^[16]. Sont comprises comme substances vénéneuses : les substances stupéfiantes, les substances psychotropes et les substances inscrites sur les listes I et II. La transposition des conventions de l'ONU dans le droit français met en place des dispositions pénales stipulant que « *l'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende.* »^[17] Le classement des substances comme stupéfiants a été fixé en annexes de l'arrêté du 22 Février 1990^[18] (Tableau 1). Les annexes I et II correspondent aux tableaux I et IV de la Convention unique de 1961. L'annexe III comprend les substances des tableaux III et IV et certaines substances des tableaux I et II de la Convention Internationale sur les psychotropes de 1971. L'annexe IV est constituée de substances psychoactives non classées au plan international et de certains précurseurs.

Pour les substances psychotropes, des dispositions pénales sont également en vigueur et stipulent que « *sont interdits, à moins d'autorisation expresse, la production, la mise sur le marché et l'emploi des substances ou préparations classées comme psychotropes par arrêté du ministre chargé de la santé* »^[19]. Le classement des substances comme psychotropes a été fixé en trois parties par l'arrêté du 22 Février 1990^[20] (Tableau 1). La première partie correspond aux tableaux III et IV de Convention Internationale sur les psychotropes de 1971. La deuxième partie est composée des préparations de substances classées comme stupéfiants en France. La troisième partie est un classement à titre français regroupant des substances non classées au niveau international.

Tableau 1 : Classification juridique Française des stupéfiants et psychotropes et correspondances avec les conventions internationales de l'ONU

Classification Française	
Stupéfiants	Psychotropes
Annexe I et II Tableaux I et IV ONU 1961 <i>Principales substances : opioïdes, cannabis, cocaïne</i>	Première partie Tableaux III et IV ONU 1971 <i>Principales substances : barbituriques, benzodiazépines</i>
Annexe III Tableaux I, II, III et IV ONU 1971 <i>Principales substances : amphétamines, drogues de synthèse (DMT, LSD, cathinones)</i>	Deuxième partie Préparations classées comme stupéfiants en France
Annexe IV Substances non classées au niveau international <i>Principales substances : cannabinoïdes de synthèse, fentanylloïdes, champignons et plantes hallucinogènes</i>	Troisième partie Substances non classées au niveau international <i>Principales substances : benzodiazépines et apparentés</i>

2.2. Classification selon la dangerosité

Nous venons de voir que la classification juridique des substances psychoactives est en théorie basée, au moins en partie, sur des critères de dangerosité. En parallèle de la ratification de la convention de l'ONU sur les substances psychotropes, l'OMS propose en 1971 une classification des substances psychoactives selon trois critères : la dépendance psychique, la dépendance physique et la tolérance. Les substances sont donc notées selon ces critères à l'aide d'une échelle allant de « nulle » à « marquée », en passant par « faible », « modérée » et « moyenne »^[21]. Cette classification a ensuite été perfectionnée dans le rapport Pelletier en 1978^[22]. Les critères de jugement sont les mêmes mais l'échelle utilisée est chiffrée de 1 à 4 permettant les comparaisons entre les produits (Tableau 2). L'autre force de cette classification est qu'elle ne tient pas compte du statut légal des substances et intègre donc les substances licites et illicites. Ainsi, il apparaît que les substances ayant les indices de dépendance et de tolérance les plus haut sont les opioïdes, l'alcool et les barbituriques. Ces indices sont plus élevés que ceux de substances plus durement réglementées et considérées comme les plus dangereuses, comme la cocaïne et le cannabis inscrits au tableau I de la convention de 1961. Pour Francis Caballero, qui fournit une analyse du droit de la drogue, « *il est donc clair que les critères de dépendance et de tolérance combinés ne sont pas les véritables critères des classements internationaux* »^[23].

Tableau 2 : Classification des drogues, extrait du rapport Pelletier, 1978 [22].

Stupéfiant	Dépendance		Tolérance
	Psychique	Physique	
Opiïdes			
Opium	++++	++++	++++
Morphine	++++	++++	++++
Coca	+++	0	++
Cocaïne	++++	0	++++
Hallucinogènes			
Acide lysergique (LSD)	+	0	0
Cannabis	++	0	0
Stimulants			
Amphétamines	++++	+	++++
Hypnotiques			
Barbituriques	+++	++++	+++
Autres substances			
Alcool	+++	+++	+++
Tabac	++	0	++

Le rapport Roques sur la dangerosité des drogues, publié en 1998, classe les substances selon 4 critères : la dépendance physique, la dépendance psychique, la neurotoxicité, la toxicité générale et la dangerosité sociale qui tient compte des comportements induisant des risques pour le consommateur et pour autrui [24]. Le rapport conclut qu'« aucune de ces substances n'est complètement dépourvue de danger. Toutes sont hédoniques, le tabac à un degré nettement moins important, toutes activent le système dopaminergique, toutes sont susceptibles d'entraîner des effets plus ou moins accentués de dépendance psychique. On peut néanmoins distinguer trois groupes, si on cherche à comparer leur dangerosité ». Le premier groupe comprend l'héroïne et les autres opioïdes hors cadre médical, la cocaïne et l'alcool, le second les psychostimulants, les hallucinogènes, les benzodiazépines et le tabac et enfin le cannabis, qui présente le profil de dangerosité le plus faible, forme le troisième groupe.

Le concept de distinction entre dépendance psychique et physique a depuis été critiqué et est aujourd'hui abandonné rendant obsolètes ces classifications ^[21,25]. D'importantes recherches ont été entreprises afin de proposer une classification des risques basée sur les données scientifiques en vue de guider les politiques publiques en matière de réglementation des substances psychoactives. Dans un article paru en 2010 et dans le contexte britannique, un comité scientifique indépendant mené par Nutt et al., propose une classification basée 16 critères de dangerosité, 9 envers l'utilisateur et 8 envers des tiers ^[26]. Les critères de dangerosité pour l'utilisateur ou pour autrui sont subdivisés en critères physiques, psychologiques et sociaux. Les substances ont ensuite été notées pour donner une moyenne sur 100. Les trois substances les plus dangereuses selon ce classement étaient l'alcool, l'héroïne et le crack (Figure 1). Cette méthodologie a été reprise et appliquée au contexte Australien ^[27]. Les trois substances les plus dangereuses étaient alors l'alcool, la méthamphétamine et l'héroïne. Cette démarche, bien qu'intéressante, n'est pas exempte de reproches à savoir l'absence de prise en compte de la voie d'administration, de la dose et du statut légal de la substance. En effet, la criminalisation de l'usage de certaines substances expose les usagers à des risques pénaux, ce qui n'est pas le cas des substances dont l'usage est autorisé.

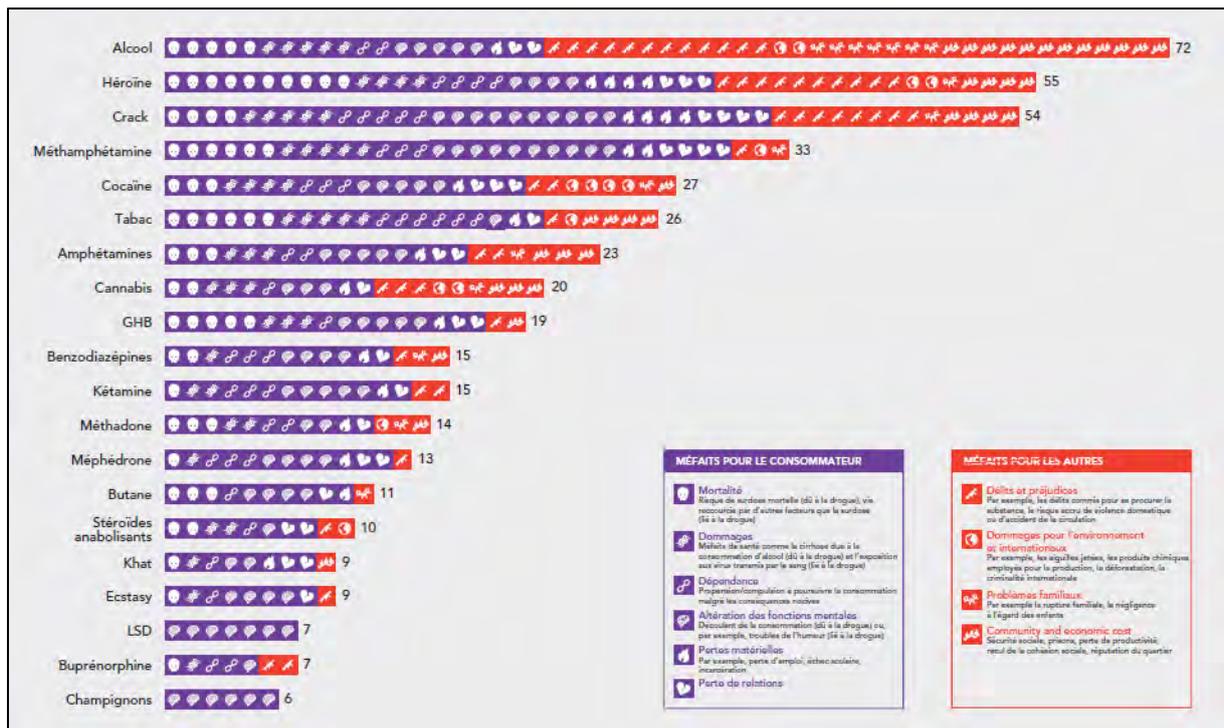


Figure 1 : Notes pondérées de la dangerosité des drogues, graphique adapté par la commission globale de politique en matière de drogues d'après Nutt & al., 2010 [26].

2.3. Classification selon les effets subjectifs

A partir du XX^{ème} siècle, pharmacologues et psychiatres ont tenté de classer les substances psychoactives en fonction de leurs effets subjectifs, à une époque où la biologie du SNC étaient encore largement inconnue. En 1927, Louis Lewin délivre dans son ouvrage *Phantastica* une classification basée sur 5 groupes de substances : les « *euphorica* », calmants de l'activité mentale, les « *phantastica* », agents hallucinogènes, les « *inébriantica* », substances enivrantes induisant en premier lieu une excitation cérébrale suivie par un état de dépression, les « *hypnotica* », agents induisant le sommeil, et les « *excitentia* », stimulants psychiques sans altération de la conscience [28]. Cependant, bien que cette classification soit la première à prendre en compte les effets des substances, elle ne prend pas en compte la variation de l'effet selon la dose et classe ainsi la cocaïne, anesthésiante à faible dose parmi les substances calmantes, alors qu'elle a des effets stimulants à plus forte dose.

Les psychiatres Jean Delay et Pierre Deniker proposent en 1957 une classification qui sera présentée et ratifiée lors du Congrès mondial de la psychiatrie en 1961. Cette classification se base sur trois facteurs : le type d'action (*i.e.* stimulation, inhibition, perturbation), la fonction psychique concernée (*i.e.* humeur, tonus mental) et l'appartenance chimique de la molécule [29]. Cette classification est la plus connue et reste encore largement utilisée aujourd'hui. Elle distingue trois grands groupes de substances : les *psycholeptiques*, inhibiteurs des fonctions psychiques, les *psychoanaleptiques*, stimulants des fonctions psychiques et les *psychodysleptiques*, perturbateurs des fonctions psychiques. Les deux premières classes sont subdivisées selon la fonction psychique modifiée, à savoir le tonus mental ou l'humeur. Les psycholeptiques sont donc subdivisés en hypnotiques, caractérisés par leur action prédominante sur le sommeil, les tranquillisants, caractérisés par leur effet sur l'anxiété et les neuroleptiques, caractérisés par leur action sur les processus psychotiques. Les psychoanaleptiques sont quant à eux divisés en stimulants du tonus mental et en stimulants de l'humeur.

Enfin, la classification de Pélicier et Thullier, énoncée en 1991, est analogue à la précédente et discrimine trois classes de substances psychoactives en fonction de leur action sur le SNC : les dépresseurs qui ralentissent le fonctionnement du SNC, les stimulants qui augmentent l'activité du SNC et les hallucinogènes ou perturbateurs qui perturbent l'activité du SNC.

L'intérêt de la communauté scientifique pour l'étude des effets subjectifs des substances psychoactives s'est amenuisé en parallèle de la croissance des connaissances neurobiologiques. Il semble cependant primordial de s'y intéresser lorsque l'on questionne l'usage de substances psychoactives, car ils sont une source importante de motivation à consommer. La communauté des usagers s'est emparée de ce champ de connaissances afin d'échanger sur les effets des substances et améliorer leur connaissance des produits et réduire les risques liés à la consommation. L'une des initiatives les plus abouties est le *subjective effect index* [30]. Cet index est voué à servir de catalogue des effets subjectifs produits par l'usage de substances

psychoactives, avec une emphase sur les psychédéliques. Cet index liste plus de 200 effets organisés en trois grandes catégories d'effets sensoriels, cognitifs et physiques (Figure 2). Chaque effet est accompagné : (i) d'une description phénoménologique se basant à la fois sur les résultats des études scientifiques et sur les expériences individuelles d'utilisateurs, (ii) d'une liste de substances connues pour engendrer cet effet et (iii) ; des expériences rapportées par les utilisateurs. L'originalité de cet index est la classification des substances par type d'effet subjectif engendré.

The screenshot shows the 'Subjective Effect Index' website. At the top, there's a title and a brief description: 'The Subjective Effect Index is a set of articles designed to serve as a comprehensive catalogue and reference for the range of subjective effects that may occur under the influence of psychoactive substances and other psychonautic techniques.' Below this is a 'READ MORE' button. A navigation bar has four tabs: 'All', 'Sensory', 'Cognitive', and 'Physical', with 'Sensory' currently selected. A definition of 'Sensory effects' is provided: 'Sensory effects are subjective effects which directly alter a person's senses. These can include any combination of sight, sound, touch, taste, and smell.' The main content is a grid of effect categories, each with a list of specific effects:

- VISUAL EFFECTS** (eye icon):
 - ENHANCEMENTS: Acuity enhancement, Colour enhancement, Magnification, Pattern recognition enhancement, Visual processing acceleration
 - SUPPRESSIONS: Acuity suppression, Colour suppression, Double vision, Frame rate suppression, Pattern recognition suppression, Peripheral information misinterpretation
 - DISTORTIONS: After images, Brightness alteration, Colour replacement
- AUDITORY EFFECTS** (speaker icon):
 - Auditory distortion
 - Auditory enhancement
 - Auditory hallucination: Internal auditory hallucination, External auditory hallucination
 - Auditory misinterpretation
 - Auditory suppression
- TACTILE EFFECTS** (hand icon):
 - Spontaneous bodily sensations
 - Tactile enhancement
 - Tactile hallucination
 - Tactile suppression
- DISCONNECTIVE EFFECTS** (gears icon):
 - Cognitive disconnection
 - Physical disconnection
 - Visual disconnection: Holes, spaces, and voids
- SMELL & TASTE EFFECTS** (nose and tongue icon):
 - GUSTATORY EFFECTS: Gustatory enhancement, Gustatory hallucination, Gustatory suppression
 - OLFACTORY EFFECTS: Olfactory enhancement, Olfactory hallucination
- MULTISENSORY EFFECTS** (gears icon):
 - Anticipatory response
 - Component controllability
 - Dosage independent intensity
 - Machinescapes
 - Memory replays
 - Scenarios and plots
 - Sensory overload
 - Spontaneous physical movements
 - Synaesthesia

Figure 2 : L'index communautaire des effets subjectifs des substances psychoactives, capture d'écran du site web (<https://effectindex.com/effects>).

2.4. Classification biomédicale

De nombreuses substances psychoactives ayant acquis le statut de médicament, des classifications nosographiques ont été instaurées en faisant correspondre les classes médicamenteuses et leur indication principale. La classification Anatomique-Thérapeutique-Chimique (ATC) a ainsi été créée par l'OMS en 1976 à des fins d'harmonisation ^[31]. Cette nomenclature classe la plupart des substances psychoactives dans la classe anatomique du système nerveux (N). Ensuite, les différents médicaments psychoactifs sont classés selon leur indication thérapeutique principale. Cette classification par indication peut être source de confusion car elle classe des médicaments appartenant à la même famille chimique dans deux classes thérapeutiques différentes. Ainsi, la plupart des opioïdes sont classés dans la catégorie des analgésiques (N02) sauf pour les opioïdes utilisés comme traitements de substitution aux opioïdes qui sont classés dans la catégorie des autres médicaments du système nerveux (N07). Aussi, les médicaments antitussifs contenant des opioïdes sont classés dans la catégorie R05DA. De façon similaire, certains médicaments sont utilisés dans une indication différente de leur indication initiale du fait des effets multiples des certaines substances psychoactives. Ainsi certains antidépresseurs sont utilisés comme anxiolytiques, certains antipsychotiques comme antidépresseurs amenant une confusion à la fois pour les professionnels de santé ainsi que pour les patients.

Pour surmonter ces limites, en 2014, un groupe de travail international s'est donné l'objectif d'améliorer la nomenclature actuelle en neuro-psycho-pharmacologie ^[32]. Ceux-ci ont créé une nomenclature basée sur les connaissances en neurosciences et l'ont nommé NbN pour *Neuroscience-based Nomenclature*. En partant du constat que toutes les substances psychoactives agissent en modifiant les transmissions synaptiques du SNC, elle prend en compte deux critères pour caractériser les substances : le domaine d'action pharmacologique (*e.g.* acétylcholine, dopamine, sérotonine) et le mécanisme d'action (*e.g.* agoniste du récepteur,

inhibiteur de la recapture, modulateur allostérique). Si la substance agit sur différents domaines et possède différents modes d'action, ceux-ci sont listé par ordre hiérarchique. C'est un modèle dynamique mis à jour au vu des nouvelles connaissances acquises sur la pharmacologie des substances comme le montre les changements des critères entre la première et la seconde version. Cependant, ce système pose des limites à la classification des substances psychoactives en général. Premièrement, cet outil, principalement pensé pour faciliter la pratique des cliniciens, ne prend en compte que les substances ayant le statut de médicaments. Ensuite, bien que les deux critères de classement principaux puissent être appliqués sur virtuellement toutes les substances psychoactives, y compris illicites, les modes d'action moléculaire de celles-ci peuvent être inconnues faute d'études précliniques et cliniques. Troisièmement, les substances ayant plusieurs domaines et modes d'action ou des métabolites actifs sans ordre hiérarchique sont difficiles à classer. Enfin, cette classification ne prend pas en compte les effets subjectifs des substances comme c'était le cas dans les classifications plus anciennes.

2.5. Résumé sur les classifications des substances psychoactives

Il existe une multitude de classifications des substances psychoactives et chacune d'elle répond à un besoin précis. Les classifications selon la dangerosité ont pour but d'informer les politiques publiques et ainsi construire les réglementations et guider les actions de prévention. Les classifications selon les effets subjectifs sont particulièrement utilisées par les usagers de substances cherchant à mieux connaître les effets des substances. Enfin, les classifications biomédicales sont pensées pour une utilisation thérapeutique et à des fins de recherche. Prises séparément, aucune d'elles ne rend compte totalement des caractéristiques des substances psychoactives. C'est pourquoi il est nécessaire combiner ses différentes classifications afin d'avoir une vision globale.

3. Modes d'usage des substances psychoactives

3.1. Usage simple

L'usage simple est défini comme une consommation n'entraînant pas de dommages physiques, psychiques et sociaux (sauf pour les substances illicites pour lesquelles il existe un risque pénal) pour l'utilisateur et pour autrui ^[33]. Cette notion est variable selon les produits et seul l'alcool bénéficie de seuils d'usage bien définis ^[34].

3.2. Abus, usage nocif

Le code de la santé publique définit l'abus de substance psychoactive comme une « *utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique* » ^[35]. Le critère principal de l'abus est donc ici l'existence de conséquences sanitaires néfastes pour l'utilisateur. Il est à noter que la fréquence de consommation n'est pas un critère et les usages ponctuels peuvent être considérés comme des abus au même titre que les consommations chroniques. On peut regretter que les dommages sociaux ne sont pas pris en compte dans cette définition, tout comme l'existence de conséquences néfastes pour autrui.

De façon similaire, l'OMS a défini l'usage nocif de substances psychoactives dans la 10^{ème} révision de la Classification Internationale de Maladies (CIM-10) comme un « *mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple hépatite consécutive à des injections) ou psychiques (par exemple épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool). Ce mode de consommation s'accompagne souvent, mais pas systématiquement, de conséquences sociales négatives. Celles-ci ne suffisent toutefois pas à émettre un diagnostic d'utilisation nocive pour la santé.* » ^[36]. La CIM-10 stipule également que ce diagnostic ne s'applique qu'en cas d'absence de dépendance et de trouble psychotique. De plus, les épisodes aigus sont exclus de

cette définition. La 11^{ème} révision de la CIM, adoptée en 2019 et qui sera effective en 2020, modifie la définition d'usage nocif. En effet, elle intègre la notion de fréquence de consommation épisodique ou chronique. Elle intègre également la notion de dommage physique ou psychique causé à autrui ^[37].

3.3. Pharmacodépendance, dépendance, toxicomanie, addiction

La pharmacodépendance est également définie dans le code de la santé publique comme un « *ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique* » ^[35].

Cette définition reprend en partie la définition de l'OMS qui définit le syndrome de dépendance comme un « *ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit).* » ^[36].

Les critères diagnostiques de la CIM-10 comprennent la survenue concomitante d'au moins trois des manifestations suivantes :

- *désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;*
- *difficultés à contrôler l'utilisation de la substance ;*
- *syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive ;*
- *mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive ;*
- *abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;*
- *poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives*

Le terme toxicomanie a longtemps été utilisé pour désigner la pharmacodépendance. Sur le plan étymologique, ce terme est dérivé des mots grecs « *toxicon* », qui désignait le poison dont étaient induites les flèches, et « *mania* », qui peut être traduit par folie ^[38]. Le terme de toxicomanie a été critiqué pour différentes raisons. Premièrement, il renvoie au fait que les substances consommées sont des toxiques, donc des poisons dénués d'effets bénéfiques. Or, comme nous l'avons décrit précédemment, les substances psychoactives peuvent produire des effets positifs, notamment thérapeutiques. Deuxièmement, le suffixe manie suggère l'origine psychiatrique de la dépendance sans prendre en compte les aspects sociaux pouvant être à l'origine de celle-ci. Enfin, ce terme et son dérivé argotique « *toxico* ' » ont une connotation péjorative et stigmatisante ^[39]. Pour toutes ces raisons, le mot toxicomanie a peu à peu été abandonné au profit des termes de dépendance ou d'addiction. Ces derniers ayant l'avantage de déplacer l'intérêt du produit vers le comportement et peuvent ainsi être appliqués aux addictions avec ou sans substances ^[40].

3.4. Troubles de l'usage

Parallèlement à la CIM, le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), édité par l'Association Américaine de Psychiatrie, fait office de référence internationale pour le diagnostic des troubles mentaux. Jusqu'à sa 4^{ème} édition (DSM-IV), le DSM faisait, comme dans la CIM, la distinction entre usage abusif et dépendance ^[41]. La dernière édition en date, le DSM-5 fusionne ces deux entités en un diagnostic unique de trouble de l'usage d'une substance ^[42]. En effet, des études observationnelles ont montré que le diagnostic d'abus avait une faible validité et fiabilité dû à la hiérarchisation des troubles où l'abus ne pouvait être diagnostiqué qu'en l'absence de dépendance ^[43]. Un groupe de travail a donc recommandé de fusionner l'abus et la dépendance en un continuum ^[44].

Le DSM-5 propose donc le diagnostic de trouble de l'usage de substance (*substance use disorder*) comme un usage problématique d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes au cours des 12 derniers mois :

- *le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;*
- *il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit*
- *beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets ;*
- *craving ou une envie intense de consommer le produit ;*
- *utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;*
- *utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit ;*

- *des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit ;*
- *utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;*
- *l'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance*
- *tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : a) besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ; b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit ;*
- *sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : a) syndrome de sevrage du produit caractérisé ; b) le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.*

Une échelle de sévérité est aussi proposée : en présence de 2 à 3 critères, le trouble est qualifié de léger, de 4 à 5 critères modéré et en présence de 6 critères ou plus le trouble est qualifié de sévère.

3.5. Spécificités des médicaments psychoactifs : notions de mésusage et de détournement médicamenteux

Pour les substances psychoactives ayant le statut de médicament, il est utile de définir les notions de mésusage et de d'usage détourné. Ainsi, le mésusage est défini dans le code de la santé publique comme « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* »^[4]. L'usage détourné est quant à lui défini comme « *la consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives.* ».

La différence entre ces usages semble donc être la finalité, médicale pour le mésusage, récréative ou frauduleuse pour l'usage détourné.

Le mésusage peut être lié au prescripteur ou au patient. Ainsi, la prescription non conforme, qui découle de la liberté de prescription des médecins, est une pratique loin d'être marginale avec une prévalence des prescriptions non conforme en France estimée de l'ordre de 20% [45,46]. En France, on entend par prescription non conforme, le non-respect des conditions prévues par l'AMM, l'autorisation ou la recommandation temporaire d'utilisation (ATU, RTU) ou l'autorisation d'importation parallèle (AIP). Un récent rapport conjoint des Académies de Médecine et de Pharmacie énonce que les prescriptions non conformes sont par principe inacceptables. Cependant ce rapport estime également leur caractère indispensable dans certaines situations cliniques pour que le médecin puisse prescrire le meilleur traitement en fonction des données acquises de la science [5]. Le patient peut également être à l'origine de mésusage par non-respect des conditions d'utilisation des médicaments. La finalité de l'usage reste ici médicale mais les conditions des autorisations ou recommandations ne sont pas respectées comme par exemple la posologie, la voie d'administration ou la durée d'utilisation. Ce mésusage peut parfois refléter l'inadéquation entre les besoins des patients et les moyens disponibles. On peut ainsi citer l'exemple de la buprénorphine, traitement de substitution aux opioïdes (TSO) principalement disponible sous forme de comprimés sublinguaux et dont on observe un mésusage par voie intraveineuse. Ce mésusage permet à certains patients de résoudre le problème d'une dose inadéquate en améliorant la biodisponibilité du médicament ou bien de trouver une substitution à leur pratique d'injection passée en l'absence de TSO disponible par voie intraveineuse [47,48]. Néanmoins, le mésusage peut aussi engendrer des risques et peut dans certains cas favoriser l'abus et la dépendance.

4. Méthodes d'identification de tendances émergentes d'usage de substances psychoactives

Les tendances émergentes d'usage de substances psychoactives peuvent être définies de façon générale comme l'introduction d'une nouvelle substance ou d'une combinaison de substances, un nouveau mode d'usage d'une substance existante ou une augmentation significative ou diffusion à un nouveau groupe d'utilisateur ^[49].

L'identification de ces tendances émergentes est un enjeu à la fois de santé publique et socio-anthropologique. Premièrement, l'objectif sanitaire est d'identifier et d'investiguer des signaux présentant un danger pour la santé des personnes. Par conséquent, l'identification et la caractérisation de la menace permet d'engendrer une réponse destinée à en limiter l'impact. Deuxièmement, l'exploration socio-anthropologique des nouvelles tendances vise quant à elle à décrire et expliquer les pratiques de consommation et leur ancrage dans la société. Ainsi, la consommation de substances psychoactives peut être vue comme une activité sociale. Les études s'attachent donc à explorer la place des substances dans la société et dans la vie sociale des individus et comment les expériences de consommation diffèrent selon les contextes ^[50].

Ce champ d'étude s'appuie sur différentes sources d'information et méthodologies souvent complémentaires que nous détaillerons ci-après en nous appuyant sur des exemples Français ou internationaux. Nous présenterons dans un premier temps, les dispositifs qui relèvent du réseau Français d'Addictovigilance et dans un second temps les autres sources de données disponibles.

4.1. Observation et surveillance épidémiologique

4.1.1. Notifications spontanées, outils d'Addictovigilance et stratégie multi sources du système d'Addictovigilance Français.

Les notifications de cas d'effets indésirables sont à la base des systèmes de vigilance sanitaire. La France se distingue des autres pays Européens par son système d'Addictovigilance basé sur la notification des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné des médicaments psychoactifs mais aussi de toute autre substance psychoactive à l'exception du tabac et de l'alcool ^[51]. Généralement, les cas sont notifiés par les professionnels de santé mais les laboratoires pharmaceutiques et les patients ont également la possibilité de reporter des cas. Les notifications sont ensuite validées par des experts et alimentent des bases de données nationales et internationales. En France, ce sont les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), coordonnés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui sont en charge de recueillir et d'évaluer ces notifications et de regrouper au sein de la base de données NotS.

L'évaluation des notifications spontanées a permis d'identifier de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives. En 2010, le CEIP-A de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse a reçu plusieurs notifications de mésusage et d'abus de méthylphénidate ^[52]. C'est le caractère nouveau de ces notifications qui a motivé l'investigation du signal. Des études *ad hoc* régionales et nationales ainsi qu'une analyse au sein de la base de pharmacovigilance de l'OMS ont donc été menées et ont permis de décrire le phénomène et de diffuser l'information. La base de donnée NotS a également été explorée afin d'investiguer le phénomène émergent de la pratique du SLAM (*i.e.* injection de substances psychostimulantes en contexte sexuel) ^[53]. L'analyse de 51 cas notifiés aux CEIP entre 2008 et 2013 a permis de décrire les caractéristiques des personnes pratiquant le SLAM, les modalités de consommation et les conséquences associées.

Des enquêtes pharmacoépidémiologiques ont été mises en place pour compléter les données de notifications. Ces enquêtes peuvent être menées en population générale ou bien cibler des populations spécifiques. Elles sont pour la plupart transversales et répétées de façon périodique.

L'enquête annuelle Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) recueille des informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets accueillis dans des structures de soins^[54]. En 2018, 259 structures médicales ou médico-sociales spécialisées dans la prise en charge des addictions ont participé contribuant à des informations sur plus de 5000 participants ^[55]. Les résultats montrent de nouvelles tendances comme l'augmentation de la consommation des nouveaux produits de synthèse ou le premier signalement de consommation de carfentanil, opioïde synthétique 10000 fois plus puissant que la morphine.

Deuxièmement, des réseaux sentinelles de professionnels de santé concourent à l'identification de nouvelles tendances. En France, le dispositif Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP) permet à des pharmaciens d'officine volontaires de notifier les cas d'ordonnances falsifiées concernant les médicaments psychoactifs. Ce dispositif a récemment permis d'identifier un détournement d'usage de collyres contenant du tropicamide grâce à la notification de plusieurs ordonnances falsifiées ^[56].

De plus, des programmes spécifiques aux substances psychoactives ont également été mis en place. On peut citer le dispositif Français DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) qui recueille de façon continue les cas de décès en lien avec une substance psychoactive. Les notifications sont effectuées par les toxicologues. Ce dispositif n'est pas exhaustif car il ne concerne que les décès pour lesquels une analyse médico-légale a été demandée par la police ou la justice ^[57].

Nous observons donc qu'un système continu de vigilance des cas d'abus, de dépendance, mésusage ou de détournement d'usage basé sur les notifications spontanées est d'utilité cruciale pour l'identification de tendances émergentes. Cependant, ce système a pour limite principale une sous-notification importante des cas pouvant rendre invisibles des événements rares ^[58]. De plus, les cas étant principalement notifiés par des professionnels de santé, la question d'une sous-notification de cas moins graves et/ou touchant des populations qui ne sont pas en contact avec le système de santé se pose. Pour pallier ces limites, d'autres sources de données sont mobilisées.

Face à la multiplicité des sources de données et des méthodologies employées dans l'identification de tendances émergentes, la question de l'intérêt de leur triangulation s'est posée. L'approche multi sources est au cœur de l'identification de signal en addictovigilance ^[59]. Deux articles récents Américain et Français recommandent l'usage de sources de données diverses pour détecter, comprendre et prévenir les problématiques liées à l'usage de substances psychoactives (Figure 3) ^[60,61]. De nombreux exemples d'utilisation conjointe de différentes sources de données ont été ainsi publiés dans la littérature. La création d'un cadre théorique basé sur ces expériences, à la manière des modèles de méthodes mixtes de Cresswell et Plano Clark, pourrait être bénéfique à la formalisation et à la diffusion de ces méthodes ^[62].

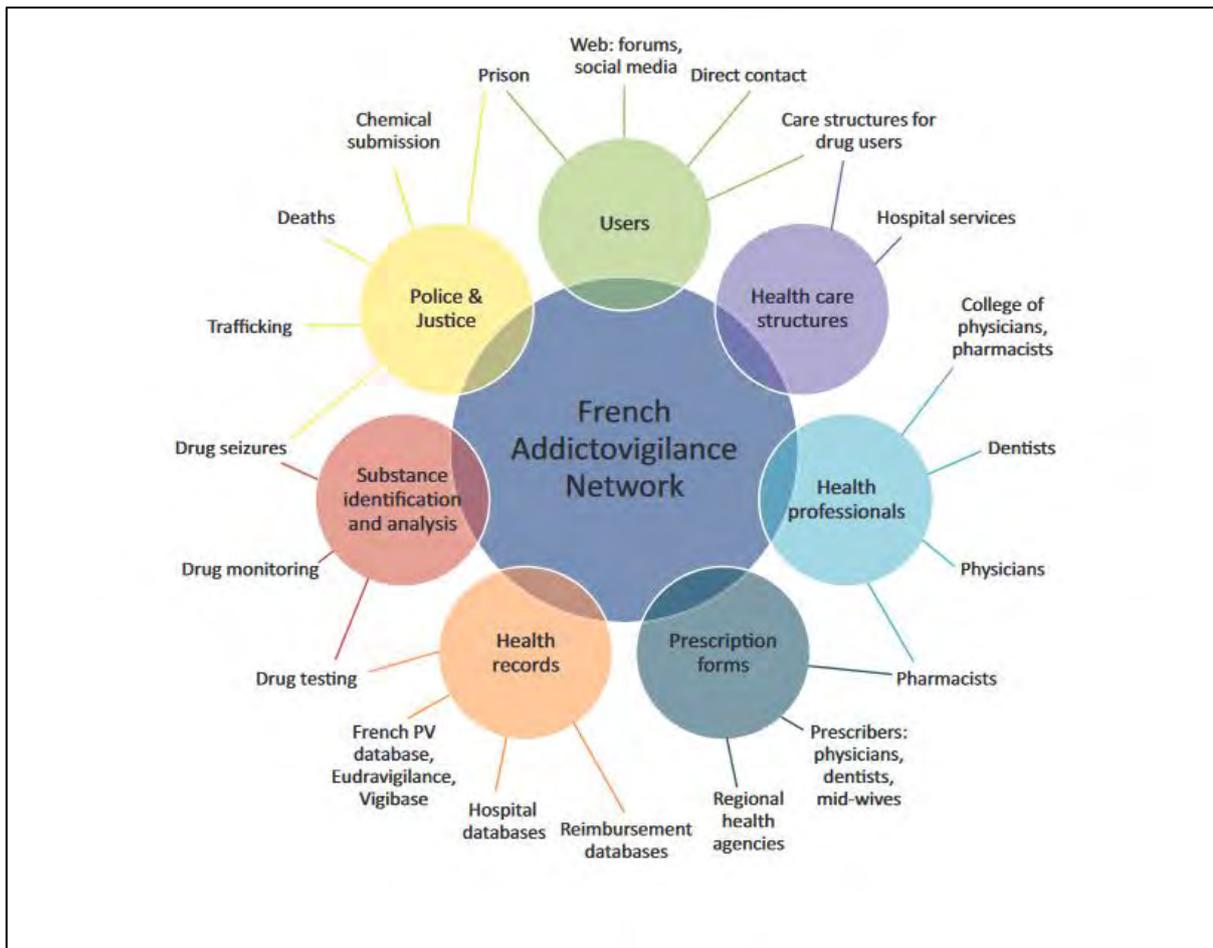


Figure 3: Stratégie multi sources du réseau d'Addictovigilance Français : partenaires et sources de données, d'après Jouanjus & al., 2019 ^[61].

4.1.2. Autres sources de données nationales et internationales

D'autres sources de données diverses sont utilisées afin d'identifier des tendances récentes.

Au niveau Européen, l'Agence Européenne du Médicament (European Medicine Agency [EMA]) et l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]) sont en charge de la surveillance des substances psychoactives. Ainsi, l'EMA est chargée de colliger les données de pharmacovigilance des États-membres au sein de la base EudraVigilance. L'EMCDDA a de

son côté mis en place un système d'alerte précoce sur les nouvelles substances (early warning system [EWS]). Ces deux institutions collaborent étroitement via des échanges d'information sur les cas d'abus ou de détournement de médicaments psychoactifs. Enfin, l'OMS regroupe également les données nationales de pharmacovigilance dans une base de données commune Vigibase™ [7]. On peut citer une étude menée sur la base de donnée suédoise (SWEDIS) ayant permis d'identifier pour la première fois un signal d'abus de prégabaline [63]. Signal qui a en même temps été confirmé par une analyse de la base Vigibase™ [64].

Les centres antipoison (CAP) sont les interlocuteurs privilégiés lors d'une intoxication et participent en France au dispositif national de toxicovigilance. Ils ne sont pas spécifiques des substances psychoactives mais l'analyse des demandes faites aux CAP peut permettre d'identifier des tendances émergentes présentant un risque pour la santé et participe au système d'addictovigilance [65]. Aux Etats-Unis, les centres antipoison relayent également des alertes concernant des problèmes sanitaires liés à l'usage de substances psychoactives. Ainsi en 2018, une alerte concernant le risque de coagulopathies grave chez des personnes consommant des cannabinoïdes de synthèse a été publiée à la suite de cas notifiés [66].

Des enquêtes en population générale existent pour décrire les pratiques de consommation de substances psychoactives. En France, le baromètre santé est une étude menée auprès de 10000 adultes âgés de 18 à 75 ans tirés au sort dans la population générale [67]. Le questionnaire de l'enquête contient des questions concernant l'usage de tabac, d'alcool et des substances illicites. Des études similaires existent à l'étranger comme par exemple la *National Survey on Drug Use and Health* Américaine ou la *National Drug Strategy Household Survey* Australienne [68,69]. Ces enquêtes en population générale permettent de mesurer l'évolution des consommations de substances et de détecter des variations de la proportion d'usagers dans un échantillon représentatif de la population générale. Cependant, des pratiques de consommation

spécifiques à une population plus restreinte peuvent ne pas être détectées par ces études en population générale.

Les enquêtes ciblant les populations jeunes sont ainsi importantes car elles permettent de détecter des tendances à l'âge des premières expérimentations. En France, l'Enquête sur la Santé et les Consommations lors de la journée d'Appel de Préparation À la Défense (ESCAPAD) questionne tous les adolescents de 17 ans ^[70]. De façon similaire, des enquêtes ciblant les personnes fréquentant les structures spécialisées de soins, de prévention ou de réduction des risques liés à l'usage de substances psychoactives permettent d'atteindre des populations faiblement représentées dans les études en population générale. De façon similaire, l'étude ENa-CAARUD de l'OFDT est réalisée auprès des usagers fréquentant les centres de réduction des risques ^[71].

Les bases de données médico-administratives sont de plus en plus utilisées pour la surveillance des médicaments psychoactifs. Ainsi, la France possède une des plus grandes bases de données au monde, recueillant de façon exhaustive les remboursements de médicaments par l'Assurance Maladie pour tous les assurés Français ainsi que les données du système hospitalier et sur les causes médicales de décès. Ces bases sont regroupées au sein du Système National des Données de Santé ^[72]. Initialement recueillies à des fins administratives, ces données nécessitent le développement d'outils spécifiques afin de les exploiter pour des études pharmacoépidémiologiques. Un des outils développés est un indicateur de *doctor-shopping* mesurant le chevauchement de délivrance d'un même médicament ^[73]. Cette méthode a notamment permis d'identifier un signal de mésusage d'oxycodone dans le sud de la France ^[74].

Enfin, on peut citer le Système d'Identification National des Toxiques et des Substances (SINTES) de l'OFDT qui effectue une veille sur les produits. En collaboration avec différents laboratoires de toxicologie SINTES vise à documenter la composition des produits illicites ou non-réglés (*e.g.* identification de nouvelles molécules, dosage) à partir des saisies

effectuées par les services répressifs et des collectes de produits réalisées par des acteurs socio-sanitaires directement auprès des usagers. De ce dernier cas, un questionnaire soumis à l'utilisateur permet de recueillir des informations sur le contexte de consommation. Ce dispositif est complémentaire du dispositif TREND que nous décrirons dans le paragraphe suivant. Le dispositif SINTES a permis de lancer des alertes sur de nouveaux produits circulant et ainsi permettre de prévenir l'usage de certaines substances dangereuses [75].

4.2. Méthodes qualitatives

Les méthodes qualitatives ont démontré leur intérêt pour identifier mais aussi comprendre les tendances émergentes. Ces méthodes se basent sur l'utilisation souvent conjointe de l'observation ethnographique, d'entretiens non-directifs ou semi-directifs et focus groupes. Le premier avantage de l'utilisation de ces méthodes est la possibilité d'inclure des populations cachées ou difficiles à atteindre [76]. En effet, les chercheurs sont généralement sur le terrain au plus proche des populations étudiées et s'appuient sur des personnes ressources leur permettant l'accès à certaines communautés [77]. De plus, les méthodes d'échantillonnage ethnographiques (*e.g. snowball, respondent driven sampling*) ont montré leur efficacité pour atteindre des populations cachées [78]. Ces méthodes d'échantillonnage sont aujourd'hui utilisées également pour les études épidémiologiques. Cependant, ces méthodes induisent des biais ne permettant pas d'atteindre l'objectif de représentativité et nécessitent donc des ajustements statistiques pour être utilisées en épidémiologie [79].

Le second avantage est la plus grande flexibilité du recueil de données du fait du caractère inductif des études qualitatives. Les hypothèses ne sont pas prédéfinies et le recueil de données est largement libre permettant de décrire au mieux l'expérience vécue par les enquêtés [76].

Enfin, on peut citer comme avantage des méthodes qualitatives, leur capacité à appréhender la complexité des comportements d'usage de substances au regard du contexte social, culturel,

historique et politique ^[80]. Ainsi, Howard Becker a montré comment la consommation de cannabis était une activité sociale à part entière qui passait par un apprentissage codifié par des normes et guidé par des pairs ^[81]. Plus récemment, des chercheurs ont décrit dans une étude ethnographique un nouvel usage thérapeutique d'Ayahuasca, une plante psychédélique originaire d'Amazonie, pour le traitement de l'addiction ^[82]. Les auteurs ont montré qu'en s'appuyant sur des usages rituels shamaniques, un nouvel usage d'une substance ancienne a émergé.

En France, l'OFDT a mis en place en 2000 le dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND) visant à détecter, comprendre et suivre les phénomènes émergents à l'aide d'une méthodologie qualitative ^[83]. En termes de population cible, TREND s'intéresse aux populations de consommateurs réguliers et qui ne sont pas atteints par les dispositifs d'observation en population générale. Les thématiques principales d'étude sont l'identification de nouveaux groupes d'utilisateurs, de produits et de modalités d'usage de substances ainsi que les dommages sanitaires et sociaux, les modalités d'acquisition et les représentations des produits. Le recueil et l'analyse des données est ancré territorialement à travers un réseau de coordinations locales afin d'être au plus proche du terrain. Les espaces investigués sont principalement l'espace urbain et l'espace festif. TREND a ainsi permis d'identifier pour la première fois la pratique du SLAM précédemment citée en contexte festif gay ^[84]. L'articulation de TREND et de SINTES a un intérêt notable pour l'identification de nouvelles substances, en particulier les NPS. Cependant, ces derniers étant souvent obtenus par internet, leur circulation physique est limitée et échappent donc aux acteurs de terrain chargés d'observer les nouvelles tendances ^[85]. Nous verrons dans le dernier paragraphe de cette partie dans quelle mesure les études ethnographiques en ligne peuvent surmonter cette limite.

Enfin, l'utilisation de méthodes phénoménologiques permettent de comprendre les expériences vécues par les individus utilisant leurs propres mots pour les décrire ^[86]. Dans le

domaine des drogues, ces méthodes ont principalement été utilisées pour documenter les effets subjectifs induits par celles-ci. Par exemple, dans une étude menée en milieu festif, l'analyse d'observations ethnographiques selon un cadre théorique phénoménologique a permis de décrire les différents effets subjectifs après la consommation d'ecstasy^[87]. Ces études ne sont pas cantonnées aux usages récréatifs mais peuvent aussi informer sur l'effet des substances lors d'un usage médical^[88]. Ce domaine d'étude reste encore largement inexploité et certains auteurs recommandent de l'investir afin de mieux comprendre l'expérience de consommation de substances psychoactives, y compris à des fins médicales^[89,90].

5. Utilité d'internet

L'essor des technologies de l'information et de la communication depuis la fin des années 1990 a attiré l'attention des chercheurs concernant leur utilité comme outil de recherche. Depuis, il s'est avéré qu'internet avait un intérêt à la fois pour les méthodes quantitatives et pour les méthodes qualitatives^[91]. Ainsi, toutes les méthodes précédemment citées sont théoriquement transposables sur internet. Malgré ce potentiel, peu d'études dans le champ des substances psychoactives ont été mises en œuvre sur internet. Une revue des études sur les substances illicites conduites sur internet a retrouvé 39 études publiées entre 1997 et 2009^[92]. Ces études étaient dans leur grande majorité des enquêtes quantitatives en ligne et seulement 3 études utilisaient des méthodes qualitatives. De plus, 40% des études présentes dans cette revue s'intéressaient à la faisabilité d'utiliser internet pour toucher des populations difficiles à atteindre, illustrant le caractère nouveau de ces approches. Les avantages principaux des enquêtes quantitatives sur internet sont : (i) de pouvoir toucher un grand nombre de personnes de façon plus rapide et plus économique que les études en face-à-face, (ii) de pouvoir cibler certaines populations difficiles à atteindre par d'autres moyens, (iii) de limiter le biais de désirabilité sociale grâce à un anonymat préservé^[93]. Cependant, la limite majeure de ces enquêtes en ligne est la difficulté d'obtention d'un échantillon représentatif de la population

cible de l'étude. Des auteurs recommandent l'utilisation conjointe de plusieurs méthodes de recrutement pour réduire ce biais de sélection ^[91]. Aussi, l'absence d'interaction avec un enquêteur limite les possibilités d'expliquer des questions mal comprises et de s'assurer de la validité des réponses. On peut citer l'exemple l'*European Web Survey on Drugs*, mise en œuvre par l'EMCDDA entre 2016 et 2018, qui a permis d'interroger 40000 participants dans 14 pays Européen par l'intermédiaire d'une enquête en ligne ^[93].

Internet n'est pas seulement un moyen de recruter des participants pour des enquêtes mais aussi un lieu d'information et d'échange à travers différents réseaux sociaux. Des études ont ainsi montré qu'internet représente une source majeure information sur la santé en général et *a fortiori* sur l'usage des médicaments et des drogues, en particulier chez les jeunes ^[94-96]. De plus, les forums spécifiques aux drogues semblent fournir aux usagers un espace anonyme et public de communication et d'échange avec d'autres usagers partageant les même pratiques qu'elles soient illicites ou non, formant ainsi des communautés virtuelles ^[97]. Le partage des expériences, l'échange de connaissance sur l'usage des substances, en particulier nouvelles, et sur la réduction des risques sont les principaux thèmes de discussion de ces communautés ^[98,99].

Ces forums de discussion semblent donc être des terrains d'ethnographie utiles permettant d'observer des comportements d'usage nouveaux dans des populations généralement absentes des études classiques. Des travaux d'ethnographie virtuelle ont ainsi permis de documenter les expériences des usagers à travers l'analyse qualitative des discussions publiques sur les forums en ligne. Ces analyses se sont principalement intéressées aux NPS, comme par exemple les cannabinoïdes de synthèse, la méthoxétamine ou les cathinones, dont les pratiques d'usage et les effets sont peu documentés ^[9,10,100]. Nous avons mis en œuvre cette méthode d'ethnographie virtuelle à notre objet d'étude qui était le mésusage et l'usage détourné de la mémantine. La troisième partie de cette thèse détaille la méthode utilisée ainsi que les résultats de cette analyse.

6. Récapitulatif des méthodes d'identification de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives

Le tableau suivant récapitule les différentes méthodes et sources de données présentées précédemment utiles à l'identification de nouvelles tendances d'usage de substances psychoactives. Le but n'étant pas de faire une revue exhaustive mais de permettre de situer les différentes méthodes de manière globale.

Tableau 3 : Sources de données et dispositifs utiles à l'identification de nouvelles tendances d'usage de substance psychoactives, en France et à l'international

Surveillance épidémiologique			Méthodes qualitatives
	Réseau d'Addictovigilance Français	Autres données	
		France	International
Notifications	<i>Not-S</i>	<i>Base nationale de Pharmacovigilance</i>	<i>EudraVigilance ; Vigibase™</i>
Conséquences morbides	<i>DRAMES*</i>	<i>Centres antipoison</i>	<i>Centres antipoison</i>
Études en population générale		<i>Baromètre santé ; SNDS*</i>	<i>NSDUH* ; EWSD*</i>
Études en population spécifique	<i>OPPIDUM*</i>	<i>ESCAPAD* ; ENa-CAARUD*</i>	<i>Ethnographie ; Netnographie ; TREND*</i>
Réseaux sentinelles	<i>OSIAP*</i>		
Veille produits		<i>SINTES*</i>	<i>Early Warning Sytem</i>

*Abréviations :

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances ;

NSDUH : National Survey in Drug Use and Health ;

EWSD : European Web Survey on Drugs ;

SNDS : Système National des Données de Santé ;

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse ;

ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense ;

ENa-CAARUD : Enquête Nationale auprès des usagers des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues ;

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues ;

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible ;

SINTES : Système d'identification national des toxiques et substances.

Chapitre B.

La mémantine

B. La mémantine

1. Structure chimique et découverte

La mémantine est une molécule dérivée de l'adamantane (tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décane ; Figure 3), hydrocarbure tricyclodécannique extrait du pétrole brut en 1933 ^[101]. Après la mise au point de la synthèse de l'adamantane par hydrogénation du dicyclopentadiène en 1957, les chercheurs se sont intéressés à l'étude de l'activité biologique de l'adamantane et de ses dérivés ^[102,103]. Le premier de ces dérivés à avoir été étudié est le dérivé mono-aminé amantadine (tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décan-1-amine ; Figure 3). Les recherches ont initialement montré une activité antivirale de l'amantadine sur plusieurs souches du virus Influenza et ont ainsi mené à son approbation dans les années 1960 pour le traitement de la grippe à Influenza A. Cependant, l'amantadine a montré un effet inattendu d'amélioration des symptômes parkinsoniens ce qui mena à son inscription comme médicament de la maladie de Parkinson ^[104]. Parallèlement, les chercheurs de la firme Eli Lilly explorent les effets pharmacodynamiques du groupe adamantyl en synthétisant et testant 19 dérivés de l'adamantane dont la mémantine (3,5-diméthyl-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décyamine ; Figure 3) en 1962. Ces chercheurs testèrent sans succès l'hypothèse d'une action hypoglycémiante de ces dérivés du fait de leur relative similitude chimique avec la classe des sulfonylurées ^[105]. Les chercheurs de la compagnie Merz & co. poursuivirent les recherches sur la mémantine et, de façon similaire à l'amantadine, mirent en évidence une action sur le SNC en 1973. Ils brevetèrent ainsi la molécule pour son potentiel dans le traitement de pathologies neurologiques (*i.e.* maladie de Parkinson, coma, troubles cérébrovasculaires et gérontopsychiatriques) ^[106]. Les spécialités pharmaceutiques contenant de la mémantine seront approuvées pour le traitement de la maladie d'Alzheimer en Europe en 2002 sous le nom commercial « Ebixa® » et un an plus tard par la Food and Drug Administration (FDA) Américaine sous le nom de spécialité « Namenda® ».

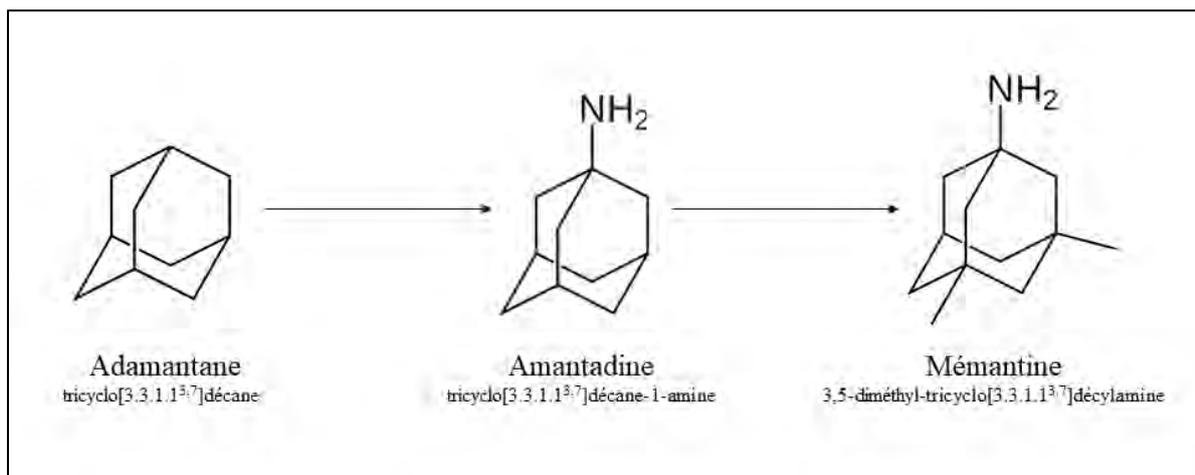


Figure 4 : Structure chimique de l'adamantane, hydrocarbure extrait du pétrole brut et de ses dérivés à usage médical amantadine et mémantine.

2. Propriétés pharmacodynamiques : Cible et mécanisme d'action

pharmacologiques

Durant les trois décennies séparant le dépôt du brevet par Merz & co. et l'obtention des AMM, de nombreux débats ont eu lieu dans la communauté scientifique quant au mécanisme d'action pharmacologique de la mémantine au niveau du SNC. En effet, du fait de son efficacité clinique sur le syndrome parkinsonien, il était logiquement supposé que la mémantine produisait son action sur le système dopaminergique. Or, même si les premiers tests *in vitro* ont révélé une action dopaminomimétique ainsi que des effets sur les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques, ces résultats ont été obtenus avec des concentrations 100 fois supérieures à celles utilisées en clinique ^[107]. Ce n'est qu'après une décennie de recherche que le mécanisme d'action principal de la mémantine à dose thérapeutique a été mis en évidence, à savoir l'antagonisme des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate).

2.1. Les récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA (rNMDA) sont impliqués dans le fonctionnement des neurotransmissions glutamatergiques. Le glutamate est un acide aminé considéré comme l'un des neurotransmetteurs les plus importants de l'activité physiologique du SNC. En effet, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du SNC et il est estimé que plus de la moitié des synapses cérébrales sont capables de le sécréter^[3]. Les récepteurs du glutamate sont divisés en deux grandes familles, les récepteurs-canaux ou « ionotropes » (*i.e.* les récepteurs NMDA, AMPA et kaïnate) et les récepteurs « métabotropes » couplés à une protéine G (*i.e.* les récepteurs mGLU). Les transmissions glutamatergiques jouent un rôle dans de nombreuses fonctions cérébrales à la fois à court terme (*e.g.* contrôle de l'activité motrice) mais aussi à moyen et long terme à travers la plasticité synaptique et le phénomène de potentialisation à long terme (*e.g.* apprentissage, mémoire)^[108].

Les deux récepteurs ionotropes glutamatergiques majeurs et ubiquitaires du SNC sont les récepteurs AMPA et NMDA. Ces canaux ioniques concourent à la signalisation glutamatergique via leur perméabilité aux cations Na^+ , K^+ et Ca^{2+} . Cependant, ils possèdent des fonctions distinctes. Les récepteurs AMPA sont quasiment imperméables aux ions Ca^{2+} et jouent un rôle important dans les transmissions synaptiques rapides. Les rNMDA possèdent quant à eux des caractéristiques propres à savoir une perméabilité aux ions Ca^{2+} , un blocage voltage-dépendant par des ions Mg^{2+} à l'état de repos, une cinétique d'activation et désactivation lente et la nécessité de la fixation de glycine ou de D-sérine comme co-agoniste sur le récepteur. Les trois premières caractéristiques font que les rNMDA jouent un rôle important dans la plasticité synaptique avec l'exemple de potentialisation ou de dépression à long terme, processus important dans les phénomènes d'apprentissage de mémoire.

On peut prendre l'exemple le plus commun d'une synapse neuro-neuronique pour illustrer la transmission glutamatergique médiée par les rNMDA (Figure 4). En premier lieu, l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau du neurone présynaptique déclenche une exocytose de glutamate au niveau de la fente synaptique. Le glutamate va se fixer à la fois sur les récepteurs NMDA et AMPA, cependant seuls ces derniers sont activés initialement. En effet, le canal ionique du récepteur NMDA est bloqué par un ion Mg^{2+} empêchant le flux d'ion. Les récepteurs AMPA activés vont laisser entrer un flux d'ions Na^+ dans le neurone postsynaptique ce qui va induire une dépolarisation partielle de la membrane postsynaptique. Cette dépolarisation partielle va permettre de lever le blocage des rNMDA par les ions Mg^{2+} et permettre l'entrée des ions Na^+ mais aussi Ca^{2+} dans le neurone postsynaptique. La résultante de cette cascade est la production d'un potentiel post synaptique excitateur (PPSE) qui comprend le courant AMPA, immédiat et bref, et le courant NMDA relativement retardé et prolongé. De plus, le Ca^{2+} entré dans le neurone postsynaptique va jouer le rôle de second messenger ainsi initier différents processus enzymatiques impliqué dans la plasticité synaptique ^[109].

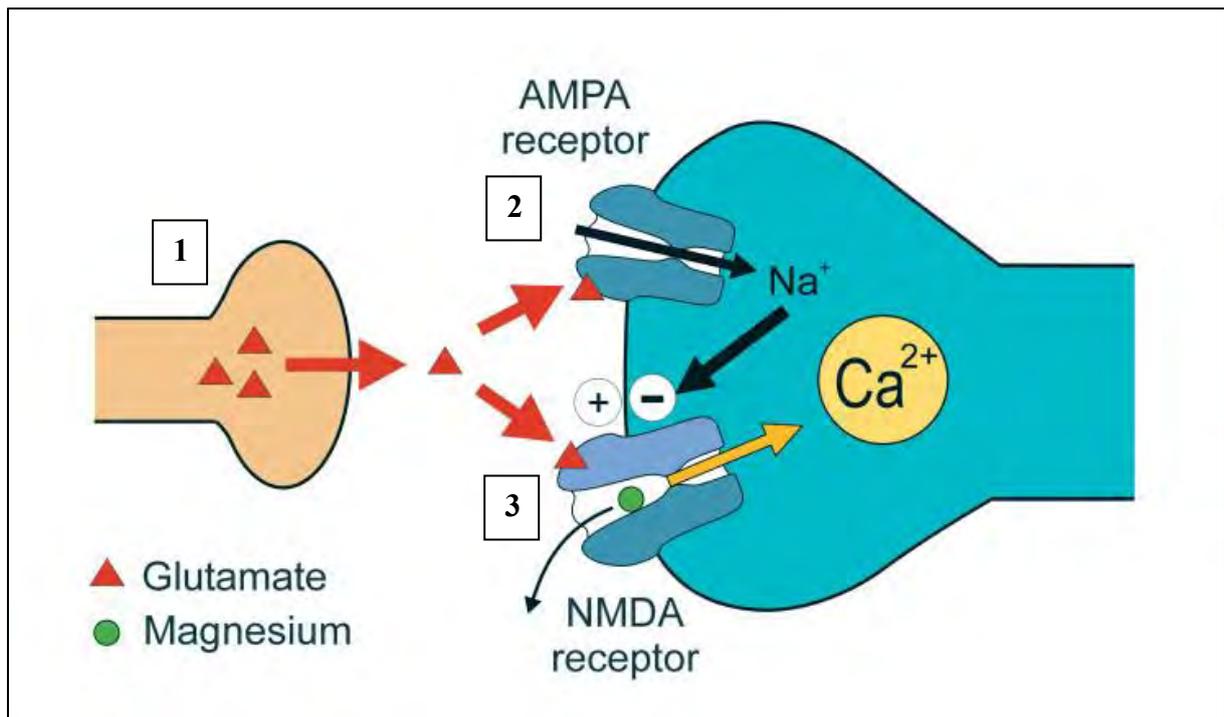


Figure 5 : Schéma de la neurotransmission glutamatergique NMDA d'après Danysz & Parsons, 2003 ^[110]. (1) Arrivée d'un potentiel d'action au niveau du neurone présynaptique (beige) qui entraîne une libération de glutamate dans la fente synaptique. Le glutamate se fixe sur les récepteurs NMDA et AMPA du neurone postsynaptique (turquoise). (2) Activation des récepteurs AMPA, permettant l'entrée des ions Na^+ et induisant une dépolarisation partielle de la membrane postsynaptique. (3) Levée du blocage du récepteur NMDA et entrée de Ca^{2+} conduisant au déclenchement d'une cascade enzymatique.

D'un point de vue structurel, le récepteur NMDA est un hétéromère formé par l'assemblage de quatre sous-unités. Trois familles de sous-unités ont été identifiées : NR1, NR2 avec 4 variantes (NR2A-D) et NR3, avec deux variantes (NR3A-B). Le tétramère le plus souvent exprimé est composé de deux sous-unités NR1 et deux sous-unité NR2 mais de nombreuses combinaisons existent dont les fonctionnalités propres sont encore méconnues. Sauf indication contraire, nous nous intéresserons au dihétramère NR1-NR2, qui est le plus commun et le mieux connu.

Les rNMDA nécessitent la fixation de deux co-agonistes pour induire une réponse physiologique. Premièrement, le glutamate se fixe sur un site de liaison situé sur la sous-unité

NR2 et le co-agoniste, qui peut être la glycine ou la D-sérine, sur la sous-unité NR1 (Figure 5). Ces derniers étant indispensables à l'activation des rNMDA, les variations de leurs concentrations synaptiques modulent les réponses NMDA [111]. Le site de liaison du magnésium est situé à l'intérieur du canal de façon à bloquer ce dernier lorsque le magnésium est lié. Ce site de liaison est également le site de fixation d'agents pharmacologiques, dont la mémantine et la kétamine.

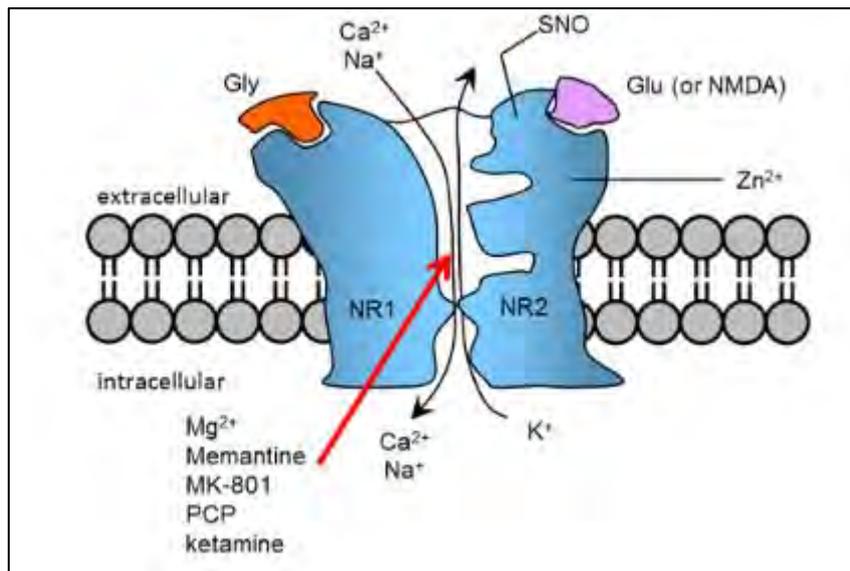


Figure 6 : Schéma structurel du récepteur NMDA formé des sous-unités NR1-NR2 d'après Alam & al., 2017 [1].

2.2. Implications physiopathologiques de l'activation des récepteurs NMDA

Les rNMDA sont impliqués dans les neurotransmissions excitatrices et jouent un rôle important dans la plasticité synaptique. Une altération de leurs fonctions peut donc avoir des répercussions importantes et jouer un rôle dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques. En effet, du fait du caractère ubiquitaire des neurones glutamatergiques dans le SNC, les dysfonctions des transmissions glutamatergiques sont impliquées dans de nombreuses pathologies du SNC [112]. Ces dysfonctionnements peuvent se traduire par une hyperactivité ou

au contraire une hypoactivité des rNMDA. Il a été montré *in vitro* et chez l'animal que l'hyperactivité de ces récepteurs induisait une excitotoxicité neuronale due à l'augmentation de l'influx de calcium ^[113,114]. Les études montrent également une relation linéaire entre la concentration de calcium intracellulaire et les pertes de fonctions cellulaires et l'apoptose ^[115]. Les recherches récentes se sont donc largement intéressées à ce phénomène d'excitotoxicité médié par l'hyperstimulation des neurones glutamatergique afin d'identifier la physiopathologie ainsi que de nouveaux traitements à plusieurs pathologies neuropsychiatriques ^[116]. Plusieurs exemples de pathologies dans lesquelles l'hyperactivité des rNMDA a été mise en cause sont développés dans ce mémoire de thèse (partie B.3.), avec un intérêt particulier sur la façon dont la mémantine exerce son effet thérapeutique. L'hypoactivité des rNMDA a quant à elle été moins étudiée : elle a principalement été mise en évidence dans la schizophrénie, un aspect que nous ne développerons pas dans ce mémoire.

2.3. Antagonisme des récepteurs NMDA

La modulation pharmacologique des rNMDA est largement axée sur l'inhibition des transmissions neuronales anormalement élevées, afin de lutter contre le phénomène d'excitotoxicité et donc induire une neuroprotection. La perméabilité aux ions calcium des récepteurs AMPA et kaïnate est faible à l'inverse de celle des rNMDA faisant de ces derniers une cible privilégiée en thérapeutique. Ainsi, de nombreux agents pharmacologiques présentant une fonction d'antagonisme compétitif ou non-compétitif des rNMDA ont été développés et font encore aujourd'hui l'objet de recherches importantes ^[112].

Tout d'abord, les antagonistes compétitifs bloquent l'activation des rNMDA en entrant en compétition soit avec le glutamate, soit avec la glycine ou la D-sérine. Différents antagonistes compétitifs ont été testés mais aucun des potentiels candidats-médicaments n'a passé le stade des essais cliniques du fait de nombreux effets indésirables induits, allant de la somnolence

jusqu'au coma ^[117]. Pour expliquer ces résultats les chercheurs ont fait l'hypothèse que l'antagonisme compétitif bloque l'hyperactivité des rNMDA, qui est pathologique, mais perturbe également leur fonctionnement physiologique, limitant ainsi leur intérêt clinique ^[113]. Idéalement, pour réduire voire éviter le risque d'effets indésirables, les agents anti-excitotoxiques doivent bloquer l'hyperactivité des rNMDA tout en permettant un fonctionnement physiologique de ces récepteurs. Certains antagonistes non-compétitifs semblent remplir ces conditions, plus précisément les bloqueurs du canal ionique des rNMDA.

Dans cette catégorie, nous retrouvons des substances médicamenteuses ou non, utilisées à des fins thérapeutiques ou non, telle que la kétamine, le dextrométhorphan (DXM), la méthoxétamine (MXE), la phencyclidine (PCP) et la mémantine. Toutes ces substances partagent la propriété de blocage du canal lorsqu'il est excessivement activé tout en permettant un fonctionnement proche de l'état physiologique lorsqu'il n'est pas sur-activé. Elles se fixent sur les rNMDAs au niveau de leur site de liaison au Mg^{2+} sur la sous-unité NR2 et obstruent ainsi le canal (Figure 5). Ces substances ne sont en fait pas des antagonistes non-compétitifs au sens strict du terme, à savoir qui se fixent sur un site différent du ligand endogène, mais des antagonistes dont l'action est conditionnée par l'activation du récepteur par l'agoniste ^[113]. L'action de ces substances nécessite donc la levée du blocage du canal par les ions Mg^{2+} , levée qui est induite par l'activation des rAMPAs puis rNMDA comme décrit précédemment.

La mémantine est, parmi les antagonistes non-compétitifs des rNMDA, celui produisant le moins d'effets indésirables ^[118]. L'hypothèse pour expliquer cette différence avec les autres antagonistes non-compétitifs des rNMDA, est que la mémantine se dissocie très rapidement du rNMDA après son inactivation, permettant un fonctionnement normal de celui-ci tandis que les autres ont une cinétique de dissociation plus lente et interfèrent donc de façon plus importante avec le fonctionnement physiologique du récepteur ^[119,120]. Le caractère accéléré de cette dissociation est probablement lié au fait que la mémantine présente, à la différences des autres

antagonistes non-compétitifs des rNMDA, des propriétés d'antagoniste voltage-dépendant, c'est-à-dire que la probabilité de blocage du canal diminue lorsque le potentiel post-synaptique devient plus positif^[121].

En résumé, la mémantine possède des propriétés pharmacologiques particulières qui participent à son potentiel thérapeutique, à savoir : (i) une action antagoniste des rNMDA via une obstruction du canal ionique, (ii) une affinité modérée pour le récepteur et (iii) une cinétique d'association-dissociation rapide et voltage-dépendante ciblant préférentiellement les états pathologiques du récepteur (hyperexcitation) tout en permettant un fonctionnement physiologique.

2.4. Autres cibles pharmacologiques de la mémantine

En plus de son action singulière sur les rNMDA, la mémantine exerce une action sur d'autres cibles pharmacologiques au niveau du SNC. Avant de les détailler, il faut préciser que la concentration de mémantine atteinte avec les doses usuelles est d'environ 1 μM dans le plasma et entre 0.5 et 0.8 μM dans le liquide cébrospinal (LCS)^[106,122,123]. Tous les récepteurs pour lesquels la mémantine présenterait une affinité autour de ces concentrations sont donc des cibles thérapeutiques potentielles. En 2019, trois récepteurs répondant à ces critères, en plus des rNMDA, ont été identifiés.

Premièrement, la mémantine a montré une action antagoniste des récepteurs ionotropes 5-HT₃ à la sérotonine^[124]. Le mécanisme exact de cet antagonisme est encore inconnu mais des hypothèses ont été émises en faveur d'une désensibilisation des récepteurs 5-HT₃. Il reste également à étudier quelle part joue ce mécanisme dans l'effet clinique de la mémantine. Certains auteurs ont supposé un effet synergique, sans en préciser la nature, avec l'antagonisme des rNMDA en augmentant les effets recherchés d'amélioration de la cognition ou de l'effet antidépresseur tout en minimisant les effets indésirables^[124,125].

Deuxièmement, la mémantine présente également une action antagoniste sur les récepteurs nicotiques $\alpha 7$ et $\alpha 4\beta 2$ impliqué dans les transmissions cholinergiques [126]. Cependant, il semble que cet antagonisme soit dénué d'intérêt clinique [127,128].

2.5. Propriétés pharmacocinétiques de la mémantine utiles en clinique

Le profil pharmacocinétique de la mémantine chez l'homme est relativement simple et certaines de ses caractéristiques sont importantes pour en expliquer les usages thérapeutiques et récréatifs. Les informations suivantes sont issues des monographies officielles des spécialités pharmaceutiques contenant de la mémantine [129,130].

La mémantine administrée par voie orale est complètement absorbée lui conférant une biodisponibilité orale de 100%. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans un délai compris entre 3 et 8 heures. La prise de nourriture ne semble pas avoir d'influence sur l'absorption.

La pharmacocinétique est linéaire entre 10 et 40 mg *per os*. La dose usuelle de 20mg par jour permet d'atteindre des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre comprises entre 0,5 et 1 μM avec cependant l'existence d'une variabilité interindividuelle importante. Le volume de distribution est 10 L/kg et la liaison aux protéines plasmatiques est de 45%. Le passage de la barrière hémato-encéphalique est rapide et avec des doses quotidiennes de 5 à 30 mg le ratio des concentrations dans le LCS et plasmatiques est d'environ 0,5.

Environ 80% de la dose est présente sous forme inchangée, les principaux métabolites ne présentent pas d'activité d'antagoniste NMDA. Aucun métabolisme par le cytochrome P450 n'a été mis en évidence *in vitro*. La demi-vie d'élimination est de 60 à 80h et l'excrétion est rénale en totalité. Il est à noter qu'en présence d'urines alcalines, le taux d'élimination rénale peut être diminué d'un facteur 7 à 9, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques. De même, du fait de l'excrétion exclusivement rénale, une adaptation posologique est nécessaire

chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50mL/min).

2.6. Effets indésirables à doses usuelles et surdosage

Malgré un profil de sécurité initialement présenté comme favorable, les études ont montré que la prise de mémantine à la dose usuelle pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (*i.e.* 20mg/jour) pouvait produire des effets indésirables nécessitant dans certains cas l'arrêt du médicament. Les effets indésirables, résumés dans le tableau 3, concernent principalement le SNC mais il est également nécessaire de noter des effets indésirables fréquents au niveaux des systèmes cardiovasculaire, gastro-intestinal et hépatobiliaire. Ces données sont issues à la fois des essais cliniques et du suivi post-inscription des spécialités indiquées dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer ^[129].

Les données de surdosage sont quant à elles plus limitées. La monographie précise que des surdosages relativement importants (200 mg et 105 mg/jour pendant 3 jours, respectivement) ont été associés soit aux seuls symptômes fatigue, faiblesse et/ou diarrhée, soit à l'absence de symptômes. Dans les cas de surdosages inférieurs à 140 mg ou dont la dose est inconnue, les patients ont présenté des troubles du système nerveux central (confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et/ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

La dose maximale ingérée en une fois jamais rapportée dans la littérature scientifique est de 2000 mg ^[131]. Il s'agissait d'un cas pris en charge dans un hôpital Turque et concernant une femme de 35ans qui a ingéré 200 comprimés de 10mg d'Ebixa[®]. A son arrivée aux urgences, le tableau clinique associait céphalées, vertiges, diplopie, somnolence et perte de conscience. La prise du médicament avait eu lieu 12h avant l'arrivée aux urgences. La patiente a ensuite évolué vers un coma profond (6 sur l'échelle de Glasgow) associé à des convulsions continues.

La patiente a été prise en charge par plasmaphérèse et l'évolution a été marquée par un rétablissement complet.

Dans un autre cas de surdosage important, le patient a également survécu et guéri. Le patient avait reçu 400 mg de mémantine par voie orale. Le patient a présenté des troubles du système nerveux central tels qu'hyperactivité motrice, psychose, hallucinations visuelles, convulsions, somnolence, stupeur et perte de connaissance.

A notre connaissance, aucun cas de surdose mortelle n'a été rapporté avec la mémantine seule.

Tableau 4 : Effets indésirables de la mémantine selon la monographie des spécialités contenant de mémantine

Appareil / Système	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité au médicament
Affections psychiatriques	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Confusion, hallucinations
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre
	Peu fréquent	Troubles de la marche
	Très rare	Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse / thromboembolisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des tests de fonction hépatique
	Fréquence indéterminée	Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Fatigue

2.7. Contre-indications et interactions pharmacologiques

La seule contre-indication mentionnée dans la monographie est l'hypersensibilité à la molécule ou à un des excipients.

La principale interaction pharmacologique à éviter est l'association de mémantine avec un autre antagoniste bloqueur de canal des rNMDA du fait du même mécanisme d'action. Il s'agit de l'amantadine, de la kétamine et du DXM pour les médicaments mais aussi du PCP et de la MXE pour les substances illégales. Le risque est une majoration des effets indésirables et en particulier un risque de psychose pharmacotoxique. Des études font ainsi état de production de symptômes positifs proche de ceux de la schizophrénie décompensée mais sans les reproduire complètement, notamment au niveau des troubles de la perception plutôt de nature dissociatifs qu'hallucinatoires [132,133].

Du fait de son élimination exclusivement rénale, l'association de la mémantine avec des médicaments utilisant le même système rénal de transport des cations que la mémantine est à surveiller (*e.g.* hydrochlorothiazide, cimétidine, ranitidine, quinidine).

3. Usages thérapeutiques de la mémantine

L'indication thérapeutique des spécialités contenant de la mémantine est le traitement des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. Etant donné que l'étude que nous avons réalisée dans le cadre de cette thèse avait pour objectif d'analyser les expériences rapportées par les usagers de mémantine *a priori* non-atteints de démence, nous n'aborderons que brièvement les travaux sur le sujet.

En outre, de nouvelles indications thérapeutiques ont été explorées à travers des recherches précliniques et cliniques. Les recherches en neurosciences récentes ont ainsi identifié l'importance des dysfonctions glutamatergiques dans plusieurs pathologies psychiatriques et

neurologiques. De fait, la mémantine a commencé à être utilisée hors AMM et nous nous proposons de détailler les usages les mieux documentés dans la littérature scientifique, sans rechercher l'exhaustivité mais en cohérence avec les objectifs et les résultats de l'étude présentée dans la partie C de ce mémoire de thèse.

3.1. Maladie d'Alzheimer

Le traitement des formes modérées à sévères de la (MA) est donc la seule indication actuelle des spécialités contenant de la mémantine. La dose d'entretien recommandée dans cette indication est de 20mg par jour en deux prises matin et soir. Afin de réduire le risque d'effets indésirables, une progression posologique de 5mg par semaine doit être effectuée au cours des 3 premières semaines de traitement.

3.1.1. Rationnel physiopathologique

La MA est une pathologie neurodégénérative caractérisée par un dysfonctionnement et une dégénération des neurones du système limbique, en particulier ceux de l'hippocampe, et s'étendant à l'ensemble du cortex cérébral. Cette maladie se manifeste cliniquement par des troubles de la mémoire suivis de troubles cognitifs plus ou moins marqués ^[134]. Deux marqueurs histologiques, les dépôts de peptides beta-amyloïdes au niveau de plaques séniles extracellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire intraneuronale, ont été mis en évidence et sont à ce jour les principales cibles des médicaments indiqués dans la MA ^[135]. La dégénérescence induit une dysfonction des synapses au niveau des régions cérébrales touchées principalement au niveau des systèmes cholinergiques et glutamatergiques ^[136]. L'implication du glutamate dans la MA est complexe et plusieurs hypothèses ont été avancées. D'une part, le processus de potentialisation à long terme impliqué dans la mémoire serait perturbé et d'autre part, un phénomène d'excitotoxicité contribuerait à la mort neuronale ^[137]. Comme nous l'avons vu précédemment, ces deux phénomènes mettent en jeu les rNMDA. En théorie, les propriétés

pharmacologiques de la mémantine lui confèrent la capacité de restaurer une activité glutamatergique physiologique, limitant ainsi la neurodégénération de la MA.

3.1.2. Efficacité clinique

De nombreux travaux précliniques et cliniques se sont intéressés à l'effet thérapeutique de la mémantine dans la MA. Une revue systématique et une méta-analyse d'essais cliniques randomisés ont été publiées respectivement en 2008 et 2015 et résument l'efficacité clinique de la mémantine pour la prise en charge pharmacologique de la MA [138,139]. Ces études confirment un effet statistiquement supérieur de la mémantine par rapport au placebo sur l'amélioration des fonctions cognitives, de l'état général et la diminution des troubles du comportement associé à la MA. Cependant, les auteurs s'accordent à dire que cet effet est faible et peu pertinent cliniquement. Aussi, les auteurs pointent les faiblesses méthodologiques des études, en particulier, l'absence de données à long terme (*i.e.* > 6 mois), la difficulté de classification des démences et des stades de sévérité, ainsi que la définition de critère de jugement pertinents.

Cette absence de données probantes d'efficacité, associée à un profil de sécurité bon mais non dénué de risques ont conduit la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) à considérer le service médical rendu de mémantine insuffisant. Ceci a engendré de fait une suppression de l'inscription de la spécialité Ebixa® et de ses génériques de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux depuis le 1^{er} Aout 2018 [140,141].

3.2. Troubles dépressifs majeurs

3.2.1. Rationnel physiopathologique

L'implication de dysfonctions glutamatergiques dans la physiopathologie des troubles dépressifs a été démontrée dans plusieurs travaux précliniques et cliniques. Des résultats d'investigations *post mortem* ont montré des concentrations de glutamate plus élevées dans le sérum et le LCS de patients atteints de dépression majeure par rapport à des sujets contrôles

[142,143]. L'utilité des antagonistes des rNMDA a ainsi été étudiée, et la kétamine a été la première molécule utilisée chez l'homme. La kétamine a démontré un effet antidépresseur rapide lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse chez les patients atteints de dépression résistante aux traitements [144]. Cependant, les effets indésirables et la voie d'administration de la kétamine limitent son utilisation clinique, en particulier à moyen et long terme [145]. La mémantine, en tant que médicament ayant un profil de sécurité meilleur que la kétamine pourrait en être une alternative.

3.2.2. Efficacité clinique

Depuis 2006, cinq études cliniques sur l'efficacité de la mémantine pour la prise en charge des troubles dépressifs majeurs ont été publiées.

La première est un essai randomisé contrôlé en double aveugle auprès de 32 patients atteints de troubles dépressifs majeurs (16 recevant la mémantine de 5 à 20mg/jour et 16 le placebo) [146]. Après 8 semaines, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre la mémantine et le placebo sur les symptômes dépressifs mesurés à l'aide de l'échelle Montgomery-Asberg (MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale).

La seconde étude, publiée en 2007, est un essai ouvert non comparatif auprès de 8 patients [147]. Les patients étaient suivis 12 semaines et la dose était de 20mg/jour pouvant être augmentée jusqu'à 40mg/j. Dans cette étude, une amélioration des symptômes dépressifs mesurés par l'échelle MADRS avait été observée chez tous les patients au bout de la première semaine pour atteindre un effet maximal au bout de 8 semaines. Cet effet antidépresseur s'était ensuite poursuivi jusqu'à la fin de l'étude.

Dans un essai randomisé contrôlé plus récent, l'hypothèse de l'efficacité de la mémantine comme traitement adjuvant aux chimiothérapies antidépresseives classiques a été explorée [148]. Trente-et-un patients ont été inclus (15 recevant la mémantine de 5 à 20mg/jour

et 16 le placebo). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différences entre la mémantine et le placebo sur la réduction des symptômes dépressifs mesurés par MADRS.

Enfin, dans une étude publiée en 2017, l'effet de la mémantine combinée à la sertraline (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine) a été investigué dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle ^[149]. Soixante-six patients ont été randomisés de façon équivalente dans les groupes mémantine et placebo et ont été suivis durant 6 semaines. Les auteurs ont mis en évidence un effet supérieur de la mémantine sur la réduction des symptômes dépressifs à 2 et 6 semaines comparé au placebo.

En résumé, les résultats des différentes études sont contradictoires et les preuves cliniques d'efficacité de la mémantine pour traiter les troubles dépressifs majeurs sont faibles. Pour expliquer ces différences, les auteurs pointent les différences des caractéristiques des patients inclus, des doses de mémantine et des durées de suivi ^[150]. Ces résultats sont également plutôt décevants étant donné l'efficacité de la kétamine dans cette indication, cette dernière partageant un mécanisme d'action pharmacologique similaire. Cependant, les caractéristiques propres de la mémantine, à savoir une affinité plus faible pour les rNMDA et une cinétique de dissociation du récepteur plus rapide, pourraient expliquer ces différences d'efficacité ^[151].

3.3. Troubles bipolaires

3.3.1. Rationnel physiopathologique

Les troubles bipolaires sont des troubles de l'humeur caractérisés par l'alternance d'épisodes maniaques ou hypomaniaques et d'épisodes dépressifs. Comme pour les patients atteints de dépression, des concentrations élevées de glutamate ont été mises en évidence dans le LCS de patients atteints de troubles bipolaires ^[152]. Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer l'intérêt des antagonistes des rNMDA : la prévention de la régulation positive des

récepteurs dopaminergiques impliquée dans la production des phases maniaques et la neuroprotection par une diminution de l'excitotoxicité possiblement impliquée dans les phases dépressives ^[153,154]. De plus, les antidépresseurs couramment utilisés sont susceptibles d'induire un virage maniaque même lorsqu'ils sont administrés avec un médicament normothymique ^[155]. La mémantine, avec son mode d'action distinct, a le potentiel pour prévenir ce risque.

3.3.2. Efficacité clinique

Quatre études cliniques se sont intéressées à l'efficacité de la mémantine dans le traitement des troubles bipolaires.

La première, publiée en 2009, est un essai ouvert ayant inclus 33 patients qui ont reçu entre 20 et 50 mg de mémantine par jour pendant 3 semaines en monothérapie ^[156]. Le critère principal d'efficacité était la réduction des symptômes maniaques mesurés par l'échelle de manie de Young (YMRS : Young Mania Rating Scale). Les résultats montrent une diminution de ce score peu importe la dose reçue suggérant un effet de la mémantine sur les symptômes maniaques. Les symptômes dépressifs étaient quant à eux peu diminués.

La seconde étude, publiée en 2012, est également un essai ouvert ayant inclus 40 patients ^[154]. Les patients étaient tous atteints de troubles bipolaires résistant aux traitements et ont reçu en 10 et 30mg/jour de mémantine en plus de leur traitement habituel pendant 12 mois. L'efficacité de la mémantine était mesurée à l'aide d'une échelle de sévérité de la maladie (CGI-BP : Clinical Global Impression overall scale for Bipolar Disorders). Après 12 mois, une amélioration importante de la maladie était observée chez 72% des patients. Il est à noter que 2 patients ont arrêté leur traitement à cause d'un manque d'efficacité et 1 à cause d'effet indésirable de type somnolence.

La troisième étude est un essai randomisé contrôlé en double aveugle visant cette fois à évaluer l'efficacité de la mémantine pour le traitement des phases dépressives des troubles

bipolaires en association avec la lamotrigine ^[157]. Quatorze patients ont reçu jusqu'à 20 mg de mémantine par jour et 15 un placebo pendant 8 semaines. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence dans la réduction des symptômes dépressifs entre les groupes mémantine et placebo.

Enfin, la dernière étude est un essai randomisé contrôlé en double aveugle visant à évaluer l'efficacité de la mémantine pour le traitement des symptômes obsessionnels-compulsifs dans les phases maniaques ^[158]. Dix-neuf patients ont reçu jusqu'à 20mg par jour de mémantine et 19 le placebo en plus de leur traitement habituel pendant 16 semaines. Les résultats ont montré un effet supérieur de la mémantine par rapport au placebo dans la réduction des symptômes obsessionnels-compulsifs.

En résumé, les études sont encore rares mais elles supposent un effet thymorégulateur de la mémantine en plus de son effet antidépresseur. Cependant le niveau de preuve reste faible.

3.4. Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité

3.4.1. Rationnel physiopathologique

Le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) est un syndrome cliniquement défini par des difficultés de maintien de l'attention associé à une hyperactivité motrice et/ou une impulsivité émotionnelle de degré variable. Il s'agit d'un trouble chronique apparaissant le plus souvent dans l'enfance ^[159]. Les hypothèses neurobiologiques actuelles mettent en cause un dysfonctionnement des transmissions dopaminergique et noradrénergique. Cependant, des dysfonctionnements des transmissions glutamatergiques semblent également prendre part à la physiopathologie de la maladie ^[160]. Ces données, bien que largement spéculatives, ont poussé les chercheurs à évaluer l'intérêt de la mémantine pour le traitement des TDAH.

3.4.2. Efficacité clinique

Deux premières études ouvertes ont été menées, la première sur une population pédiatrique et la seconde sur une population d'adultes ^[161,162]. L'étude pédiatrique a inclus 16 enfants âgés de 6 à 12 ans ayant reçu 10 ou 20 mg de mémantine par jour pendant 8 semaines. A la fin de la période d'étude, la mémantine a montré une amélioration des symptômes TDAH et une diminution de la sévérité de la maladie. La seconde étude a inclus 34 patients adultes ayant reçu jusqu'à 20 mg de mémantine pendant 12 semaines. Les résultats ont montré une réduction significative des symptômes d'inattention et d'hyperactivité. Aussi, il a été observé une amélioration des fonctions exécutives globales.

A la suite de ces résultats positifs, un essai contrôlé randomisé en double aveugle a été mené auprès de 40 patients adultes ^[163]. Les patients ont reçu 20 mg de mémantine par jour ou un placebo pendant 6 semaines. Les résultats ont montré une différence significative entre les groupes mémantine et placebo sur la réduction des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité.

En résumé, les études sont rares mais en faveur d'un effet bénéfique de la mémantine sur les symptômes du TDAH.

3.5. Trouble de l'usage de substances et addiction

3.5.1. Rationnel physiopathologique

L'implication des transmissions médiées par les rNMDA a été mise en évidence dans les troubles de l'usage de l'alcool, des opioïdes et de la cocaïne. L'éthanol est un inhibiteur reconnu des rNMDA et la tolérance à l'éthanol induit en réponse une régulation positive de ces récepteurs ^[164]. Les antagonistes des rNMDA pourraient donc avoir un intérêt clinique en diminuant la tolérance à l'alcool et les symptômes de sevrage. Pour les opioïdes, les études précliniques ont montré l'implication des rNMDA dans les phénomènes de dépendance et de

tolérance pharmacologique aux opioïdes et l'administration d'antagonistes au rNMDA dans des modèles animaux a montré une efficacité dans la réduction de ces troubles liées aux opioïdes [165,166]. Enfin, l'administration d'antagonistes des rNMDA dans des modèles animaux a montré une réduction des comportements d'abus de cocaïne [167]. Des études cliniques ont donc été menées pour investiguer le potentiel de la mémantine dans les troubles de l'usage de substances.

3.5.2. Efficacité clinique

Pour les troubles de l'usage de l'alcool, 5 essais randomisés contrôlé en double aveugle ont été publiés depuis 2003.

La première étude consistait à évaluer l'effet d'une dose unique de mémantine (15 ou 30 mg) ou un placebo administré 4h avant la prise d'alcool chez 18 buveurs modérés [168]. Chez les participants ayant reçu la mémantine, le craving avant l'administration d'alcool était diminué mais restait inchangé après l'administration. Aussi, les participants ayant reçu la mémantine ont reporté des effets subjectifs dissociatifs plus importants alors que les effets stimulant ou sédatifs de l'alcool restaient inchangés. Ces résultats suggèrent que la mémantine et l'alcool partagent l'action pharmacologique d'inhibition des rNMDA induisant une réponse subjective dissociative alors que les effets stimulants et sédatifs de l'alcool se produisent par un mécanisme pharmacologique distinct, possiblement GABAergique.

La seconde étude s'est également intéressée à l'effet de la mémantine sur le « craving » chez des patients en sevrage alcoolique [169]. Trente-huit participants sobres depuis 22 jours en moyenne ont reçu une dose de 20 ou 40mg de mémantine ou un placebo. Quatre heures après l'administration, les participants étaient ensuite exposés à une boisson alcoolique de leur choix sans pouvoir la consommer. Les résultats ont montré que la mémantine réduisant le craving avant et après l'exposition au stimulus avec notamment un effet plus important de la dose de 40 mg de mémantine par rapport à la dose de 20 mg. Aussi, les chercheurs ont observé que la

mémantine induisait des effets subjectifs similaires à ceux de l'alcool également de façon dose-dépendante. Les chercheurs formulent donc l'hypothèse de l'importance des effets subjectifs de la mémantine dans son efficacité pour réduire le craving alcoolique.

La troisième étude s'est intéressée à l'effet de la mémantine sur la réduction de la consommation d'alcool chez des personnes dépendantes à l'alcool ^[156]. Sur les 34 participants inclus, 19 ont reçu une dose maximale de 40 mg de mémantine par jour et 15 le placebo pendant 16 semaines. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre la mémantine et le placebo sur la réduction de la consommation d'alcool.

L'étude suivante a investigué l'effet de trois stratégies glutamatergiques dans le sevrage alcoolique en comparaison avec un placebo ou le diazepam ^[170]. Les trois traitements expérimentaux étaient la lamotrigine en tant qu'inhibiteur de relargage du glutamate, le topiramate en tant qu'antagoniste des récepteurs AMPA/kainate et la mémantine. Sur les 127 participants inclus, 26 ont reçu 30 mg de mémantine par jour pendant une semaine. Les résultats ont montré une efficacité supérieure des trois traitements expérimentaux ainsi que du diazepam sur la réduction des symptômes de sevrage comparé au placebo.

L'étude la plus récente, publiée en 2015, a inclus 92 buveurs excessifs ayant reçu jusqu'à 40 mg par jour de mémantine ou un placebo pendant 8 jours ^[171]. A la fin des 8 jours, les participants recevaient une dose d'alcool suivie d'une période de 3 heures d'accès illimité à l'alcool. Les résultats ont montré une diminution du craving mais pas de diminution de la quantité d'alcool consommée avec la mémantine.

Pour les opioïdes, les trois premiers essais randomisés contrôlés en double aveugle ont étudié l'effet de la mémantine sur les symptômes de sevrage après désintoxication à l'aide d'un antagoniste des récepteurs aux opioïdes (*e.g.* naltrexone, naloxone).

La première étude a inclus 8 participants dépendants à l'héroïne [172]. Après administration d'une dose de 30 mg de morphine, les sujets recevaient une dose de 60 mg de mémantine ou un placebo. Les participants étaient ensuite soumis à une série d'administrations intramusculaires de naloxone afin d'induire un syndrome de sevrage (6h, 54h et 126h après la mémantine). Les résultats montrent une réduction des symptômes de sevrage à 6h et 54h mais pas à 126h. Ces résultats sont cohérents avec la demi-vie longue de la mémantine. De plus, les effets subjectifs de la mémantine ont été mesurés 5h après l'administration de mémantine et donc avant l'administration de naloxone. Les participants ont rapporté des effets forts et appréciables (« strong and good drug effects »), des effets de sédation et de « défonce » (« I feel sedated, high and mellow »). Ces résultats sont intéressants, la dose de 60 mg de mémantine utilisée ici est la plus élevée rapportée dans les études. Cette dose semble induire des effets subjectifs forts qui eux-même pourraient être importants pour l'efficacité de la mémantine dans la réduction des symptômes de sevrage.

La seconde étude comparait l'effet de la mémantine avec un antidépresseur tricyclique, l'amitriptyline, ou un placebo sur les symptômes de sevrage aux opioïdes [173]. Sur les 67 sujets inclus, 21 ont reçu la mémantine pendant 3 semaines à 30 mg/j. La mémantine et l'amitriptyline ont montré un effet supérieur comparé au placebo sur la réduction de la dépression, l'anxiété et l'anhédonie liés au sevrage et sur le craving.

La troisième étude comparait l'effet d'une monodose de 20 mg mémantine à une monodose de 2 mg buprénorphine sur les symptômes de sevrage induits par une injection de naloxone [174]. Les résultats ont montré une efficacité comparable de la mémantine et de la buprénorphine sur les symptômes objectifs de sevrage. Cependant, la buprénorphine montrait une efficacité supérieure à la mémantine sur la diminution des symptômes subjectifs de sevrage.

Ensuite, deux études publiées par la même équipe de recherche ont exploré l'efficacité de la mémantine en combinaison avec la naltrexone dans le maintien du sevrage aux opioïdes.

La différence était la forme pharmaceutique de la naltrexone à savoir orale pour la première étude et injectable à libération prolongée pour la seconde ^[175,176]. Les deux études ont montré qu'au bout de 12 semaines de traitement de 15 à 40 mg de mémantine par jour, il n'y avait pas de différence entre la mémantine et le placebo en termes de prévention des rechutes et maintien de l'abstinence.

Un essai a exploré l'efficacité de la mémantine en combinaison avec la buprénorphine sur le sevrage des opioïdes ^[177]. Les participants recevaient la buprénorphine pendant 8 semaines et la mémantine (15 ou 30mg) ou un placebo pendant 13 semaines. Le taux de rechute était évalué à partir de l'arrêt de la buprénorphine. Les résultats ont montré qu'avec la dose de 30 mg de mémantine, le taux de rechute était significativement plus faible après l'arrêt de la buprénorphine comparé au placebo.

Enfin, un essai s'est intéressé à la combinaison de mémantine (5 mg/j) et de méthadone auprès de 53 patients initiant un traitement de substitution par méthadone pendant 12 semaines (75 dans le groupe placebo) ^[178]. Le principal résultat est une diminution de la dose de méthadone requise dans le groupe mémantine par rapport au placebo avec une différence cliniquement significative d'environ 9 mg de méthadone entre les deux groupes.

Aucun essai randomisé contrôlé n'a été publié concernant l'usage de mémantine dans les troubles de l'usage de cocaïne. Les seules études ouvertes publiées à ce jour n'ont pas montré de bénéfice de la mémantine dans cette indication ^[179,180].

Pour finir, on peut regretter l'absence d'essai explorant l'intérêt de la mémantine dans les troubles de l'usage des antagonistes des rNMDA d'action courte (*i.e.* kétamine, MXE, DXM et PCP). En effet, la mémantine répond aux critères pharmacologiques d'un médicament de substitution. Montastruc *et al.* ont ainsi proposé une liste de 6 critères pour les traitements de substitution aux opioïdes ^[181] : « (i) avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le

produit à substituer ; (ii) avoir une durée d'action longue (minimum 24 heures, ne nécessitant pas plusieurs prises par jour) de façon à éviter les fluctuations d'effet et en particulier les signes et les symptômes de manque ; (iii) générer peu d'euphorie et avoir peu d'effet renforçateur pour le produit lui-même et les autres drogues ; (iv) s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse ; (v) avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, établie à partir d'un dossier d'enregistrement comportant à la fois des données d'activité thérapeutique (essais comparatifs avec tirage au sort) et de sécurité clinique ; et (vi) être compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante. » Mise à part l'obtention de l'AMM, la mémantine remplit tous les critères pour la substitution des antagonistes NMDA, en particulier la kétamine. L'absence d'étude sur le sujet pourrait s'expliquer par une prévalence faible d'usage de ces substances encore réservé aux milieux festifs alternatifs et communauté de psychonautes en ligne ^[182]. Cependant, les usages non-médicaux de kétamine semblent augmenter dans le monde, principalement en Asie où la majorité de la kétamine illégale est produite laissant entrevoir un risque d'augmentation de la prévalence de la dépendance à la kétamine dans les années à venir ^[183].

En résumé, le champ des troubles de l'usage de substances est celui pour lequel il existe le plus de données cliniques. Celles-ci suggèrent un effet bénéfique contre le craving et les symptômes de sevrage alcoolique ainsi qu'un intérêt dans le sevrage des opioïdes. De plus, il semblerait que les effets subjectifs de la mémantine aient une importance pour l'efficacité dans ces indications.

3.6. Douleurs neuropathiques

3.6.1. Rationnel physiopathologique

Les douleurs neuropathiques représentent la principale pathologie neurologique pour laquelle la mémantine a été étudiée, en plus des démences. Ces douleurs sont causées par une lésion ou pathologie touchant le système somatosensorel. De nombreuses étiologies centrales ou périphériques sont connues (*e.g.* traumatisme, chirurgie, diabète, sclérose en plaques, infection herpétique) ^[184]. L'implication des rNMDA dans la douleur neuropathique a été suggérée principalement à travers le phénomène de sensibilisation centrale. Ainsi les stimuli douloureux prolongés induisent une cascade activatrice des rNMDA induisant une excitation neuronale et la manifestation de douleurs ^[185]. Les antagonistes des rNMDA semblent donc être une piste intéressante pour le traitement des douleurs neuropathiques^[186].

3.6.2. Efficacité clinique

Une revue récente liste les études cliniques publiées concernant l'utilisation de la mémantine pour la prise en charge des douleurs neuropathiques ^[186]. Celle-ci montre que l'efficacité de la mémantine semble dépendre du type de douleur traité. En effet, les douleurs neuropathiques sont polymorphes et d'étiologies diverses, rendant difficile la comparaison des résultats des études cliniques. Si l'on s'intéresse uniquement aux essais randomisés contrôlés, la mémantine a montré son efficacité dans la diminution des douleurs neuropathiques chroniques liées au syndrome douloureux régional complexe, aux douleurs fantômes et à la fibromyalgie. La douleur était mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 1 à 10. La taille d'effet montrait une réduction de la douleur autour d'un point sur l'échelle visuelle. Cependant, d'autres études ont échoué à mettre en évidence une efficacité de la mémantine dans les névralgies post-herpétiques, la neuropathie diabétique et les douleurs fantômes. Une nouvelle stratégie préventive a été testée dans un essai randomisé ^[187]. Il s'agissait d'évaluer

l'effet de la mémantine administrée 2 semaines avant et 2 semaines en comparaison au placebo après une mastectomie sur les douleurs post-opératoires mesurées 3 mois après l'intervention chirurgicale. Les résultats montrent une différence significative en faveur de la mémantine sur l'intensité des douleurs à 3 mois. Les auteurs ont également observé une consommation inférieure d'analgésiques dans le groupe mémantine par rapport au placebo. Enfin, les douleurs étaient diminuées à la fois dans leur composante sensorielle mais également dans leur composante émotionnelle. Cependant, dans les deux groupes la même proportion de patients présentait un score de douleur neuropathique positif ($DN4 \geq 4$). Les auteurs tentent d'expliquer ce paradoxe entre présence de douleurs et indifférence pour celles-ci dans le groupe mémantine par la capacité de cette dernière à induire une dissociation sensorielle. Encore une fois, les effets subjectifs semblent être impliqués dans l'efficacité clinique. Nous verrons dans le paragraphe suivant dans quelle mesure ces effets dissociatifs peuvent être recherchés lors de l'usage non-médical des antagonistes des rNMDA.

En résumé, les résultats des essais randomisés concernant l'efficacité de la mémantine dans la prise en charge de la douleur neuropathique sont contradictoires et ne permettent pas de conclure à son efficacité. Toutefois, les douleurs neuropathiques sont polymorphes et les études réunissant des groupes homogènes de patients douloureux sont rares et concernent de petits effectifs. En parallèle, une stratégie préventive a montré des résultats encourageants qui nécessitent d'être confirmés à travers de nouvelles études.

4. Usage non-médical de la mémantine

Comme toute substance psychoactive, la mémantine peut présenter un attrait pour un usage non-médical ou récréatif. Du fait de son mode d'action pharmacologique, on peut s'attendre à ce que la mémantine produise des effets subjectifs de type dissociatifs similaires aux autres antagonistes bloqueurs de canal des rNMDA. Le terme d'« anesthésique dissociatif » a été

inventé par le neuroscientifique Edward Domino à la suite d'observations cliniques lors du développement clinique de la kétamine comme anesthésiant dans les années 1960 [188]. Les observations ont montré que les patients ayant reçu des doses sub-anesthésiques étaient conscients mais semblaient déconnectés de leur environnement et de leur propre corps. Ils rapportaient des sensations de flotter dans l'espace et une perte de la perception de leurs membres.

Depuis, la phénoménologie des drogues dissociatives a été décrite et il semble que tous les antagonistes des rNMDA partagent des effets communs [189]. Pour commencer il faut noter que les effets des drogues dissociatives sont largement dose-dépendants, allant de la stimulation à doses faibles à la sédation et l'anesthésie à dose élevée. Les effets principaux sont sensoriels et marqués par des distorsions voire des pertes de perception sensorielle. Ainsi, les effets sensoriels comprennent des distorsions de la vision, de l'ouïe et de la perception de son propre corps ainsi que des paresthésies et synesthésies dans lesquelles la stimulation d'un sens conduit à la perception automatique et involontaire d'un autre sens [190,191]. Des effets sur l'humeur ont également été décrits principalement l'euphorie mais aussi dans certains cas des effets psychotomimétiques [190]. Enfin, des effets cognitifs de distorsion de la perception du temps, de troubles de la mémoire et de dépersonnalisation ont été observés [192]. Il est intéressant de noter que ces effets subjectifs vont être pour la plupart recherchés lors d'un usage récréatif alors qu'ils vont être considérés comme indésirables lors d'un usage thérapeutique [193].

Les études décrivant les effets subjectifs de la mémantine sont rares mais sont en faveur d'un effet dissociatif [194]. De plus, le profil d'effets indésirables décrits dans la monographie des spécialités contenant de la mémantine suggère également un effet dissociatif notamment par la présence de vertiges et de troubles de l'équilibre et de la marche ainsi que d'hallucinations et de réactions psychotiques (*voir partie B. 2.6. Effets indésirables à dose usuelle et surdosage*).

La première description fine des effets de la mémantine à dose supra-thérapeutiques et à visée récréative a été publiée dans la revue de contreculture *The Entheogen Review* en 2003, soit peu de temps après sa mise sur le marché ^[195]. Dans ce *trip report* (compte-rendu d'une expérience lors de la prise de drogue), l'auteur détaille les effets d'une dose comprise entre 50 et 100 mg par voie orale puis de 4 administrations intramusculaires répétées de même dosage. Il rapporte que l'administration unique *per os* produit un effet plaisant similaire à la prise de kétamine ou de méthylone (*i.e.* substance analogue à l'ecstasy). L'administration répétée et intramusculaire a quant à elle produit des effets retardés et très persistants, rendant impossibles certaines tâches comme la conduite pendant 48 heures. Cet effet persistant est probablement dû à la combinaison de l'utilisation de la voie intramusculaire ralentissant l'absorption et de la longue demi-vie de la mémantine. Pour finir l'auteur reconnaît le potentiel récréatif de la mémantine mais met en garde contre les effets prolongés que de fortes doses peuvent produire.

En parallèle, l'attrait envers la mémantine pour ses propriétés d'amélioration de la cognition, en particulier de la mémoire, chez de personnes sans troubles de la cognition a été questionné. Ainsi, dans un article paru en 2006 pose la question de l'existence d'une excitotoxicité glutamatergique faible à l'état physiologique et questionne ainsi le potentiel détournement d'usage de la mémantine en vue d'améliorer les performances cognitives ^[196]. Les essais sur les effets de la mémantine chez des sujets sains sont rares et n'ont pas mis en évidence d'effet d'amélioration de cognition ^[197,198]. Seul un effet psychostimulant a été décrit chez des sujets sains mais ayant déjà consommé des stimulants de le passé ^[199]. Ces résultats sont donc en faveur des observations neurobiologiques décrivant une action préférentielle de la mémantine dans les états pathologiques des transmissions médiées par les rNMDA.

Concernant le potentiel de d'abus et de dépendance, aucun cas n'est reporté dans la littérature contrairement aux autres antagonistes des rNMDA. Ce potentiel d'abus est prédit en grande partie par la capacité de la substance à induire des effets subjectifs positifs ainsi qu'un

renforcement positif ^[200]. On peut s'interroger sur les raisons pour lesquelles le détournement et l'abus de la mémantine est inexistant dans la littérature contrairement à la kétamine dont les pratiques d'abus et de détournement ont été décrites et qui partage un mécanisme d'action pharmacologique similaire à la mémantine. Des auteurs ont pointé la longue durée des effets subjectifs de la mémantine comme facteurs limitant son usage répété malgré la production d'effets subjectifs positifs ^[189]. Dans la partie C de ce mémoire de thèse, nous nous intéresseront particulièrement à ces différences à travers l'analyse des discussions de personnes faisant un usage détourné de la mémantine.

Chapitre C.

Étude ethnographique virtuelle des expériences de mésusage et d'usage détournée de mémantine

C. Etude ethnographique virtuelle des expériences de mésusage et d'usage détournée de mémantine

1. Contexte et objectifs

Comme nous l'avons décrit précédemment, la mémantine peut être utilisée à visée thérapeutique ou récréative dans différents contextes. Cependant, peu de données en vie réelle existent concernant l'utilisation de mémantine chez des personnes non-atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ces usages sont donc encore largement inconnus et certaines pratiques pourraient induire des conséquences néfastes pour les usagers. Les réseaux sociaux en ligne constituent une source d'information et d'échange importante sur l'utilisation de substances psychoactives illégales ou non. En particulier, les forums en ligne permettent aux usagers de partager librement leurs expériences, de publier des questions, des commentaires et des opinions sur les substances. Ce contenu généré par les usagers eux-mêmes est une source de données riche sur les comportements des usagers et commence à être utilisé par les chercheurs par l'intermédiaire notamment de l'ethnographie virtuelle. L'ethnographie virtuelle regroupe un ensemble de méthodes qualitatives visant à étudier les cultures et les communautés virtuelles ayant émergé grâce à l'essor des technologies de l'information et de la communication. Parmi ces méthodes, l'étude phénoménologique permet de décrire les expériences telles qu'elles ont été vécues par les usagers.

L'objectif de notre étude était de décrire les modalités de mésusage et d'usage détourné de la mémantine à l'aide d'une méthode d'ethnographie virtuelle. Plus précisément, il s'agissait de décrire : i) les motivations des usagers et les effets recherchés, ii) les pratiques d'usage en terme de posologie, de voie d'administration, et le cas échéant, les polyconsommations, iii) les effets ressentis attendus et indésirables et iv) les différences avec les autres substances antagonistes non-compétitifs des rNMDA.

2. Méthodes

2.1. Design de l'étude

Notre étude était une analyse qualitative de publications en ligne sur l'ensemble des forums de discussion accessibles publiquement sur internet.

2.2. Population d'étude

Les forums de discussions sont le plus souvent anonymes, les usagers ne mentionnent que rarement leur âge et leur sexe. Lorsqu'elles sont disponibles, ces données ont été décrites brièvement pour esquisser le profil de la population d'étude.

2.3. Collecte des données

Les données ont été collectées sur internet à travers des forums d'échange sur l'usage de substances psychoactives. Les données étaient toutes anonymes et accessibles publiquement. Le moteur de recherche Google® a été utilisé pour la recherche des forums en langue Française et Anglaise le 1er Juillet 2019. Les mots clés « memantine », « ebixa », « namenda », « forums », « expériences », « trip-reports » ont été utilisés dans différentes combinaisons pour identifier les forums éligibles. Les sites qui rapportaient exclusivement les expériences auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont été exclus. Un total de 5 sites contenant des discussions autour de la mémantine ont été identifiés. Le moteur de recherche propre à chaque site a été utilisé pour en explorer la section forum isoler les fils discussions (en anglais « threads ») contenant des descriptions et des échanges sur l'usage de la mémantine. Les fils discussions étaient exclus si (i) ces discussions contenaient un langage incompréhensible (*i.e.* contenu inintelligible), (ii) elles ne contenaient pas de rapport d'expérience avec la mémantine, (iii) elles contenaient des expériences avec la mémantine dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Les fils discussions éligibles ont été extraits et transférés sur un document Word

pour permettre l'analyse. La base de données était stockée sur un ordinateur protégé par mot de passe. Aucune donnée identifiante (*e.g.* nom d'utilisateur, adresse IP) n'était recueillie.

2.4. Analyse des données

Les données ont été analysées en suivant une méthode qualitative d'analyse de contenu thématique. Cette méthode consiste à isoler les thèmes pertinents dans les données en rapport avec les objectifs de recherche et construire un panorama dans lequel les grandes tendances du phénomène étudié vont s'inscrire ^[201]. Une démarche inductive a été utilisée, c'est-à-dire que les données ont été analysées de façon à donner un sens aux données brutes sans hypothèse *a priori*. Le fichier de données a été lu trois fois pour se familiariser au contenu et obtenir une vision globale des données. Les données ont ensuite été codées pour structurer les données en catégories. Les catégories se présentent sous la forme de phrases brèves permettant de résumer un phénomène distinct identifié dans les données. Des thèmes plus généraux ont ensuite été créés pour classer les catégories. Une catégorie pouvait être classée dans deux thèmes différents. Six thèmes contenant 21 catégories ont été ainsi générés. Pour chaque thème, des citations illustratives ont été sélectionnées et citées entre crochets en anglais et en français dans la partie « résultats ».

2.5. Considérations éthiques

Toutes les données recueillies étaient accessibles publiquement sans inscription sur les sites internet. Aucune interaction avec les usagers des forums n'a été menée. Aucune information permettant d'identifier les personnes n'a été recueillie. Les citations utilisées pour illustrer les données dans la partie « résultats » ont été si besoin légèrement modifiées pour prévenir l'identification de la personne en remontant au message initialement publié à l'aide des moteurs de recherche.

3. Résultats

Nombre de fils de discussions analysés

Un total de 158 fils de discussions issus de 5 sites internet étaient éligibles pour notre analyse. La majorité des fils de discussion étaient issus du site *www.reddit.com* (n=132 (83,5%)) sur lequel un sous-forum était dédié aux discussions concernant l'usage de mémantine. Les autres fils de discussion étaient issus des sites *www.erowid.org* (n=10 (6%)), *www.drugs-forum.com* (n=9, (5.5%)), *www.bluelight.org* (n=5, (3%)) et *www.psychoactif.org* (n=2 (1%)). Trente fils de discussion (19%) ont été exclus car ils ne décrivaient pas de rapport d'expérience avec la mémantine (n=28 issus de *www.reddit.com* et n=2 issus de *www.erowid.org*). Un total de 128 fils de discussion a donc ainsi été inclus dans notre analyse. Le premier rapport d'expérience concernant la mémantine a été publié en 2009. L'année 2018 comptait le plus des fils de discussion publiés (n=60), suivi de l'année 2019 (n=31, pour le premier semestre de l'année) et de l'année 2017 (n=28). Trois fils de discussion étaient datés de l'année 2014, 2 des années 2013 et 2015, et 1 des années 2009 et 2012.

Profil des usagers

L'âge et le sexe des usagers n'étaient que rarement divulgués dans leurs écrits. Parmi les 16 usagers ayant précisé leur sexe, 13 étaient des hommes et 3 des femmes. Quatorze participants ont indiqué leur âge, qui était compris entre 18 et 27 ans sauf pour un usager qui rapportait un âge de 40 ans. Certains avaient une activité professionnelle, d'autres étaient étudiants ou sans-emploi. La majorité rapportait avoir déjà consommé des substances psychoactives, en particuliers des dissociatifs et des psychédéliques (*voir partie A. 2.3. Classification selon les effets subjectifs*)

Tableau 4 : Thèmes, catégories et nombre d'occurrences dans les fils de discussion ayant émergé de l'analyse qualitative.

Thème	Catégories	Occurrences (n)
1. Produit, sources et prise de décision	1. Médicament obtenu sur prescription médicale	8
	2. Achat sur des sites de vente de NPS	9
	3. Facilité d'accès car substance non-contrôlée	5
	4. Préoccupations autour de la qualité du produit acheté sur internet	6
	5. Conscience du peu d'études sur l'effet de la mémantine à haute dose et à long terme	3
2. Motivations d'usage	6. Recherche d'effet récréatif dissociatif	43
	7. Recherche d'effet thérapeutique dans diverses pathologies psychiatriques et neurologiques	40
	8. Réduire la tolérance à d'autres substances	8
	9. Motivations mixtes effet thérapeutique et récréatif	4
3. Voie d'administration, posologie	10. Voie orale la plus communément utilisée	12
	11. Voies d'administration rectale, respiratoire, intraveineuse et sous-cutanée anecdotiques et peu avantageuses, voie nasale douloureuse	15
	12. Doses en usage thérapeutique inférieures à 30mg en usage quotidien ou cyclique	20
	13. Doses en usage récréatif allant de 50 mg à 350 mg par prise	23
4. Effets ressentis et résultats	14. Délai d'action, pic d'effet et durée d'action	25
	15. Effets positifs à visée récréative	34
	16. Effets positifs à visée thérapeutique	30
	17. Effets négatifs	20
5. Comparaisons et associations	18. Comparaison avec les dissociatifs antagonistes non-compétitifs NMDA	13
	19. Association jugée comme positive avec le cannabis, la MDMA, le LSD et la prégabaline	17
6. Tolérance et potentiel d'abus	20. Tolérance aux effets positifs et négatifs variable	18
	21. Peu de d'attrait pour un usage abusif	5

Thème 1 : Produit, sources et prise de décision (catégories 1-5, Tableau 4)

La première méthode pour obtenir la mémantine était sur prescription médicale. C'est le médecin qui pouvait décider de prescrire le médicament dans une indication hors-AMM ou bien la demande pouvait provenir de l'utilisateur lui-même. La mémantine était aussi achetée dans de nombreux cas sur internet par l'intermédiaire de sites de ventes de produits de synthèse. Dans les deux cas, l'accès était perçu comme facile en raison de la non-classification de la mémantine comme stupéfiant ou psychotrope. Les usagers qui poursuivaient un but récréatif, nécessitant la consommation de doses élevées, semblaient cependant préférer l'achat en ligne.

["I got a 1-year prescription with a doctor I have never seen before and who had no knowledge about memantine. This corresponds to a total of 2.8g of mémantine. There is many websites where you can order larger quantities than that, so if you are looking for large amounts, it is better to go online than through pharmacies." Traduction : J'ai obtenu une prescription d'un an avec un médecin que je n'avais jamais vu et qui n'avait pas de connaissances sur le mémantine. Cela correspond à un total de 2.8g de mémantine. Il y a de nombreux site internet où vous pouvez commander de plus grandes quantités, alors si vous cherchez de grandes quantités, c'est mieux d'aller en ligne qu'en pharmacie.]

Les usagers achetant la mémantine en ligne la recevaient généralement sous forme de poudre blanche. L'utilisation d'une balance de précision était rapportée et recommandée aux nouveaux usagers. De plus, plusieurs fils de discussion concernaient les moyens disponibles pour tester leur produit et s'assurer qu'il s'agissait bien de mémantine.

["How do I know the product I received from an unnamed seller, is actually memantine?" Traduction : Comment puis-je savoir que le produit que j'ai reçu d'un vendeur inconnu est réellement de la mémantine ?]

Enfin, certains usagers étaient conscients que malgré le fait que la mémantine soit un médicament, il n’existait que peu d’études sur son efficacité et sa sécurité chez les personnes non-atteintes de la maladie d’Alzheimer.

[*“Just remember, you are more or less a guinea pig and no one really knows what kind of long term effects it will have.”* Traduction : Rappelle-toi seulement, tu es plus ou moins un cobaye et personne ne sait vraiment quels effets à long terme cela aura”.]

Thème 2 : Motivations d’usage (catégories 6-9, Tableau 4)

Dans les discussions des usagers, on retrouvait comme motivation d’usage la recherche d’un effet récréatif de type dissociatif. La plupart d’entre eux avait déjà consommé des substances dissociatives ou hallucinogènes, en particulier la kétamine et le DXM, et recherchaient un effet similaire.

[*“I have had amazing experiences with Ketamine, MXE and DXM. I have also had hundreds of voyages with LSD, psilocybin and mescaline. So I was very excited to order this and try it out.”* Traduction : J’ai vécu des expériences incroyables avec la kétamine, la MXE et le DXM. J’ai aussi voyagé des centaines de fois avec le LSD, la psilocybine et la mescaline. Alors j’étais très excité de commander et d’essayer ça (la mémantine).]

A côté de cela, de nombreux usagers rapportaient un usage thérapeutique de la mémantine, avec un suivi médical ou par des pratiques d’automédication. Les pathologies concernées étaient tout d’abord psychiatriques avec exhaustivement la dépression, les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs, les symptômes négatifs de la schizophrénie, les TDAH, l’autisme et le syndrome de stress post-traumatique. Il était aussi rapporté un usage pour traiter la dépendance à la kétamine et au DXM.

[*“I personally have replaced all other dissociative use (including a previous ketamine addiction, and regular DXM use) with mémantine.”* Traduction : j’ai personnellement remplacé tous mes usages de dissociatifs (dont une dépendance à la kétamine et un usage régulier de DXM) par la mémantine.]

Un usage thérapeutique pour réduire les symptômes de douleur neuropathique, dont la fibromyalgie, et de la migraine était également rapporté.

Certains usagers faisaient état d’un usage de la mémantine dans le but de réduire la tolérance pharmacologique à d’autres substances, notamment les psychostimulants et plus rarement les opioïdes.

[*“I first started using memantine to help reduce tolerance to dextroamphetamine which I take daily for ADHD”* Traduction : J’ai initialement commencé à utiliser la mémantine pour aider à réduire une tolérance à la dextroamphétamine que je prends quotidiennement pour un TDAH.]

Enfin, l’usage à visée thérapeutique était parfois ponctué de consommations à visée récréative.

[*“I have been taking 30 mg per day since the beginning and about once a week I take 70 - 100 mg for a nice evening with mild trippy effects.”* Traduction : J’ai pris 30 mg par jour depuis le début et approximativement une fois par semaine je prends 70 à 100 mg pour une agréable soirée avec des effets psychédéliques modérés.]

Thème 3 : Voie d’administration, posologie (catégories 10-13, Tableau 4)

La voie d’administration la plus largement utilisée était la voie orale. D’autres voies d’administration ont été décrites, mais de façon anecdotique : d’après les usagers, ces voies ne

semblent pas apporter de « bénéfiques » majeurs par rapport à la voie orale en termes de délai et durée d'action ou intensité de l'effet. Les voies rectales et respiratoires ne semblent pas modifier de façon marquée les propriétés pharmacocinétiques de la mémantine. La voie intraveineuse n'a été rapportée que par un seul usager et semble raccourcir le délai d'action. L'injection intraveineuse et sous-cutanée a produit chez cet usager une réaction urticante au point d'injection qu'il juge similaire à celle consécutive à l'injection de morphine. Enfin, plusieurs discussions font état de la brûlure douloureuse induite par l'administration intranasale (« sniff »).

[*“I would file snort memantine under “the things you only do once” section for sure. The burn is intense, persistent and unpleasant.”* Traduction : Je classerais volontiers le sniff de mémantine dans la section des “choses que vous ne faites qu'une fois”. La brûlure est intense, persistante et désagréable.]

La dose et la posologie sont sujettes à de nombreuses discussions, que ce soit pour un usage à visée récréative ou thérapeutique. Les usagers considèrent généralement qu'une dose inférieure à 30 mg en une prise n'induit pas ou peu d'effet dissociatif : elle est donc considérée comme adaptée à un usage à visée thérapeutique au long cours. L'augmentation progressive de la dose en début de traitement, pour les usages à visée thérapeutique, était rapportée dans plusieurs discussions. La fréquence de prise pour un usage à visée thérapeutique était souvent quotidienne bien que les profils d'exposition rapportés étaient divers, en termes de dose et de fréquence de prise.

[*“I take 2.5 mg memantine every 3 days in cycles when I feel depressive and non-energetic.”* Traduction : Je prends 2,5 mg de mémantine tous les 3 jours en cycle quand je me sens déprimé et en manque d'énergie.]

Pour les usages à visée récréative, la dose consommée en une fois oscille entre 50 et 200mg avec de rares cas de consommation atteignant 300 à 350 mg en une prise.

Thème 4 : Effets ressentis et résultats (catégories 14-17, Tableau 4)

Usage à visée récréative

Pour l'usage à visée récréative, les effets commençaient à être ressentis à partir d'une heure après une prise orale, pour atteindre un pic d'effet au bout de 2 à 3h. La durée des effets est décrite comme « longue », allant de 12h à 72h selon la dose ingérée.

["150mg of fluffy, crystal white, powdered Memantine. [...] 15 hours after dosing I still felt heavily dissociated my body still numbed and distant. [...] 48 hours since dosing and I'm still feeling mildly dissociated, tired and uncoordinated, but like usual it's slowly improving." Traduction : 150mg de mémantine en poudre blanche, cristalline et floconneuse. [...] 15 heures après la prise je me sens toujours fortement dissocié, mon corps est toujours engourdi et distant. [...] 48 heures depuis la prise et je me sens modérément dissocié, fatigué et mal coordonné, mais comme d'habitude cela s'améliore lentement.]

Les effets ressentis et jugés comme positifs survenaient lentement après la première heure suivant la prise. Un effet dissociatif, de déconnexion à l'environnement et à son propre corps, était largement rapporté mais d'intensité variable. Des altérations de la perception sensorielle étaient décrites, produisant principalement des distorsions visuelles de type « hallucinations yeux fermés » (« *closed eyes visuals* ») et, plus rarement, de type « hallucinations yeux ouverts » (« *open eyes visuals* »). Etaient également décrits des altérations auditives, tactiles et gustatives.

[*“It's like watching your life through a movie.”* Traduction : c'est comme regarder sa vie à travers un film.

“It is like being lost in a dark void and see floating geometrical line structures of a solid color” Traduction : c'est comme être perdu dans le néant et voir des structurés géométriques colorées flotter.

“A certain type of CEV I've found in reports and my own experiences: the Ghost room effect, where when you close your eyes a ghost image of the room remains as if you hadn't closed your eyes at all, looking especially realistic.” Traduction : Un certain type d'hallucination yeux fermés que j'ai retrouvé dans les rapports et dans ma propre expérience : l'effet pièce fantôme, où quand vous fermez vos yeux une image fantôme de la pièce reste comme si vous n'aviez pas fermé les yeux du tout, paraissant particulièrement réaliste.]

L'effet dissociatif ne s'accompagnait pas d'un effet sédatif mais au contraire d'une stimulation psychique sans perte de lucidité.

[*“I began to feel the familiar effects of dissociation. I was very surprised by how clear headed the experience was”* Traduction : J'ai commencé à ressentir les effets familiers de dissociation. J'étais très surpris par la lucidité pendant l'expérience.]

“A clear headed disconnection from reality without feeling heavily impaired at the same time” Traduction : une déconnexion lucide de la réalité sans la sensation d'avoir mes facultés fortement affaiblies dans le même temps.]

Des effets perçus comme indésirables étaient rapportés, les plus fréquents étant des insomnies ou réveils nocturnes et des difficultés respiratoires. Plus rarement, des douleurs thoraciques, sans co-consommations rapportées, étaient décrites. Deux usagers font état de

conduite sous l'effet de hautes doses de mémantine, comportement à risque dû à l'effet dissociatif et largement déconseillé par les usagers.

[*"I did note that on my drive home from work about 9 hours after I took my dose, it felt like my car wasn't really moving when I was going 70 MPH."* Traduction : J'ai noté que durant mon trajet de retour chez moi après le travail approximativement 9 heures après avoir pris ma dose, j'avais l'impression que ma voiture ne bougeait pas vraiment alors que j'allais à 70 mph (environ 110 km/h).]

Concernant l'évaluation subjective générale de l'expérience, trois profils de discours se dégagent : ceux qui évaluaient l'expérience comme très bonne, ceux qui évaluaient l'expérience comme intéressante mais restaient perplexes quant à la longue durée d'action, la faible intensité de l'effet et le peu d'euphorie générée et ceux qui évaluaient l'expérience comme négative.

Usage à visée thérapeutique

- Données d'« efficacité »

La mémantine est utilisée à visée thérapeutique dans diverses indications avec un suivi médical ou en automédication. La majorité de ces expériences rapporte un effet bénéfique sur l'anxiété et la dépression en particulier à court terme.

[*“The result is spectacular! To my surprise, the couple of times that I used mémantine in low dosage, my general anxiety was 95% gone, the mild depression 100% gone and ability to concentrate was really good.”* Traduction : Le résultat est spectaculaire ! A ma grande surprise, les quelques fois où j’ai utilisé la mémantine à faible dose, mon anxiété générale avait disparu à 95% ; ma dépression modérée avait disparu à 100% et ma capacité à me concentrer était très bonne.]

“On memantine, I can listen intently and react like the kind, intelligent, and observant person I always knew I was. However, I still feel some physical symptoms of anxiety, especially in my chest.” Traduction : Sous mémantine, je peux écouter attentivement et réagir comme la personne gentille, intelligente et perspicace que j’ai toujours su que j’étais. Cependant, je ressens toujours des symptômes physiques de l’anxiété, en particulier dans ma poitrine.]

Des effets bénéfiques sur la douleur neuropathique ont aussi été décrits par plusieurs usagers.

[*“I take 25 mg per day, and it helps my pain as much as my opiates and almost takes my depression away entirely. It's really a game changer.”* Traduction : Je prends 25 mg par jour, et cela m’aide pour ma douleur autant que mes opioïdes et cela a presque fait disparaître complètement ma dépression. Cela change vraiment la donne.]

- **Effets négatifs : défaut d’efficacité et effets indésirables**

Des effets négatifs ont également été décrits. Certains usagers rapportaient un manque d’effet thérapeutique, des pertes d’efficacité au bout de 2 à 3 mois d’usage quotidien et un effet de rebond à l’arrêt du traitement, correspondant à la réapparition des symptômes ayant

initialement motivé le recours au médicament. Les seuls effets indésirables du traitement qui étaient rapportés étaient des insomnies et des pertes de poids.

[*“After about 2 months on memantine I feel like it's losing efficacy.”* Traduction : après environ 2 mois sous mémantine, j’ai l’impression qu’elle perd son efficacité.

“Every time I stop taking it, I just crash and my life goes entirely downhill. My anxiety spirals emerge and I start having panic attacks constantly.” Traduction : Chaque fois que j’arrête de la prendre, je m’effondre et ma vie s’empire. Mes spirales anxieuses émergent et je commence à avoir des crises de panique permanentes.]

Thème 5 : Comparaisons de la mémantine avec d’autres substances dissociatives, et utilisations en association (catégories 18-19, Tableau 4)

Comme de nombreux usagers de ces forums étaient également des usagers de dissociatifs, certains d’entre eux ont décrit les différences entre la mémantine et les autres dissociatifs en particulier les antagonistes non-compétitifs des rNMDA. Les principales différences sont la durée d’action plus longue de la mémantine, les effets stimulants sans perte de lucidité et la faible production d’euphorie de la mémantine contrairement aux effets sédatifs et euphorisants des autres dissociatifs.

[*“Memantine is less sedating compared to ketamine. Less physical warmth and a clearer headspace. Obviously longer lasting.”* Traduction : La mémantine est moins sédatrice comparée à la kétamine. Moins de chaleur physique et plus de lucidité. Evidemment, elle dure plus longtemps.

“Memantine seems to have a bit more stimulatory effect than DXM, as well as far less physical dissociation and body load for me.” Traduction : la mémantine semble avoir plus d’effet stimulant que le DXM, mais aussi beaucoup moins de dissociation physique et de charge corporelle pour moi.]

Bien que la plupart des expériences décrivaient les consommations de mémantine seule, des polyconsommations, principalement avec des psychédéliques et à visée récréative, ont été décrites. Des effets positifs ont été constatés lors de la co-consommation de mémantine avec le cannabis, le LSD, la MDMA et la prégabaline.

[“I would go as far as to say that the combination of memantine and cannabis produced hallucinations, thought patterns that was incredibly reminiscent of mushrooms.” Traduction : J’irais aussi loin que de dire que la combinaison de mémantine et de cannabis a produit des hallucinations, suivant un modèle qui rappelait de façon incroyable les champignons.]

“Basically pregabalin makes the memantine trip into a party and it increases cognitive and physical euphoria and improves visuals.” Traduction : Principalement, la prégabaline transforme le voyage de la mémantine en une fête et elle augmente l’euphorie cognitive et physique et améliore les hallucinations visuelles.]

Thème 6 : Tolérance et potentiel d’abus (catégories 20-21, Tableau 4)

La tolérance pharmacologique aux effets positifs était un thème largement discuté sur les forums. Nombre d’usagers faisait état d’une perte des effets au cours du temps et l’associait au phénomène de tolérance. Ceci pouvait pousser les usagers à augmenter la dose consommée pour ressentir l’effet. Cette tolérance semblait en partie irréversible à long terme pour certains usagers. Enfin, des stratégies étaient mises en place pour réduire le phénomène avec notamment

l'espacement des consommations et l'instauration de longs arrêts. Aussi, les usagers qui faisaient un usage mixte thérapeutique ponctué d'usages à visée récréative semblaient développer plus rapidement une tolérance du fait des doses élevées consommées.

["It's been 18 months since last time I took mem. My tolerance is high (100 mg for mild disso effect). I never should have gone this high. I probably developed permanent tolerance." Traduction : cela fait 18 mois depuis la dernière fois que j'ai pris de la mémantine. Ma tolérance est élevée (100mg pour un effet dissociatif modéré). Je n'aurais jamais dû aller si haut (dans les doses). J'ai probablement développé une tolérance permanente.

"After 2-3 months of being on a regular dose of Memantine, I take a month off. It helps reduce tolerance issues." Traduction : Après 2 à 3 mois d'usage régulier de mémantine, je prends un mois de pause. Cela aide à réduire les problèmes de tolérance.

"Taking these higher doses once per week seems to have contributed to the tolerance I've developed." Traduction : Avoir pris ces doses plus élevées une fois par semaine ont contribué à la tolérance que j'ai développé.]

La longue durée d'action prévient l'usage répété et compulsif du produit. La consommation à visée récréative de mémantine demande un temps libre important à y consacrer car les effets durent au minimum 24h et souvent 48h.

["I just don't have the time for memantine anymore." Traduction : Je n'ai simplement plus le temps pour la mémantine.]

Enfin, les usagers ne considèrent pas que la mémantine puisse engendrer une dépendance en comparaison à la kétamine et au DXM.

[“*DXM produces intense euphoria, where memantine does not. So I cannot imagine getting addicted to memantine.*” Traduction : Le DXM produit une euphorie intense, alors que la mémantine n’en produit pas. Alors je ne peux pas imaginer devenir dépendant à la mémantine.]

“*Memantine has almost no addictive qualities like these other substances (ketamine and DXM), I am often urged not to dose again for up to weeks after a large recreational dose.*” Traduction : la mémantine n’a presque pas de propriétés addictives comme ces autres substances (ketamine et DXM), je suis souvent obligé de ne pas consommer pendant des semaines après une forte dose récréative.]

4. Discussion

Notre étude présente les pratiques de mésusage et de détournement d’usage de la mémantine à travers l’analyse de discussions anonymes postées sur des forums en ligne. L’un des résultats principaux de cette analyse est la mise en évidence d’une dichotomie des usages de la mémantine, d’une part à visée récréative, et d’autre part à visée thérapeutique. Nos résultats montrent également que ces deux usages étaient discutés en proportion équivalente sur les forums. Ces deux types d’usages étaient caractérisés par des pratiques différentes que nous discuterons séparément ci-après. Des résultats en partie similaires avaient été observés lors d’une revue de rapport de cas concernant le mésusage et le détournement de zolpidem et illustrent l’importance d’explorer les motivations d’usages pour comprendre les pratiques de consommation ^[202]. Toutefois, nos résultats montrent également des cas d’usage mixtes récréatifs et thérapeutiques.

Usage à visée récréative

Les pratiques d'usage de la mémantine à visée récréative se rapprochaient à plusieurs égards des pratiques de consommation des NPS. Le phénomène de détournement d'usage de médicaments pour mimer les effets des NPS a été décrit pour plusieurs médicaments à prescription obligatoire ou facultative (*e.g.* gabapentinoïdes, lopéramide, DXM) [203]. La mémantine n'étant pas classée comme stupéfiant ou psychotrope, son obtention est décrite comme facile par les usagers. Nos résultats montrent que, comme pour les NPS, la source principale d'achat de mémantine était des sites de ventes en ligne, en particulier les sites de ventes de substances nootropiques (*i.e.* substances utilisées dans un but d'amélioration de la cognition). Ces sites permettent l'achat de quantité importantes et sont accessibles sur le « clearnet » (*i.e.* internet accessible à l'aide des navigateurs classiques en opposition au « darknet » accessible uniquement à l'aide de navigateurs spécialisés garantissant l'anonymat). La vente de substances psychoactives sur internet a émergé depuis la fin des années 2000, modifiant leur marché de façon significative [204].

D'après notre analyse, une des préoccupations des usagers se procurant de la mémantine sur internet concernait la qualité du produit. La qualité des substances psychoactives vendues sur internet est généralement considérée comme meilleure que celles vendues sur le marché noir physique [205]. De fait, une étude analytique a testé plus de 200 échantillons de substances vendues sur internet et a montré une correspondance de 90% entre le produit acheté et le produit attendu [206]. De plus, la pureté des substances était significativement plus élevée que celle mesurée sur le marché noir physique. Des produits de coupe dangereux ont cependant été retrouvés dans certains échantillons illustrant les risques liés à l'achat de substances psychoactives en ligne [207].

L'existence de spécialités pharmaceutiques contenant de la mémantine fait que certains usagers rapportaient s'en procurer à l'aide d'une prescription médicale. Néanmoins, les doses nécessaires pour un usage à visée récréative étant élevées, les quantités prescrites n'étaient généralement pas jugées comme suffisantes. Il est intéressant de noter que l'emploi d'ordonnances falsifiées n'était pas rapporté dans les discussions. Cependant, cette éventualité n'est pas à exclure, en particulier dans des contextes où l'achat sur internet est impossible (e.g. personnes sans domicile fixe, personnes sans accès à internet).

Concernant les doses consommées, celles-ci étaient élevées, dépassant largement les doses utilisées en clinique dans la maladie d'Alzheimer ou hors-AMM. Les prises, généralement uniques, allaient de 50 à 350 mg (vs posologie usuelle : 20 mg). La voie orale était privilégiée par les usagers. La voie intranasale est couramment utilisée pour améliorer la biodisponibilité orale faible de la kétamine et de la MXE ^[208,209]. La mémantine, au contraire, ne semble pas présenter d'intérêt pour cette voie d'administration du fait de sa biodisponibilité totale par voie orale et des douleurs nasales intenses rapportées par les usagers lors de l'utilisation de cette voie.

Les effets ressentis se caractérisaient par un effet dissociatif dose-dépendant comparable aux autres substances dissociatives. Des différences existent toutefois, notamment une plus faible production d'euphorie et de sédation de la mémantine comparativement aux autres antagonistes non-compétitifs des rNMDA. L'absence d'effet sédatif de la mémantine, décrit aux doses thérapeutiques, semblait se confirmer à des doses plus élevées. Une hypothèse pour expliquer cette différence entre la mémantine et les autres antagonistes rNMDA et notamment la kétamine fortement sédatif, serait la cinétique de dissociation plus rapide de la mémantine sur les rNMDA ^[210]. Tandis que la marge thérapeutique étroite entre analgésie et excès de sédation limite parfois l'usage de la kétamine à des doses sub-anesthésiques, cette propriété de

la mémantine à ne pas induire de sédation pourraient être intéressante pour un usage thérapeutique.

La faible capacité de la mémantine à produire un effet euphorisant poussait certains usagers à associer sa prise avec d'autres substances, en particulier la prégabaline. Au niveau moléculaire, la prégabaline semble jouer un rôle synergique avec la mémantine par une réduction du relargage des neurotransmetteurs excitateurs via l'inhibition des canaux calciques voltage-dépendant $\alpha_2\delta$ présynaptiques [211].

Concernant les altérations de la perception, les usagers de mémantine rapportaient des effets principalement visuels et d'intensité modérée ou faible. Les pratiques de polyconsommations avec du cannabis, du LSD ou de la MDMA, étaient décrites dans le but d'augmenter les effets psychédéliques ou hallucinatoires de la mémantine. Ces pratiques sont également communes lors que l'usage de kétamine, MXE et DXM [9,208,212].

Peu d'effets indésirables ont été rapportés par les usagers. Il s'agissait d'insomnies et de dyspnées, qui sont des effets indésirables connus de la mémantine. Certains comportements pouvaient s'avérer dangereux pour l'utilisateur ou pour un tiers, en particulier la conduite d'un véhicule. Le développement d'une tolérance pharmacologique ainsi que le potentiel d'abus et de dépendance seront discutés plus loin.

Usage à visée thérapeutique

Des usages à visée thérapeutique ont été rapportés et concernaient plusieurs pathologies citées précédemment (*voir partie B. 3. Usages thérapeutiques de la mémantine*). Les pratiques d'automédication étaient courantes chez des personnes rapportant un antécédent d'échec thérapeutique. Des études ont montré des pratiques d'automédication à l'aide de substances psychoactives dans les troubles de l'humeur ou l'anxiété [213,214]. Ces pratiques peuvent exposer les usagers à de nombreux risques, notamment des erreurs de diagnostics, l'absence de prise en

compte des contre-indications et interactions médicamenteuses, une posologie inadéquate et enfin, dans le cas de substances psychoactives, un risque accru d'abus et de dépendance ^[215]. Ces risques sont illustrés par le discours d'un usager qui rapportait des consommations ponctuelles de doses élevées de mémantine à visée récréative en plus d'un traitement quotidien. Cette personne rapportait également une perte d'efficacité thérapeutique qu'il reliait à une tolérance induite par la consommation de doses élevées. D'autres usagers décrivaient des pertes d'efficacité thérapeutique au bout de quelques mois et *a priori* sans consommation de doses élevées. Ces discours coïncident avec les résultats parfois contradictoires des études cliniques présentées précédemment ^[146,174,177,186].

Deux indications n'ayant pas, à notre connaissance, fait l'objet d'études cliniques ont été rapportées par les usagers.

La première concernait l'usage de mémantine dans le but de réduire la tolérance à d'autres substances psychoactives notamment les opioïdes et les psychostimulants. Des recherches chez l'animal ont montré un effet des antagonistes non-compétitifs des rNMDA sur la réduction de la tolérance aux effets de la morphine et des benzodiazépines ^[216,217]. Des recherches cliniques sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt de la mémantine dans cette indication, en particulier l'hyperalgésie induite par les opioïdes. De récentes rapport de cas semblent d'ailleurs indiquer l'efficacité de la kétamine dans cette indication suggérant l'implication des rNMDA dans ce syndrome ^[218,219].

La seconde indication était le trouble de l'usage aux antagonistes non-compétitifs des rNMDA d'action plus courte (*i.e.* kétamine, PCP, DXM, MXE). Aucun traitement médicamenteux n'est actuellement disponible dans cette indication et il existe peu de littérature scientifique sur le sujet. Un rapport de cas suggère une efficacité de la lamotrigine, un inhibiteur de la libération de glutamate, dans le traitement des troubles de l'usage de la kétamine ^[220]. La

mémantine, par son mécanisme d'action similaire pourrait être utile à la façon des traitements de substitution aux opioïdes.

Potentiel d'abus et de dépendance

Bien que certaines pratiques d'usagers apparaissent comme abusives, l'existence d'une pharmacodépendance à la mémantine n'apparaît pas explicitement dans les discours des usagers. Le potentiel d'abus et de dépendance dépend de nombreux facteurs pharmacologiques et non-pharmacologiques [221].

Premièrement, la consommation de la substance doit procurer un effet subjectif positif favorisant la répétition de l'usage. Notre analyse montre la production d'effets subjectifs positifs par la mémantine mais le délai d'action long et la durée prolongée des effets dissociatifs produits par la mémantine apparaît comme un facteur limitant son usage répété, en particulier pour les usagers devant assurer des obligations professionnelles. Le faible attrait pour les voies intranasale et inhalée souvent utilisées pour réduire le délai d'action d'une substance psychoactive est également un facteur limitant. L'utilisation de la voie injectable est peu rapportée dans les discours et ne nous permet pas de conclure quant à son attrait pour les consommateurs.

Deuxièmement, l'induction d'une tolérance pharmacologique est un facteur important dans le potentiel d'abus d'une substance favorisant la consommation de doses croissantes. L'induction d'une tolérance a également été observée suite à l'utilisation d'autres antagonistes non-compétitifs des rNMDA avec des preuves d'une tolérance croisée entre ces différentes substances [222]. Le mécanisme induisant cette tolérance est inconnu mais les auteurs ont émis des hypothèses mettant en jeu une augmentation de la métabolisation, des changements cérébraux persistants au niveau système dopaminergique avec une augmentation de la concentration de dopamine synaptique ou un mécanisme de défense psychologique inconscient

préservant l'usager de comportements perçus comme dangereux ou néfastes [223,224]. D'autre part, il semble exister une tolérance aux effets thérapeutiques de la mémantine. Un rapport de cas publié en 2015 décrit l'induction d'une tolérance aux effets antidépresseurs de la kétamine ayant contraint une patiente à augmenter les doses [225]. Cette augmentation des doses s'est accompagnée au bout de 6 mois par l'induction d'une dépendance à la kétamine. Dans notre étude de cas, l'induction d'une tolérance à la mémantine a effectivement poussé les usagers à augmenter les doses consommées. Cependant, même avec des doses 10 à 15 fois plus élevées que les doses usuelles, les effets n'étaient parfois plus ressentis par les usagers. Cette tolérance pouvait durer plusieurs mois et poussait les usagers à délaisser le produit. On ne peut cependant pas exclure le risque de consommation de doses massives dans le but de surmonter cette tolérance.

Enfin, la disponibilité de la substance ainsi que celle de substances alternatives influe son potentiel d'abus et de dépendance. Ainsi, les usagers décrivent une obtention relativement aisée de la mémantine, notamment par l'intermédiaire de sites de vente en ligne. Cependant, des alternatives (*i.e.* autres antagonistes non-compétitifs des rNMDA) sont également disponibles sur ce marché et peuvent présenter plus d'attrait que la mémantine pour des usages à visées récréatives.

Forces et limites de l'étude

Le questionnement initial de cette étude repose sur le constat que la mémantine présente des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la kétamine, une substance psychoactive largement utilisée pour ses effets récréatifs, et qu'elle pourrait également faire l'objet d'un détournement d'usage. La principale force de notre étude est son caractère original : en appliquant la « netnographie » à l'analyse de discussions d'usagers de mémantine postées en ligne, nous proposons une description du potentiel d'abus et de détournement de la mémantine

sous une perspective à la fois originale et nouvelle. Cette méthode a pour principal avantage de pouvoir observer les pratiques d'usagers dans un cadre naturel et non-intrusif. Une méthodologie similaire a notamment permis de caractériser le potentiel d'abus de la prégabaline à partir du *verbatim* utilisé en ligne par les usagers, à une époque où un détournement d'utilisation n'était pas forcément identifié par les sources de données habituellement exploitées [226,227]. De façon similaire, des travaux d'ethnographie virtuelle ont permis de documenter les pratiques d'usage de la MXE, de la 4-méthylethcatinone et des cannabinoïdes de synthèse [9,10,99]. Cependant, ces études sont encore rares, ce qui peut être dû au fait qu'elles reposent sur des méthodes issues des sciences sociales généralement peu utilisées dans le domaine de la pharmacologie et de la veille sanitaire. Il semble néanmoins que cette méthodologie présente des avantages lui permettant d'être complémentaire aux méthodes plus largement utilisées.

Notre étude comporte certaines limites que nous devons discuter.

La première limite concerne la généralisation des résultats du fait de plusieurs facteurs. Tout d'abord, peu de données individuelles sont généralement recueillies sur les forums d'usagers, ce qui rend difficile la caractérisation de la population d'étude, en particulier sur les aspects sociodémographiques. De plus, les données recueillies concernent uniquement les comportements décrits par les usagers dans leurs conversations et non pas les comportements complets des membres de la communauté, dont certains peuvent être délibérément omis dans les discussions. Enfin, les comportements relevés dans la communauté étudiée restent spécifiques à ce groupe et sont difficilement généralisables à d'autres communautés. En effet, nos résultats ne peuvent être, en principe, uniquement généralisés à cette population d'usagers qui fréquentent et partagent leurs expériences sur les forums. Malgré notre recherche d'exhaustivité des données disponibles publiquement sur les forums en langue Anglaise et Française, ces usagers semblent former une communauté homogène, en particulier ceux qui font un usage récréatif de la mémantine. Ces derniers sont des usagers que l'on pourrait qualifier

d'« expérimentés » dans l'usage de substances psychoactives, notamment dissociatives et psychédéliques. Ainsi nos résultats concernant les effets subjectifs de la mémantine sont influencés par les expériences passées des usagers avec d'autres substances. On peut néanmoins penser que certains résultats peuvent être généralisés à d'autres populations, notamment pour les usages thérapeutiques qui concernait des personnes qui semblaient avoir moins d'expérience avec les substances. Pour permettre une généralisation de nos résultats, il sera nécessaire de les trianguler avec les résultats d'autres études menées dans des communautés diverses et se basant sur des méthodes de recherche différentes, notamment hors-ligne ^[228,229].

La seconde limite concerne la validité des données recueillies. Premièrement, il est impossible de s'assurer que la substance consommée soit bien la mémantine, en particulier lorsque la substance a été achetée sur internet. De plus, il est difficile de s'assurer de la véracité des propos des usagers. Cependant, des similarités entre les différentes expériences rapportées par les usagers ainsi qu'avec les autres antagonistes non-compétitifs des rNMDA sont des éléments rassurants quant à la validité des données. Aussi, les aspects négatifs de la consommation de mémantine étaient largement décrits dans les discours des usagers, indiquant que ces discussions ne semblent pas avoir vocation à idéaliser la consommation de mémantine. Des auteurs ont suggéré deux facteurs favorisant l'authenticité des messages postés concernant des sujets sensibles. Le premier est la création d'un sentiment de sécurité au sein de la communauté permettant au membres de s'exprimer librement ^[230]. Dans notre cas, celui-ci est créé par l'anonymat conféré par internet, ainsi que les règles explicites ou implicites de non-jugement et de respect présentes dans les communautés virtuelles d'usagers de substance. Le second facteur est l'utilisation par les chercheurs d'une posture non-participante afin de s'assurer du cadre naturaliste des échanges ^[231]. Il a ainsi été suggéré que la divulgation du chercheur pouvait altérer l'authenticité des messages postés en particulier lorsqu'il est question de sujets sensibles.

5. Conclusion

Notre étude a permis de décrire pour la première fois et de façon originale, les pratiques de mésusage et de détournement de la mémantine dans un cadre naturel et non-intrusif à travers l'utilisation d'une méthode d'ethnographie virtuelle. Concernant les mésusages à visée thérapeutique, les résultats suggèrent que la mémantine est utilisée, à l'initiative des médecins mais aussi des patients eux-mêmes, pour la prise en charge de diverses pathologies neurologiques et psychiatriques. Cependant, ces usages, qui s'inscrivent en dehors du cadre de l'AMM, reposent sur des données scientifiques parfois limitées et de plus amples données seraient nécessaires afin de déterminer l'efficacité de la mémantine dans ces indications potentielles. Les recherches dans ce domaine sont actives et il est possible qu'elles mènent à l'inscription de nouvelles indications thérapeutiques aux spécialités pharmaceutiques contenant de la mémantine. De plus, en conséquence au déremboursement de ces médicaments dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, on peut penser que les firmes pharmaceutiques exploitant ces médicaments vont encourager dans le futur la recherche de nouvelles indications thérapeutiques.

En ce qui concerne les usages à visée récréative, il semble que la mémantine présente un attrait comparable aux autres substances dissociatives de par ses effets subjectifs. Malgré tout, le long délai d'action, la durée des effets très prolongée, le faible attrait pour les voies intranasales et inhalées (souvent utilisées pour réduire le délai d'action), ainsi que l'induction d'une forte tolérance pharmacologique limitent son usage répété et à long terme. De plus, ces usages semblent limités à une population d'usagers de substances « expérimentés », ayant déjà eu l'expérience des substances dissociatives. On ne peut cependant pas exclure la diffusion de ces pratiques à d'autres populations compte-tenu de la relative facilité d'accès à la substance. Pour finir, l'interprétation de nos résultats est sujette à caution en raison des limites

méthodologiques évoquées. Ainsi, ceux-ci devront être confirmés lors de futures études auprès d'autres population et basées sur des méthodologies différentes.

Références

1. Alam S, Lingenfelter KS, Bender AM, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Memantine. ACS Chem Neurosci 2017;8(9):1823–9.
2. Richard D, Senon J-L, Valleur M, Collectif, Kahn A. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris: Larousse; 2009.
3. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2014.
4. Code de la santé publique - Article R5121-152.
5. Bouvenot G, Serre M-P. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable Off -label drug use in France. A need for clarification. :43.
6. Nordmann S, Frauger E, Pauly V, Rouby F, Mallaret M, Micallef J, et al. [Post-marketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse]. Therapie 2011;66(3):263–72.
7. Lapeyre-Mestre M, Dupui M. Système de surveillance en addictovigilance : quelles données pharmacoépidémiologiques à l'échelle de l'Europe ? Therapies 2015;70(2):147–56.
8. Kozinets RV. Netnography: The Essential Guide to Qualitative Social Media Research. 3rd Revised edition. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications Ltd; 2019.
9. Kjellgren A, Jonsson K. Methoxetamine (MXE) – A Phenomenological Study of Experiences Induced by a “Legal High” from the Internet. J Psychoactive Drugs 2013;45(3):276–86.
10. Van Hout MC. An Internet Study of User's Experiences of the Synthetic Cathinone 4-Methylethcathinone (4-MEC). J Psychoactive Drugs 2014;46(4):273–86.
11. Rosenzweig M. Les drogues dans l'histoire. Entre remède et poison, Archéologie d'un savoir oublié. Bruxelles: De Boeck - Wesmael; 1998.
12. Sudérie G. Comment les humains choisissent-ils leurs drogues ? Rhizome 2016;N° 62(4):12–12.
13. Escohotado A. Histoire élémentaire des drogues : Des origines à nos jours. Paris: Editions du Léopard; 1998.
14. Dassieu L. L'automédication chez les usagers de drogues : de la constitution de savoirs expérientiels à leur confrontation aux médecins. Anthropol Santé Rev Int Francoph Anthropol Santé [Internet] 2019 [cited 2019 Oct 9];(18). Available from: <http://journals.openedition.org/anthropologiesante/3707>
15. Goldberg R. Drugs Across the Spectrum. 7 edition. Australia: Cengage Learning; 2013.

16. Code de la santé publique - Article L5132-1.
17. Code de la santé publique - Article L3421-1.
18. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
19. Code de la santé publique - Article R5183.
20. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes.
21. Nahas GG. A pharmacological classification of drugs of abuse. *Bull Narc* 1981;33(2):1–19.
22. Pelletier M. Rapport de la mission d'étude sur l'ensemble des problèmes de drogues. Paris: La Documentation française; 1978.
23. Caballero F. Droit de la drogue. Paris: Dalloz; 1989.
24. Roques B. La Dangerosité des drogues rapport au Secrétariat d'Etat à la santé. Paris: Odile Jacod; 1998.
25. Laqueille X, Liot K. Addictions : définitions et principes thérapeutiques. *Inf Psychiatr* 2009;Volume 85(7):611–20.
26. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet* 2010;376(9752):1558–65.
27. Bonomo Y, Norman A, Biondo S, Bruno R, Daghli M, Dawe S, et al. The Australian drug harms ranking study. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2019;33(7):759–68.
28. Lewin L. *Phantastica: A Classic Survey on the Use and Abuse of Mind-Altering Plants*. New Ed. Rochester, Vt: Park Street Press; 1998.
29. Deniker P. *La Psychopharmacologie*. Presses universitaires de France; 1966.
30. Subjective effect index [Internet]. PsychonautWiki [cited 2019 May 21]; Available from: https://psychonautwiki.org/wiki/Subjective_effect_index
31. Introduction to Drug Utilization Research: Chapter 5: Drug classification systems: 5.1 Different classification systems [Internet]. [cited 2019 May 20]; Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/6.1.html>
32. Zohar J, Stahl S, Moller H-J, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(12):2318–25.
33. Morel A, Couteron J-P. *Les conduites addictives: Comprendre, prévenir, soigner*. Dunod; 2008.
34. Santé Publique France. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes. [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 14]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et->

activite-physique/documents/rapport-synthese/recommandations-relatives-a-l-alimentation-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite-pour-les-adultes

35. Code de la santé publique - Article R5132-97.
36. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines [Internet]. World Health Organization; 1992 [cited 2019 Sep 14]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958>
37. WHO | International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) [Internet]. WHO [cited 2019 Sep 14]; Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
38. Dugarin J, Nominé P. Toxicomanie : historique et classifications. *Hist Économie Société* 1988;7(4):549–86.
39. Molimard R. Toxicomanie, addiction, dépendance... Propos sur la sémiotique et la sémantique. *Courr Addict* 2009;11(3):23–4.
40. Rozaire C, Landreat MG, Grall-Bronnec M, Rocher B, Vénisse J-L. Qu'est-ce que l'addiction ? *Arch Polit Criminelle* 2009;n° 31(1):9–23.
41. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth ed. Washington DC: American Psychiatric Pub; 1994.
42. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013.
43. Hasin D, Hatzenbuehler ML, Keyes K, Ogburn E. Substance use disorders: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10)*. *Addict Abingdon Engl* 2006;101 Suppl 1:59–75.
44. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170(8):834–51.
45. Code de la santé publique - Article R4127-8.
46. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. EU Report [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 15]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf
47. Cicero TJ, Ellis MS, Chilcoat HD. Understanding the use of diverted buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2018;193:117–23.
48. Roux P, Rojas Castro D, Ndiaye K, Briand Madrid L, Laporte V, Mora M, et al. Willingness to receive intravenous buprenorphine treatment in opioid-dependent people refractory to oral opioid maintenance treatment: results from a community-based survey in France. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2017;12(1):46.

49. Mounteney J, Fry C, McKeganey N, Haugland S. Challenges of reliability and validity in the identification and monitoring of emerging drug trends. *Subst Use Misuse* 2010;45(1–2):266–87.
50. Rhodes T, Coomber R. Qualitative Methods and Theory in Addictions Research [Internet]. In: *Addiction Research Methods*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2019 Oct 15]. page 59–78. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444318852.ch5>
51. Code de la santé publique - Article L5133-1.
52. Micallef J, Frauger E, Palmaro A, Boucherie Q, Mestre ML. Example of an Investigation of an “Emergent” Phenomenon in Addiction Vigilance: the Case of Methylphenidate. *Thérapie* 2015;70(2):197–202.
53. Usage de psychostimulants dans un contexte sexuel : analyse des cas rapportés au Réseau français des centres d’addictovigilance. Évaluation des risques liés à la pratique du SLAM. *Thérapies* 2016;71(5):447–55.
54. Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, et al. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d’addictovigilance. *Thérapies* 2017;72(4):491–501.
55. OPPIDUM - Résultats de l’enquête 2018 [Internet]. Centre d’addictovigilance PACA-Corse; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e720228df40e4bb9c791be6ca8716a65.pdf
56. Ponté C, Pi C, Palmaro A, Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M. Early signal of diverted use of tropicamide eye drops in France. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(8):1791–800.
57. Fouilhé Sam-Laï N, Eysseric H, Yahiaoui N, Gaulier J-M, Dumestre-Toulet V, Mallaret M. Décès en relation avec l’abus de médicaments et substances (DRAMÉS) et nouveaux produits de synthèse (NPS) : combien de cas depuis 5 ans ? *Toxicol Anal Clin* 2018;30(2, Supplement):S51–2.
58. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Comment identifier un signal en addictovigilance ? *Thérapies* 2015;70(2):113–22.
59. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Safety signal detection by the French Addictovigilance Network: Innovative methods of investigation, examples and usefulness for public health. *Thérapie* 2019;74(6):579–90.
60. Throckmorton DC, Gottlieb S, Woodcock J. The FDA and the Next Wave of Drug Abuse - Proactive Pharmacovigilance. *N Engl J Med* 2018;379(3):205–7.
61. Jouanjus E, Micallef J, Mallaret M, Lapeyre-Mestre M. Comment on: An Insight Into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22(8):528–30.

62. Creswell JW, Clark VLP. *Designing and Conducting Mixed Methods Research*. SAGE; 2011.
63. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(9):947–53.
64. Caster O, Edwards IR, Norén GN, Lindquist M. Earlier discovery of pregabalin's dependence potential might have been possible. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(3):319–20.
65. Le dispositif national de Toxicovigilance | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/le-dispositif-national-de-toxicovigilance>
66. COCA Clinical Action: Outbreak Alert Update: Potential Life-Threatening Vitamin K-Dependent Antagonist Coagulopathy Associated With Synthetic Cannabinoids Use [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://emergency.cdc.gov/newsletters/loader.html?site=https://emergency.cdc.gov/newsletters/coca/042318.html>
67. Richard J, Andler R, Guignard R. *Baromètre santé 2017. Méthode d'enquête. Objectifs, contexte de mise en place et protocole*. [Internet]. Saint-Maurice: Santé publique France; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1856.pdf>
68. National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Subst. Abuse Ment. Health Serv. Adm. SAMHSA [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://nsduhweb.rti.org/respweb/homepage.cfm>
69. National Drug Strategy Household Survey [Internet]. Aust. Inst. Health Welf. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.aihw.gov.au/about-our-data/our-data-collections/national-drug-strategy-household-survey>
70. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Phillippon A, Jalpa S, et al. *Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017*. [Internet]. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxssy2.pdf>
71. Cadet-Taïrou A. *Profils et pratiques des usagers de drogues rencontrés dans les CAARUD en 2015 - OFDT* [Internet]. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2018 [cited 2019 Sep 28]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2018/profils-et-pratiques-des-usagers-de-drogues-rencontres-dans-les-caarud-en-2015/>
72. *Système National des Données de Santé* [Internet]. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>
73. Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Bégaud B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region:

- development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(7):473–81.
74. Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, et al. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician* 2013;16(1):89–100.
 75. Observation des phénomènes émergents - Notes publiées dans le cadre de SINTES - OFDT [Internet]. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/notes-sintes/>
 76. Rhodes T, Moore D. On the Qualitative in Drugs Research: Part One. *Addict Res Theory* 2001;9(4):279–97.
 77. Griffiths P, Gossop M, Powis B, Strang J. Reaching hidden populations of drug users by privileged access interviewers: methodological and practical issues. *Addict Abingdon Engl* 1993;88(12):1617–26.
 78. Heckathorn DD. Snowball versus respondent-driven sampling. *Sociol Methodol* 2011;41(1):355–66.
 79. Tyrer S, Heyman B. Sampling in epidemiological research: issues, hazards and pitfalls. *BJPsych Bull* 2016;40(2):57–60.
 80. Rhodes T. The ‘risk environment’: a framework for understanding and reducing drug-related harm. *Int J Drug Policy* 2002;13(2):85–94.
 81. Becker HS. *Outsiders* [Internet]. Editions Métailié; 1985 [cited 2019 Sep 28]. Available from: <http://www.cairn.info/outsidere--9782864249184.htm>
 82. Talin P, Sanabria E. Ayahuasca’s entwined efficacy: An ethnographic study of ritual healing from ‘addiction.’ *Int J Drug Policy* 2017;44:23–30.
 83. Costes J-M, Observatoire français des drogues et des toxicomanies. *Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND*. Saint-Denis: OFDT; 2010.
 84. Fournier S, Escots S. Homosexualité masculine et usages de substances psychoactives en contextes festifs gais [Internet]. *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies*; 2010 [cited 2019 Sep 28]. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxsfq9.pdf>
 85. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Martinez M, Néfau T. Substances illicites ou détournées : les tendances récentes (2013-2014)/ [Internet]. *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies*; 2014 [cited 2019 Sep 28]. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxacuc.pdf>
 86. Byrne MM. Understanding life experiences through a phenomenological approach to research. *AORN J* 2001;73(4):830–2.
 87. Ph.D SL. *The Varieties of Ecstasy Experience: A Phenomenological Ethnography*. *J Psychoactive Drugs* 2013;45(4):347–54.

88. Bornäs H, Sandell K. Taking It Out on the Body? A Phenomenological Study of Young Adults' Gendered Experiences of Depression and Antidepressant Use. *NORA - Nord J Fem Gen Res* 2016;24(4):251–66.
89. Cohen P. Drug Effects: We Need More Theory. *Addict Res* 1995;3(1):i–iii.
90. Newcombe DR, Johnson MM. Psychonautics : A Model and Method for Exploring the Subjective Effects of Psychoactive Drugs Written by Russell Newcombe Thursday , 16 December 1999 00 : 00 Psychonautics : A Model and Method for Exploring the Subjective Effects of Psychoactive Drugs. 2017.
91. Fielding NG, Lee RM, Blank G. *The Sage Handbook Of Online Research Methods*. Los Angeles: SAGE Publications Inc; 2008.
92. Miller PG, Sønderlund AL. Using the internet to research hidden populations of illicit drug users: a review. *Addict Abingdon Engl* 2010;105(9):1557–67.
93. Matias J, Kalamara E, Mathis F, Skarupova K, Noor A, Singleton N. The use of multi-national web surveys for comparative analysis: Lessons from the European Web Survey on Drugs. *Int J Drug Policy [Internet]* 2019 [cited 2019 Oct 13]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395919300738>
94. Borzekowski DLG, Rickert VI. Adolescent cybersurfing for health information: A new resource that crosses barriers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(7):813–7.
95. Hämeen-Anttila K, Pietilä K, Pylkkänen L, Pohjanoksa-Mäntylä M. Internet as a source of medicines information (MI) among frequent internet users. *Res Soc Adm Pharm RSAP* 2018;14(8):758–64.
96. Tighe B, Dunn M, McKay FH, Piatkowski T. Information sought, information shared: exploring performance and image enhancing drug user-facilitated harm reduction information in online forums. *Harm Reduct J* 2017;14(1):48.
97. Davey Z, Schifano F, Corazza O, Deluca P, Psychonaut Web Mapping Group. e-Psychonauts: conducting research in online drug forum communities. *J Ment Health Abingdon Engl* 2012;21(4):386–94.
98. Soussan C, Kjellgren A. Harm reduction and knowledge exchange-a qualitative analysis of drug-related Internet discussion forums. *Harm Reduct J* 2014;11:25.
99. Bilgrei OR. From “herbal highs” to the “heroin of cannabis”: Exploring the evolving discourse on synthetic cannabinoid use in a Norwegian Internet drug forum. *Int J Drug Policy* 2016;29:1–8.
100. Soussan C, Kjellgren A. The Flip Side of “Spice”: The Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids as Discussed on a Swedish Internet Forum. *Nord Stud Alcohol Drugs* 2014;31(2):207–20.
101. Landa S, Macháček V. Sur l’adamantane, nouvel hydrocarbure extrait du naphte. *Collect Czechoslov Chem Commun* 1933;5:1–5.

102. von R. Schleyer P. A simple preparation of adamantane. *J Am Chem Soc* 1957;79(12):3292–3292.
103. Stetter H, Tacke P. Eine Fragmentierung in der Adamantan-Reihe. *Angew Chem* 1962;74(10):354–5.
104. Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology* 2012;78(14):1096–9.
105. Gerzon K, Krumkalns EV, Brindle RL, Marshall FJ, Root MA. The adamantyl group in medicinal agents. I. Hypoglycemic N-Arylsulfonyl-N'-Adamantylureas. *J Med Chem* 1963;6:760–3.
106. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999;38(6):735–67.
107. Wesemann W, Sontag KH, Maj J. [Pharmacodynamics and pharmacokinetics of memantine]. *Arzneimittelforschung* 1983;33(8):1122–34.
108. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361(6407):31–9.
109. Carroll RC, Zukin RS. NMDA-receptor trafficking and targeting: implications for synaptic transmission and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25(11):571–7.
110. Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(Suppl 1):S23-32.
111. Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, Sacchi S, Labasque M, Hanini M, et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell* 2012;150(3):633–46.
112. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330(9):613–22.
113. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis JAD* 2004;6(6 Suppl):S61-74.
114. Olney JW, Ho OL. Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature* 1970;227(5258):609–11.
115. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *J Mol Med Berl Ger* 2000;78(1):3–13.
116. Balazs R, Bridges RJ, Cotman CW. *Excitatory Amino Acid Transmission in Health and Disease* [Internet]. Oxford University Press; 2005 [cited 2019 Aug 23]. Available from: <https://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195150025.001.0001/acprof-9780195150025>

117. Kemp JA, McKernan RM. NMDA receptor pathways as drug targets. *Nat Neurosci* 2002;5(11):1039–42.
118. Lipton SA. The molecular basis of memantine action in Alzheimer’s disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. *Curr Alzheimer Res* 2005;2(2):155–65.
119. Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, Lei SZ, Warach S, Jensen FE, et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1992;12(11):4427–36.
120. Chen H-SV, Lipton SA. Pharmacological implications of two distinct mechanisms of interaction of memantine with N-methyl-D-aspartate-gated channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314(3):961–71.
121. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer’s disease. *CNS Drug Rev* 2003;9(3):275–308.
122. Hesselink MB, De Boer BG, Breimer DD, Danysz W. Brain penetration and in vivo recovery of NMDA receptor antagonists amantadine and memantine: a quantitative microdialysis study. *Pharm Res* 1999;16(5):637–42.
123. Kornhuber J, Quack G. Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man. *Neurosci Lett* 1995;195(2):137–9.
124. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of Memantine: An Update. *Curr Neuropharmacol* 2008;6(1):55–78.
125. Hagan RM, Kilpatrick GJ, Tyers MB. Interactions between 5-HT₃ receptors and cerebral dopamine function: implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;112(1 Suppl):S68-75.
126. Aracava Y, Pereira EFR, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than n-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312(3):1195–205.
127. Banerjee P, Samoriski G, Gupta S. Comments on “Memantine Blocks $\alpha 7^*$ Nicotinic Acetylcholine Receptors More Potently Than N-Methyl-d-aspartate Receptors in Rat Hippocampal Neurons.” *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313(2):928–9.
128. Zakharova ES, Danysz W, Bessalov AY. Drug discrimination analysis of NMDA receptor channel blockers as nicotinic receptor antagonists in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179(1):128–35.
129. Lundbeck Canada Inc. Monographie de la mémantine (Ebixa). [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 26]; Available from: <https://www.lundbeck.com/upload/ca/fr/files/pdf/pm/Ebixa.pdf>
130. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2019 Aug 26]; Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218846.htm>

131. Cekmen N, Bedel P, Erdemli O. A memantin HCL intoxication responsive to plasmapheresis therapy. *Bratisl Lek Listy* 2011;112(9):527–9.
132. Riederer P, Lange KW, Kornhuber J, Danielczyk W. Pharmacotoxic psychosis after memantine in Parkinson's disease. *The Lancet* 1991;338(8773):1022–3.
133. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Forti MD. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013;162(7):661–70.
134. Alzheimer (maladie d') [Internet]. Inserm - Sci. Pour Santé [cited 2019 Aug 27]; Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
135. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Rev Médecine Interne* 1994;15:41s–4s.
136. Francis PT. The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2005;10(11 Suppl 18):6–9.
137. Deplanque D. Maladie d'Alzheimer : dualité des effets physiologiques et pathologiques du glutamate. *Lett Neurol* 14(11):396–406.
138. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148(5):379–97.
139. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet] 2015 [cited 2019 Aug 29];10(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393306/>
140. Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale | Legifrance [Internet]. [cited 2019 Aug 29]; Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/5/29/SSAS1804466A/jo/texte>
141. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'ALZHEIMER [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 29]; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/annexe_-_rapport_devaluation_des_medicaments.pdf
142. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev* 2009;61(2):105–23.
143. Kugaya A, Sanacora G. Beyond Monoamines: Glutamatergic Function in Mood Disorders. *CNS Spectr* 2005;10(10):808–19.
144. Han Y, Chen J, Zou D, Zheng P, Li Q, Wang H, et al. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2859–67.

145. Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6(2):101–15.
146. Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163(1):153–5.
147. Ferguson JM, Shingleton RN. An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(3):136–44.
148. Smith EG, Deligiannidis KM, Ulbricht CM, Landolin CS, Patel JK, Rothschild AJ. Antidepressant Augmentation Using the NMDA-Antagonist Memantine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 2013;74(10):966–73.
149. Amidfar M, Khiabany M, Kohi A, Salardini E, Arbabi M, Roohi Azizi M, et al. Effect of memantine combination therapy on symptoms in patients with moderate-to-severe depressive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(1):44–50.
150. Amidfar M, Réus GZ, Quevedo J, Kim Y-K. The role of memantine in the treatment of major depressive disorder: Clinical efficacy and mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2018;827:103–11.
151. Szewczyk B, Pałucha-Poniewiera A, Poleszak E, Pilc A, Nowak G. Investigational NMDA receptor modulators for depression. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(1):91–102.
152. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007;62(11):1310–6.
153. D'Aquila PS, Sias A, Gessa GL, Serra G. The NMDA receptor antagonist MK-801 prevents imipramine-induced supersensitivity to quinpirole. *Eur J Pharmacol* 1992;224(2–3):199–202.
154. Koukopoulos A, Serra G, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Serra G. The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: findings from a 12-month naturalistic trial. *J Affect Disord* 2012;136(1–2):163–6.
155. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Muzina DJ, Xia G, Findling RL, et al. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10(8):907–15.
156. Keck PE, Hsu H-A, Papadakis K, Russo J. Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(4):199–204.
157. Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ, et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2012;14(1):64–70.

158. Sahraian A, Jahromi LR, Ghanizadeh A, Mowla A. Memantine as an Adjuvant Treatment for Obsessive Compulsive Symptoms in Manic Phase of Bipolar Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37(2):246–9.
159. Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel A-M, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité. *MS Médecine Sci* ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 2010 Vol 26 N° 5 P 487-496 [Internet] 2010 [cited 2019 Sep 4]; Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/7303>
160. Jensen V, Rinholm JE, Johansen TJ, Medin T, Storm-Mathisen J, Sagvolden T, et al. N-methyl-D-aspartate receptor subunit dysfunction at hippocampal glutamatergic synapses in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience* 2009;158(1):353–64.
161. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey RJ, Maxhimer R, Periclou A, Mann A, et al. A pilot evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and effectiveness of memantine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(1):19–33.
162. Surman CBH, Hammerness PG, Petty C, Spencer T, Doyle R, Napoleon S, et al. A pilot open label prospective study of memantine monotherapy in adults with ADHD. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(4):291–8.
163. Mohammadzadeh S, Ahangari TK, Yousefi F. The effect of memantine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2019;34(1):e2687.
164. Bisaga A, Popik P, Bepalov AY, Danysz W. Therapeutic potential of NMDA receptor antagonists in the treatment of alcohol and substance use disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(10):2233–48.
165. Trujillo KA. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanisms of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity. *Neurotox Res* 2002;4(4):373–91.
166. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991;251(4989):85–7.
167. Kelamangalath L, Swant J, Stramiello M, Wagner JJ. The effects of extinction training in reducing the reinstatement of drug-seeking behavior: involvement of NMDA receptors. *Behav Brain Res* 2007;185(2):119–28.
168. Bisaga A, Evans SM. Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172(1):16–24.
169. Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, Burakov AM, Didenko T, Romanova T, et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):519–23.

170. Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, Slavina TY, Grinenko AA, Pittman B, et al. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(4):604–11.
171. Krishnan-Sarin S, O'Malley SS, Franco N, Cavallo DA, Morean M, Shi J, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism has differential effects on alcohol craving and drinking in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39(2):300–7.
172. Bisaga A, Comer SD, Ward AS, Popik P, Kleber HD, Fischman MW. The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;157(1):1–10.
173. Krupitsky E, Masalov D, Burakov A, Didenko T, Romanova T, Beshpalov A, et al. A Pilot Study of Memantine Effects on Protracted Withdrawal (Syndrome of Anhedonia) in Heroin Addicts. *Addict Disord Their Treat* 2002;1(4):143–6.
174. Jain K, Jain R, Dhawan A. A double-blind, double-dummy, randomized controlled study of memantine versus buprenorphine in naloxone-precipitated acute withdrawal in heroin addicts. *J Opioid Manag* 2011;7(1):11–20.
175. Bisaga A, Sullivan MA, Cheng WY, Carpenter KM, Mariani JJ, Levin FR, et al. A PLACEBO CONTROLLED TRIAL OF MEMANTINE AS AN ADJUNCT TO ORAL NALTREXONE FOR OPIOID DEPENDENCE. *Drug Alcohol Depend* 2011;119(1–2):e23–9.
176. Bisaga A, Sullivan MA, Glass A, Mishlen K, Carpenter KM, Mariani JJ, et al. A PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF MEMANTINE AS AN ADJUNCT TO INJECTABLE EXTENDEDRELEASE NALTREXONE FOR OPIOID DEPENDENCE. *J Subst Abuse Treat* 2014;46(5):546–52.
177. Gonzalez G, DiGirolamo G, Romero-Gonzalez M, Smelson D, Ziedonis D, Kolodziej M. Memantine improves buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependent young adults. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:243–53.
178. Lee S-Y, Chen S-L, Chang Y-H, Chen PS, Huang S-Y, Tzeng N-S, et al. Low-dose memantine attenuated methadone dose in opioid-dependent patients: a 12-week double-blind randomized controlled trial. *Sci Rep* 2015;5:10140.
179. Collins ED, Ward AS, McDowell DM, Foltin RW, Fischman MW. The effects of memantine on the subjective, reinforcing and cardiovascular effects of cocaine in humans. *Behav Pharmacol* 1998;9(7):587–98.
180. Collins ED, Vosberg SK, Ward AS, Haney M, Foltin RW. The effects of acute pretreatment with high-dose memantine on the cardiovascular and behavioral effects of cocaine in humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007;15(3):228–37.
181. Montastruc J-L, Arnaud P, Barbier C, Berlin I, Gatignol C, Haramburu F, et al. Critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés. *Therapies* 2003;58(2):123–5.
182. Gandilhon M, Cadet-Taïrou A, Martinez M. L'usage de kétamine en France : tendances récentes (2012-2013). *OFDT* 2014;8.

183. Li J-H, Vicknasingam B, Cheung Y-W, Zhou W, Nurhidayat AW, Jarlais DCD, et al. To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Subst Abuse Rehabil* 2011;2:11–20.
184. Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(2):95–106.
185. Petrenko A, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The Role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. *Anesth Analg* 2003;97(4):1108–16.
186. Pickering G, Morel V. Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32(1):4–13.
187. Morel V, Joly D, Villatte C, Dubray C, Durando X, Daulhac L, et al. Memantine before Mastectomy Prevents Post-Surgery Pain: A Randomized, Blinded Clinical Trial in Surgical Patients. *PLoS ONE* [Internet] 2016 [cited 2019 Sep 5];11(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822967/>
188. Domino EF. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* 2010;113(3):678–84.
189. Morris H, Wallach J. From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. *Drug Test Anal* 2014;6(7–8):614–32.
190. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):199–214.
191. Reissig CJ, Carter LP, Johnson MW, Mintzer MZ, Klinedinst MA, Griffiths RR. High doses of dextromethorphan, an NMDA antagonist, produce effects similar to classic hallucinogens. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;223(1):1–15.
192. Curran HV, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction* 2000;95(4):575–90.
193. Cvrček P. Side Effects of Ketamine in the Long-Term Treatment of Neuropathic Pain. *Pain Med* 2008;9(2):253–7.
194. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(5):546.
195. Lazyvegan. Memantine hydrochloride: A few words of caution. *Entheogen Rev* 2003;12(4):132–4.
196. Ota KS, Godwin T. Memantine: The Next Trend in Academic Performance Enhancement? *J Am Osteopath Assoc* 2006;106(6):358–9.

197. Hildt E, Franke AG, editors. *Cognitive Enhancement: An Interdisciplinary Perspective* [Internet]. Springer Netherlands; 2013 [cited 2019 Sep 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9789400762527>
198. Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res* 2010;61(6):473–81.
199. Hart CL, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of the NMDA antagonist memantine on human methamphetamine discrimination. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164(4):376–84.
200. Schoedel KA, Sellers EM. Assessing abuse liability during drug development: changing standards and expectations. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(4):622–6.
201. Paillé P, Mucchielli A. L'analyse qualitative en sciences humaines et sociale. Chapitre 11 - L'analyse thématique. *U* 2012;231–314.
202. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(2):198–209.
203. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Abuse of Prescription Drugs in the Context of Novel Psychoactive Substances (NPS): A Systematic Review. *Brain Sci* [Internet] 2018 [cited 2019 Oct 29];8(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5924409/>
204. Barratt MJ. Silk road: ebay for drugs. *Addiction* 2012;107(3):683–683.
205. Aldridge J, Stevens A, Barratt MJ. Will growth in cryptomarket drug buying increase the harms of illicit drugs? *Addict Abingdon Engl* 2018;113(5):789–96.
206. Caudevilla F, Ventura M, Fornís I, Barratt MJ, Vidal C, Lladanosa CG, et al. Results of an international drug testing service for cryptomarket users. *Int J Drug Policy* 2016;35:38–41.
207. Quintana P, Ventura M, Grifell M, Palma A, Galindo L, Fornís I, et al. The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ocfentanyl as an adulterant in heroin. *Int J Drug Policy* 2017;40:78–83.
208. Corazza O, Schifano F, Simonato P, Fergus S, Assi S, Stair J, et al. Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2012;27(2):145–9.
209. Dillon P. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend* 2003;69(1):23–8.
210. Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care* 2014;4(2):76–81.

211. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014;28(9):835–54.
212. Lankenau S, Clatts M. Patterns of Polydrug Use Among Ketamine Injectors in New York City. *Subst Use Misuse* 2005;40(9–10):1381–97.
213. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Affect Disord* 2009;115(3):367–75.
214. Turner S, Mota N, Bolton J, Sareen J. Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depress Anxiety* 2018;35(9):851–60.
215. Ruiz ME. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf* 2010;5(4):315–23.
216. Popik P, Kozela E, Danysz W. Clinically available NMDA receptor antagonists memantine and dextromethorphan reverse existing tolerance to the antinociceptive effects of morphine in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;361(4):425–32.
217. Khanna JM, Chau A, Shah G. Effect of NMDA antagonists on rapid tolerance to benzodiazepines. *Brain Res Bull* 1997;42(2):99–103.
218. Griffiths R. Opioid-induced hyperalgesia: low-dose ketamine does work for some orthopaedic problems already. *Br J Anaesth* 2010;104(5):660–1.
219. Willeford A, Atayee RS, Winters KD, Mesarwi P. The Enigma of Low-Dose Ketamine for Treatment of Opioid-Induced Hyperalgesia in the Setting of Psychosocial Suffering and Cancer-Associated Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2018;32(4):248–55.
220. Huang M-C, Chen L-Y, Chen C-K, Lin S-K. Potential benefit of lamotrigine in managing ketamine use disorder. *Med Hypotheses* 2016;87:97–100.
221. Romach MK, Schoedel KA, Sellers EM. Human abuse liability evaluation of CNS stimulant drugs. *Neuropharmacology* 2014;87:81–90.
222. Lu Y, France CP, Woods JH. Tolerance to the cataleptic effect of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in pigeons: cross-tolerance between PCP-like compounds and competitive NMDA antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263(2):499–504.
223. Kalsi SS, Wood DM, Dargan PI. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. *Emerg Health Threats J* [Internet] 2011 [cited 2019 Oct 30];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168228/>
224. Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs* 2001;33(2):151–8.
225. Long-Term Ketamine Self-Injections in Major Depressive Disorder: Focus on Tolerance in Ketamine’s Antidepressant Response and the Development of Ketamine

Addiction: Journal of Psychoactive Drugs: Vol 47, No 4 [Internet]. [cited 2019 Nov 27]; Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.2015.1072653>

226. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, Corazza O, Deluca P, Davey Z, et al. Is There a Recreational Misuse Potential for Pregabalin? Analysis of Anecdotal Online Reports in Comparison with Related Gabapentin and Clonazepam Data. *Psychother Psychosom* 2011;80(2):118–22.
227. Bossard J-B, Ponté C, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E. Disproportionality Analysis for the Assessment of Abuse and Dependence Potential of Pregabalin in the French Pharmacovigilance Database. *Clin Drug Investig* 2016;36(9):735–42.
228. Kozinets RV. The Field behind the Screen: Using Netnography for Marketing Research in Online Communities. *J Mark Res* 2002;39(1):61–72.
229. Scaraboto D, Fischer E. Frustrated Fatshionistas: An Institutional Theory Perspective on Consumer Quests for Greater Choice in Mainstream Markets. *J Consum Res* 2013;39(6):1234–57.
230. Sayarh N. La netnographie : mise en application d'une méthode d'investigation des communautés virtuelles représentant un intérêt pour l'étude des sujets sensibles. *Rech Qual* 2013;32(2):227–51.
231. Langer R, Beckman SC. Sensitive research topics: netnography revisited. *Qual Mark Res Int J* 2005;8(2):189–203.

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque

Memantine misuse and abuse practices: analysis of users' experiences published online

Abstract

Memantine is a pharmacological substance entering into the composition of drugs indicated for the treatment of Alzheimer's disease. Memantine, an NMDA-type glutamate receptor antagonist, shares its pharmacological mechanism of action with drugs known to be misused and abused (*e.g.* ketamine, dextromethorphan). To date, memantine misuse and abuse practices are not known. The application of ethnographic methods to content publicly available on web forums has shown its usefulness to document psychoactive substances consumption practices, especially for those poorly represented in addictovigilance systems.

We performed a virtual ethnography or "netnography" study through qualitative analysis of users' experiences published on all English and French publicly available web forums. Overall, we selected 128 discussion threads extracted from 5 websites. Content analysis produced 21 categories that were gathered into 6 general themes: (1) products, sourcing and decision making; (2) motivation to use; (3) route of administration, dosage regimen; (4) perceived effects and outcomes; (5) comparisons and combinations; (6) tolerance and abuse potential.

Our results show that memantine misuse and abuse practices actually exist and are discussed by users on web forums. The analysis highlighted two types of use, on one hand for recreational purpose, and on the other hand for therapeutic purpose. Those two types of use were characterized by broadly different practices. Abuse and dependence potential appeared as limited in this experimented users population. This could be explained by detrimental pharmacokinetic features preventing repeated and long-term use, low attractiveness for intranasal and inhaled routes, strong pharmacological tolerance and availability of more desirable alternative substances.

This study describes for the first time memantine misuse and abuse practices through the use of an innovative virtual ethnographic methodology. More research among other populations and using different methods is needed to confirm these results.

RESUME en français

La mémantine est une substance pharmacologique entrant dans la composition de spécialités pharmaceutiques indiquées dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. La mémantine, un antagoniste des récepteurs du glutamate de type NMDA, partage son mécanisme d'action pharmacologique avec des médicaments dont le mésusage et le détournement sont connus (*e.g.* kétamine, dextrométhorphan). Or, les pratiques de mésusage et de détournement de la mémantine sont peu connues à ce jour. L'application des méthodes d'ethnographie aux données disponibles publiquement sur des forums en ligne a montré un intérêt pour documenter les pratiques de consommations de substances psychoactives.

Nous avons mené une étude d'ethnographie virtuelle ou « netnographie » consistant à l'analyse qualitative des expériences publiées par les usagers sur l'ensemble des forums de discussions en langue Anglaise et Française accessibles publiquement sur internet. Nous avons sélectionné un total de 128 fils de discussion issus de 5 sites internet. L'analyse de contenu a permis de générer 21 catégories qui ont été regroupées en 6 thèmes généraux : (1) produits, sources et prises de décision ; (2) motivation d'usage ; (3) voie d'administration, posologie ; (4) effets ressentis et résultats ; (5) comparaisons et associations, (6) tolérance et potentiel d'abus.

Nos résultats montrent que des pratiques de mésusage et de détournement de mémantine existent et sont discutées par les usagers sur des forums en ligne. L'analyse met en évidence une dichotomie des usages, d'une part à visée récréative, et d'autre part à visée thérapeutique, et dont les pratiques de consommation diffèrent largement. Le potentiel d'abus et de dépendance de la mémantine apparaît comme faible dans cette population d'usagers expérimentés. Ceci peut s'expliquer par des paramètres pharmacocinétiques défavorables à un usage répété et au long cours, le faible attrait pour les voies intranasale et inhalée, l'induction d'une forte tolérance pharmacologique et la disponibilité de substances alternatives plus attrayantes.

Cette étude a permis de décrire pour la première fois et de façon originale, les pratiques de mésusage et de détournement de mémantine à travers l'utilisation d'une méthode d'ethnographie virtuelle. Ces résultats devront cependant être confirmés lors de futures études auprès d'autres populations et basées sur des méthodologies différentes.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Mémantine, mésusage, détournement d'usage, netnographie, internet, forums

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Faculté des sciences pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31400 Toulouse**

Directeur de thèse : Jouanjus Emilie