

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

ANNEE : 2014

THESE 2014 TOU3 2060

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

BORREL Cécile

**LES PSYCHOTROPES EN FRANCE : USAGES,
MESUSAGES, RÔLE DU PHARMACIEN.**

Le 3 octobre 2014

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN

1er assesseur : Monsieur le Docteur Noël AMOUROUX

2ème assesseur : Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse et Président du Jury,

Monsieur Jean-Edouard GAIRIN,

Professeur de pharmacologie à la Faculté des Sciences pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier de Toulouse.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de me faire l'honneur de présider aujourd'hui ce jury. Grâce à votre enseignement tout au long du cursus, j'ai beaucoup appris sur mon futur métier. Vous avez répondu présent dès le premier jour, et je vous remercie pour votre disponibilité sans faille depuis ce jour, votre enthousiasme, vos conseils et votre investissement dans l'élaboration de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Noël AMOUROUX,

Pharmacien d'officine attaché au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Midi-Pyrénées.

Vos interventions dans le domaine des intoxications ont toujours été très animées et très enrichissantes, nous faisant ainsi partager votre expérience de pharmacien. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Veillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A Monsieur Daniel CUSSAC,

Professeur à la Faculté des Sciences pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, dans le Service de Physiologie Humaine.

Toutes vos interventions, grâce à leur aspect pratique, ont eu un effet très profitable dans notre formation. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir consacré du temps à la lecture de la thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A mes parents, à ma sœur Hélène,

Je vous dédie ce travail, pour votre patience et votre soutien sans faille au cours de ces longues années d'études. Merci pour la confiance que vous avez toujours su me témoigner, pour vos encouragements, votre affection et votre réconfort. Voici enfin l'aboutissement et voyez en cet ouvrage un hommage aux valeurs que vous m'avez transmises.

A Papi Claude,

A ma famille,

Merci pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mes études.

A Pierre-Marie,

Merci d'être à mes côtés tous les jours. Ton écoute, tes conseils et ta patience me sont très chers. Un grand merci pour tout le bonheur que tu m'apportes. Sois certain de tout mon amour.

A ma belle-famille,

Merci pour l'accueil que vous me faites depuis le premier jour au sein de votre famille.

A Aurélie,

20 ans d'amitié sincère, et tu es toujours là pour tes bons conseils. Merci pour tout.

A tous mes amis,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
PARTIE 1 : QU'EST-CE QU'UN PSYCHOTROPE ?.....	10
I. Les différentes classes de médicaments psychotropes, leurs indications et leurs effets indésirables.....	10
1) Les psycholeptiques.....	10
a- Les opiacés	11
b- Les benzodiazépines.	12
c- Les barbituriques	14
d- Les neuroleptiques.	14
e- Les régulateurs de l'humeur ou normothymiques.....	16
2) Les psychoanaleptiques	17
a- Les amphétamines	17
b- Les antidépresseurs	17
II. Les règles de prescription.	19
1) Les psycholeptiques.....	19
2) Les psychoanaleptiques.	20
PARTIE 2 : QUEL USAGE EN EST-IL FAIT EN FRANCE ?.....	22
I. Depuis leur découverte à aujourd'hui, quelle est leur évolution ?.....	22
1) Une découverte, fruit du hasard.....	22
2) Un espoir de comprendre les causes biologiques	25
3) L'évolution	27
II. La consommation des médicaments psychotropes en France.	29
1) La consommation des différents médicaments psychotropes d'une manière générale	29
a- La difficulté d'évaluer la consommation des médicaments psychotropes.....	29
b- Comparaison de la consommation des médicaments psychotropes de la France par rapport aux autres pays européens.	31
c-La consommation des médicaments psychotropes en France.....	32
d- Conclusion sur la consommation des médicaments psychotropes en France..	34
2) La consommation des benzodiazépines.....	35
a- Comparaison de la consommation des benzodiazépines de la France par rapport aux autres pays européens.....	36
b- La consommation des benzodiazépines en France.	40
b-1- Cas du Tétrazépam	42
b-2- Cas du Clonazépam.	43

b-3- Cas des benzodiazépines anxiolytiques	44
b-4- Cas des benzodiazépines hypnotiques	44
b-5-Conclusion : situation de la consommation des benzodiazépines en France en 2012	45
b-6- Les benzodiazépines en quelques chiffres... ..	46
3) Quels sont les facteurs influençant la consommation des médicaments psychotropes?	47
a- Selon l'âge et le sexe du consommateur	47
b- Selon les catégories socio-professionnelles.	53
c- Selon l'environnement	55
III. Comment en est-on arrivé à une consommation si élevée et à une dérive ?	57
1) Le rôle des laboratoires pharmaceutiques.	57
2) Le rôle des médecins	59
a- Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs	59
b- La part de « l'effet prescripteur ».....	61
c- L'attitude du médecin à l'égard de la gestion des patients	62
3) Un patient toujours demandeur.....	63
PARTIE 3 : QUELS SONT LES MESUSAGES RENCONTRES EN FRANCE ?	68
I. Le mésusage: généralités	68
II. Le mésusage des benzodiazépines.....	70
1) Les risques généraux liés à l'usage prolongé des benzodiazépines.....	70
2) Cas de l'Halcion®, triazolam.	74
3) Cas du Rohypnol®, flunitrazépam.	74
4) Cas du Rivotril®, clonazépam.....	75
5) Les benzodiazépines et le sujet âgé	78
III. Le mésusage des MSO.	81
1) Quel est l'usage de ces médicaments ?.....	81
2) Pourquoi existe-il un mésusage pour ces médicaments ?.....	83
a- Le risque de dépendance	83
b- La pratique de l'injection	85
c- Trafic de MSO en France	87
d- Les doses absorbées	88
e- La polyconsommation.	89
PARTIE 4 : LE PHARMACIEN ET LE MESUSAGE DES PSYCHOTROPES	92
I. Organisation en France de la surveillance du mésusage.....	92
1) Le Centre Régional de Pharmacovigilance : CRPV.....	92
2) Le CEIP	93
a- Présentation du CEIP	93

b- Le CEIP et l'officine	94
1) Automédication	98
a- Médicaments responsables de mésusage, pouvant être obtenus sur simple demande au pharmacien.	99
a-1- La codéine	99
a-2- Les antitussifs opiacés.....	101
a-3- Les antihistaminiques H1.....	102
b- Evaluation du mésusage, de l'abus et de la dépendance aux médicaments à l'officine.	103
2) La relation pharmacien/patient.	104
CONCLUSION	109
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	110
ANNEXES	115

LISTE DES ABREVIATIONS

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APA : Société Américaine de Psychiatrie
ARS : Agence Régionale de Santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance
CMU : Couverture Maladie Universelle
CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DDJ : doses définies journalières
DQM : Dose Quotidienne Moyenne
Drames : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders
EMA : Agence Européenne du Médicament
Escapad : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense
EseMed : European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
Espad : European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IMAO-A : Inhibiteurs de la monoamine oxydase A
Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRS : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés
Ocrtis : Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
OPPIDUM : Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux
RCT : Randomised controlled trials
RSA : Revenu de Solidarité Active
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMR : Service Médical Rendu
TTC : Toutes Taxes Comprises
UE : Union Européenne

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Le remède peut s'avérer pire que le mal. Cette phrase lourde de sens, prend justement tout son sens dans le domaine de la psychiatrie, et plus exactement des psychotropes. Même si la simple évocation de cette grande famille de médicaments semble familière, et peut susciter de vives réactions auprès du grand public, il semblerait que la part d'ombre cachée sous ce nom, soit bien plus importante que ce que l'on croit. Chacun d'entre nous connaît au moins une personne dans son entourage consommant un médicament psychotrope (ou plusieurs), et pourtant rares sont ceux capables d'expliquer quelle est la pathologie traitée. Le terme *pathologie* est d'ailleurs lui-même souvent banni du vocabulaire de certains de ces usagers. Ces médicaments seraient en effet, victimes d'une très grande stigmatisation et donc d'une banalisation, qui empêcherait tout un chacun de faire la distinction entre l'usage à des fins médicales, et le mésusage à des fins récréatives.

Alors que la découverte des psychotropes, dans les années 1950 pour une grande majorité, a été une véritable révolution pour la médecine et a permis à de nombreux patients de retrouver une vie sociale, de nombreuses zones d'ombre entourent encore aujourd'hui ces molécules. Les mécanismes d'action restent parfois incertains, les pathologies sont difficiles à diagnostiquer et ainsi les résultats cliniques ne sont pas forcément toujours au rendez-vous. Et pourtant, la France est connue pour être l'un des premiers pays consommateurs de médicaments psychotropes en Europe. A commencer par les benzodiazépines, qui sont les molécules les plus représentées par cette vaste famille et qui font l'objet d'une forte demande par les patients. Mais comment en est-on arrivé à une consommation si élevée ? Il est très difficile d'attribuer la responsabilité à un seul groupe de personnes. Chacun des maillons de la chaîne du médicament a sa part de responsabilité : l'industrie pharmaceutique, qui fabrique ces molécules, le médecin, qui prescrit ces molécules, et le patient, qui consomme ces molécules.

Petit-à-petit, les mentalités ont donc évolué, les pratiques ont changé et le mésusage s'est installé. Il serait difficile et long de détailler le mésusage de chaque catégorie de médicament psychotrope, c'est pourquoi j'ai choisi dans le cadre de ma thèse d'en privilégier deux : les benzodiazépines et les médicaments de substitution aux opiacés. D'abord on s'intéressera aux benzodiazépines, avec la démonstration de quelques cas particuliers de médicaments qui se sont avérés dangereux et qui ont permis de faire évoluer les règles de prescription. Puis on abordera le sujet des médicaments de substitution aux opiacés qui, même s'ils permettent à de nombreux toxicomanes de retrouver une vie normale, sont très souvent détournés de leur usage.

Et le pharmacien dans tout ça ? Il doit avoir une place privilégiée de prévention et de protection contre de telles dérives. Il a, dans un premier temps, un rôle d'alerte des autorités sanitaires, que ce soit pour les effets indésirables inattendus et/ou graves ou pour les cas d'abus grave et/ou de dépendance d'un patient. Puis, dans un deuxième temps, il a un rôle particulier de conseil lorsqu'il s'agit d'automédication car de nombreux médicaments à prescription médicale facultative, contiennent des substances psychoactives et sont potentiellement dangereux. Une bonne relation pharmacien/patient est donc indispensable afin de préserver le bon usage des psychotropes.

PARTIE 1 : QU'EST-CE QU'UN PSYCHOTROPE ?

La définition du terme psychotrope, si l'on se réfère au dictionnaire de la langue française, désigne un médicament ou une substance qui agit chimiquement sur le psychisme (qui concerne l'esprit, la pensée).

Le terme *psychotrope* signifie littéralement « qui donne une direction (trope) à l'esprit ou au comportement (psycho) ». (1)

Les médicaments psychotropes sont des substances psychoactives qui régulent les dysfonctionnements des circuits neuronaux, présents dans les troubles mentaux, en modifiant la concentration d'un ou plusieurs neurotransmetteurs au niveau des synapses du système nerveux central.

En agissant sur le système nerveux central, ils induisent des modifications de la perception, de l'humeur, des émotions, des sensations, de la conscience ou des autres fonctions psychologiques et comportementales. Ils sont d'origine naturelle ou synthétique. L'alcool, la caféine, le cannabis sont par exemple de célèbres molécules. Mais d'un point de vue médical, le terme renvoie plutôt à une famille de médicaments : les psychotropes.

Ces médicaments peuvent, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus. La pharmacodépendance se caractérise par un désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer la substance. L'abus de substance psychoactive se définit comme l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente ayant des conséquences néfastes sur la santé physique ou psychique.

On distingue 3 grandes familles de psychotropes :

- **les psycholeptiques** qui modèrent ou calment les fonctions mentales, on dit que ce sont des déprimeurs de l'humeur. On retrouve dans cette famille les opiacés (morphine, opium, méthadone, buprénorphine), les benzodiazépines, les barbituriques, les neuroleptiques, les régulateurs de l'humeur (essentiellement les sels de lithium).
- **Les psychoanaleptiques** (ou psychostimulants) qui stimulent et excitent l'activité cérébrale. Parmi eux, on retrouve les amphétamines, qui sont des noo-analeptiques, et les antidépresseurs (ou stimulants de l'humeur) qui sont des thymo-analeptiques.
- **Les psychodysleptiques** qui perturbent le psychisme, principalement représentés par des substances toxiques telles que les champignons hallucinogènes, le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique par exemple. Je ne ferai que citer cette dernière famille car elle ne comporte pas de médicaments psychotropes pouvant faire l'objet d'une prescription. (2)

Ces trois grandes familles renferment de nombreuses substances ayant comme point commun une action au niveau du système nerveux central. Cependant elles ont toutes un mécanisme d'action différent, et donc des indications et effets indésirables très variés.

I. Les différentes classes de médicaments psychotropes, leurs indications et leurs effets indésirables.

1) Les psycholeptiques.

Cette famille renferme les médicaments déprimeurs du système nerveux central.

a- Les opiacés

Sous le terme « opiacés » se cachent de nombreux médicaments dont je citerai quelques exemples : la morphine, la méthadone, la buprénorphine, la codéine, le tramadol...Etc. Ces médicaments ont en commun leur origine : l'opium, qui est un suc obtenu par incision des capsules de pavot *Papaver somniferum*. L'opium est réputé depuis des milliers d'années pour combattre la douleur, la toux et la diarrhée. La morphine est le composé le plus actif de l'opium et a été le premier alcaloïde isolé du règne végétal. De nombreux analogues de la morphine ont été synthétisés au début du XXème siècle et rapidement utilisés en thérapeutique.

Les opioïdes endogènes agissent sur des récepteurs opioïdes spécifiques : les récepteurs Mu (μ), Kappa (κ) et Delta (δ). Ces récepteurs sont couplés aux protéines G et partagent donc une même structure générale : une région extracellulaire possédant un azote terminal, 7 domaines transmembranaires et une région intracellulaire possédant un carbone terminal. Les récepteurs se trouvent essentiellement localisés dans le striatum, le tronc cérébral, la moelle (en particulier au niveau de la corne postérieure et la substance gélatineuse). Ils sont également présents au niveau du tractus gastro-intestinal, dans différentes zones du système nerveux autonome ainsi qu'à la surface des globules blancs.

Les substances exogènes que sont l'héroïne, la morphine ou les autres opiacés vont se fixer sur les mêmes récepteurs que les opioïdes endogènes avec une affinité qui leur est propre. Le récepteur μ constitue vraisemblablement leur cible privilégiée.

L'activation de ces récepteurs entraîne une hyperpolarisation de la membrane neuronale et inhibe les neurones post-synaptiques, qui sont eux-mêmes des inter-neurones GABAergiques interagissant dans la libération de dopamine, neuromédiateur du plaisir ayant un rôle dans l'addiction.

Les agonistes opioïdes sont utilisés pour leurs propriétés antalgiques, antitussives (comme par exemple la codéine dans Néo-codion®) et antidiarrhéiques (comme par exemple Imodium®, Lopéramide qui ralentit la motilité intestinale).

La méthadone (ainsi que la buprénorphine, agoniste-antagoniste) est utilisée en substitution de la morphine et de l'héroïne chez les sujets dépendants. C'est un agoniste plein aux récepteurs opioïdes μ et provoque une désensibilisation progressive de ces récepteurs.

Cependant, la buprénorphine (Temgésic®, Subutex®) est un agoniste partiel μ et antagoniste κ , ayant un effet 25 à 50 fois plus important que celui de la morphine. Son affinité est supérieure à celle de l'héroïne et sa liaison lentement réversible. Ceci protège des risques de surdosage en cas de prise concomitante de traitements de substitution et d'héroïne et éloigne le risque de surdosage par effet plafond. Elle est indiquée comme analgésique (Temgésic®) et en substitution aux opiacés (Subutex®).

Les effets des opiacés et de l'héroïne en particulier sont multiples du fait de la répartition ubiquitaire des récepteurs :

- euphorie,
- nausées, vomissements,
- constipation,
- analgésie,
- sédation,
- myosis,
- dépression respiratoire et altération du réflexe de la toux,
- stimulation de l'appétit, sécheresse buccale,
- hypotension orthostatique, bradycardie,

- dysrégulation thermique (hypothermie, sueurs)
- réactions immunitaires,
- crises convulsives.

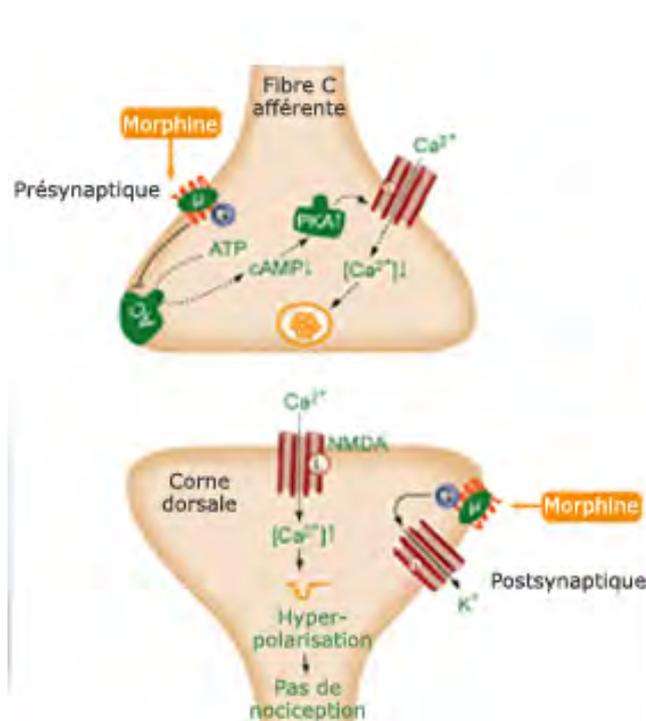


Figure 1 : *L'action des opioïdes sur leurs récepteurs dans le système nerveux central.*
http://www.change-pain.be/grt-change-pain-portal/GRT-CP_be__Home/Pijntherapie_vandaag_/Behandeling/Opioïde_behandeling/172101519.jsp

Les agonistes opioïdes ont pour effets indésirables communs : la dépression des centres respiratoires et de la toux avec diminution du rythme, de l'amplitude et du volume de la respiration. La dépression respiratoire est l'inconvénient majeur avec la dépendance physique et psychique aux opiacés. Cette dernière nécessite (pour certains opiacés) la diminution progressive des doses avant l'arrêt du traitement. Le risque toxicomanogène n'est pas exclu pour ces molécules, il est cependant limité pour la codéine ou le tramadol. Parmi les effets indésirables on peut noter également des nausées et vomissements, une constipation (due à la diminution du péristaltisme), un myosis, une somnolence et des manifestations euphoriques avec confusion. (3)

b- Les benzodiazépines.

Ce sont des molécules, de la même manière que l'alcool, qui potentialisent la transmission GABAergique : elles se fixent sur les récepteurs GABA-A (et plus exactement sur la sous-unité γ) entraînant ainsi une augmentation de la fréquence d'ouverture des canaux chlore de ces récepteurs, ce qui provoque une inhibition du système nerveux central par hyperpolarisation des membranes (diminution de l'excitabilité des cellules neuronales). Elles ont toutes, à des degrés divers selon les molécules, des propriétés communes, expliquant leurs indications thérapeutiques et leur large utilisation : elles sont anxiolytiques (comme par exemple l'alprazolam, Xanax® ou le bromazépam, Lexomil®), myorelaxantes (comme l'était le tétrazépam, Myolastan®, retiré du marché en juillet 2013), anticonvulsivantes/antiépileptiques (comme par exemple le clonazépam, Rivotril® ou le

diazépam, Valium®), et hypnotiques/sédatives (comme par exemple le lormétazépam, Noctamide®). Elles sont également toutes, plus ou moins, amnésiantes, ce qui constitue un de leurs effets indésirables (certaines benzodiazépines sont d'ailleurs utilisées pour leurs propriétés amnésiantes, comme l'Hypnovel®, en prémédication avant l'induction de l'anesthésie générale avant une opération).

Les benzodiazépines sont indiquées pour traiter l'anxiété, les insomnies d'endormissement, le sevrage alcoolique (prévention et traitement du delirium tremens), les épilepsies, l'induction d'anesthésie et les contractures musculaires. Parmi les premières benzodiazépines synthétisées, on peut citer le diazépam (Valium®) mis sur le marché en 1963. (2)

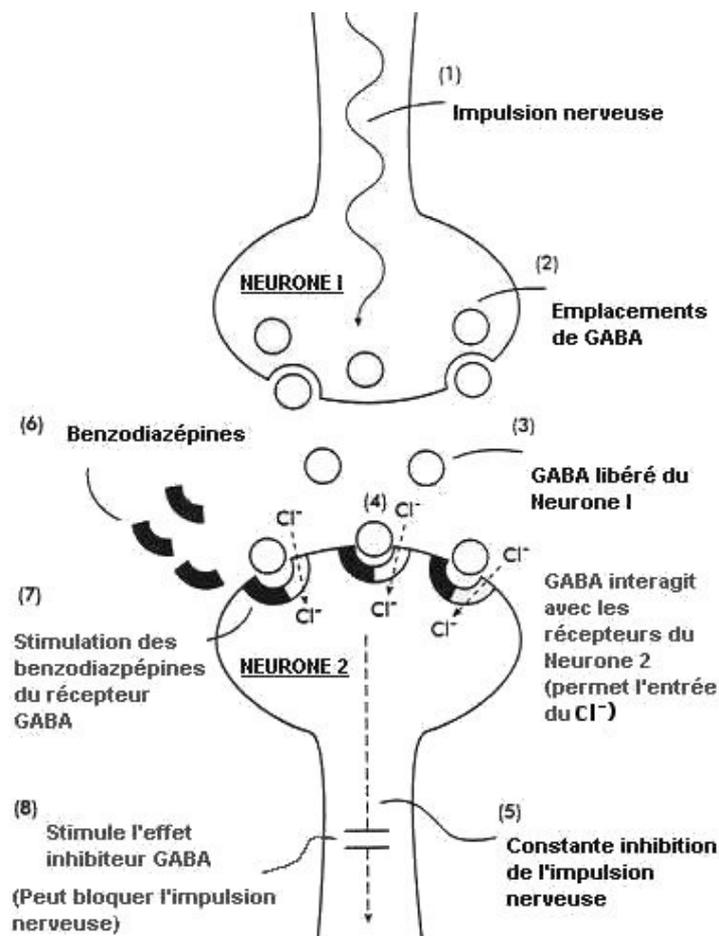


Figure 2 : L'action des benzodiazépines sur leurs récepteurs GABA.
<http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm>

Il existe également des apparentés aux benzodiazépines, la zopiclone (Imovane®) et le zolpidem (Stilnox®), qui sont des hypnotiques (alias somnifères). Ce sont des potentialisateurs du GABA : ils se lient aux récepteurs GABA-A et entraîne une inhibition du système nerveux central.

Les benzodiazépines entraînent une amnésie antérograde, qui peut constituer un risque d'utilisation illicite par les toxicomanes (en association avec l'alcool, qui est également un déprimeur du système nerveux central, elles induisent un état euphorique) et par les délinquants voulant « effacer » la mémoire de leurs victimes. Elles provoquent également une somnolence, une sensation ébrieuse et un ralentissement psychomoteur dus à leurs effets

sédatifs et une hypotonie musculaire due à leurs effets myorelaxants. Cependant, le plus grand inconvénient de ces molécules réside dans la tolérance aux benzodiazépines, c'est-à-dire une diminution de la réponse de l'organisme au cours du traitement avec atténuation, sans disparition, des effets hypnotiques et anxiolytiques. Le patient a alors tendance à vouloir augmenter les doses. Cette tolérance engendre une dépendance physique et psychique, avec un risque toxicomanogène, responsable lors d'un arrêt brutal du traitement, d'effets rebonds tels qu'insomnies, anxiété, myalgie, tremblements et convulsions. (4)

c- Les barbituriques

A l'image des benzodiazépines, les barbituriques se lient aux récepteurs GABA-A (à la sous-unité α et non γ) et potentialisent l'ouverture du canal chlore en présence du ligand endogène. Ils constituaient, au début du XX^{ème} siècle, la première génération de médicaments hypnotiques, mais en raison de leurs effets indésirables, ils ne sont plus utilisés en tant que tels. Aujourd'hui, l'un des derniers barbituriques sur le marché français est le phénobarbital, Gardéнал®, qui est uniquement prescrit pour ses propriétés antiépileptiques.

Au cours du temps, les barbituriques ont progressivement laissé la place aux benzodiazépines et aux anesthésiques généraux, qui pour la plupart potentialisent aussi l'effet du GABA.

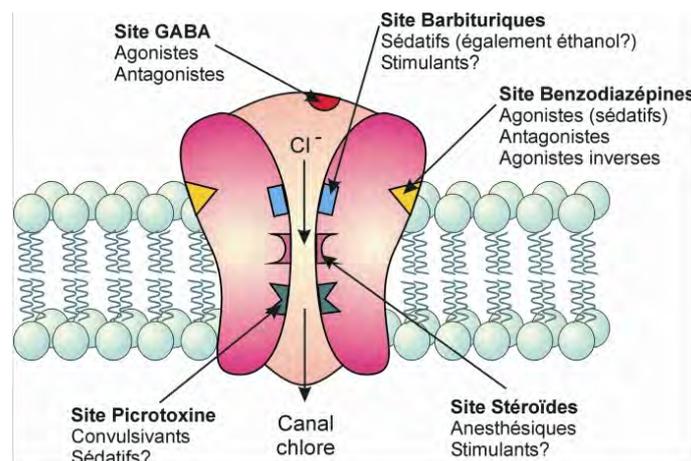


Figure 3 : Site de fixation des barbituriques.
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_13.html

Ils sont très difficiles à manipuler car ils ont un index thérapeutique faible (taux thérapeutiques = 10 à 30mg/L, toxicité si >30mg/L). De plus, ce sont des inducteurs enzymatiques (du cytochrome P450 3A4) très puissants entraînant ainsi une réduction d'activité de nombreux médicaments métabolisés par ces enzymes et donc de nombreuses interactions médicamenteuses. Les effets indésirables résident essentiellement en la sédation, la confusion et les troubles mnésiques et cognitifs. (2)

d- Les neuroleptiques.

Egalement appelés antipsychotiques, ils sont utilisés dans le traitement des psychoses, en association avec une prise en charge psychologique et sociale du patient. Ces maladies sont caractérisées par une perte de contact avec la réalité. Elles regroupent notamment : la schizophrénie, qui est la plus fréquente des psychoses touchant 1% de la population mondiale, les troubles bipolaires (aussi appelés psychoses maniaco-dépressives) ou d'autres syndromes

comme les hallucinations ou les délires. Elles ont pour caractéristique commune une hyperactivité des voies dopaminergiques et notamment du faisceau méso-cortico- limbique (qui est l'association des faisceaux méso- limbique et méso-cortical) qui intervient dans le mécanisme de l'émotion et qui constitue le « système de récompense ».

Les neuroleptiques sont donc des antagonistes dopaminergiques, agissant notamment au niveau du faisceau méso-cortico- limbique, ils bloquent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques *D2-like* (comprenant les sous-types de récepteurs suivants : D2, D3 et D4).

On distingue dans cette famille, deux types de neuroleptiques: ceux de première génération, dits neuroleptiques typiques (ayant pour chef de file la chlorpromazine, Largactil®), et ceux de deuxième génération, dits neuroleptiques atypiques, qui sont plus récents (ayant pour chef de file la clozapine, Leponex®).

Les neuroleptiques de première génération ont également une affinité élevée pour les récepteurs alpha-adrénergiques, muscariniques, sérotoninergiques et histaminergiques, propriétés responsables des effets indésirables. Ils regroupent les phénothiazines (chlorpromazine, Largactil®), les butyrophénones (halopéridol, Haldol®), les benzamides (amisulpiride, Solian®) et les thioxanthènes (zuclopentixol, Clopixol®).

Les neuroleptiques de deuxième génération ont pour avantage de présenter moins d'effets indésirables, d'une part parce qu'ils respectent la transmission dopaminergique nigrostriée et d'autre part parce qu'ils ont une action antagoniste plus marquée pour les récepteurs sérotoninergiques que pour les récepteurs *D2-like*.

Les trois types d'action des neuroleptiques sont :

- une action sédatrice visant à diminuer le caractère agité du patient,
- une action antiproductive qui diminue les idées délirantes et les hallucinations du patient (qui constituent les symptômes *positifs* de la schizophrénie),
- une action antidéficitaire ayant un effet désinhibiteur chez les patients passifs (le retrait social, l'émoussement affectif, le ralentissement moteur ou encore l'anhédonie font partie des symptômes *négatifs* de la schizophrénie).

Les neuroleptiques de première génération sont plus efficaces sur les symptômes *positifs* que sur les symptômes *négatifs* de la schizophrénie alors que les neuroleptiques de deuxième génération ont été développés, outre pour la moindre survenue d'effets indésirables neurologiques, mais aussi pour être plus efficaces sur les symptômes *négatifs* (de par leur action antagoniste supérieure sur les récepteurs à la sérotonine par rapport aux récepteurs à la dopamine).

De plus, il faut noter que les neuroleptiques ont une action anti-émétique : ils bloquent les nausées et vomissements par leur action sur les centres émétiques. Cette propriété peut être utilisée dans les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies.

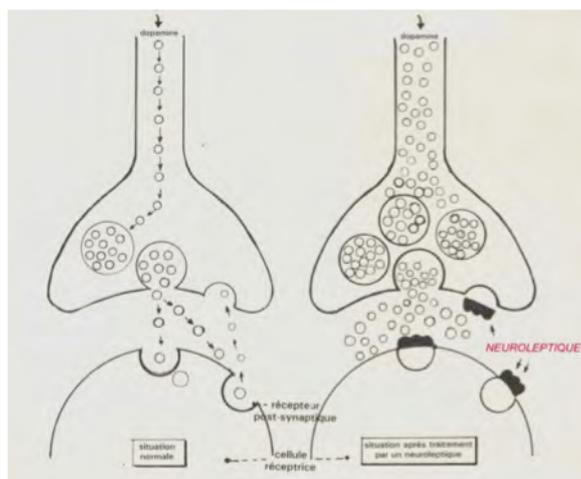


Figure 4 : *Mécanisme d'action des neuroleptiques.*
http://cve.chez-alice.fr/zone_patient/Info_medicales/traitement/NL.pdf

Les neuroleptiques typiques ont des effets indésirables neurologiques : le syndrome pseudo-parkinsonien, dû à leur blocage des récepteurs du faisceau nigrostrié entraînant une hypoactivité de celui-ci, caractérisé par des tremblements au repos, une rigidité extrapyramidale (hypertonie musculaire) et une bradykinésie (lenteur lors de l'exécution des mouvements). Ils sont responsables également d'une diminution du seuil épiléptogène. Ils ont des effets indésirables psychiques caractérisés par une confusion, un état dépressif ou encore une indifférence psychomotrice. Ils ont des effets endocriniens, résultant du blocage des récepteurs D2 hypophysaires, comprenant une hyperprolactinémie pouvant entraîner une galactorrhée, une gynécomastie, une aménorrhée, une prise de poids et des troubles de la libido. De plus, ces molécules ont une action anticholinergique responsable de torsades de pointe, hypotension, tachycardie, constipation et bouche sèche. On note également parmi les effets indésirables, des agranulocytoses qui restent exceptionnelles, et le syndrome malin des neuroleptiques (exceptionnel lui aussi) caractérisé par une déshydratation, une pâleur, une hyperthermie, une sudation, une tachycardie et un syndrome confusionnel.

Les neuroleptiques atypiques présentent moins d'effets indésirables : ils respectent la transmission dopaminergique nigrostriée et donc n'entraînent pas d'effets indésirables de type pseudo-parkinsonien. On retrouvera cependant des somnolences, des crises convulsives doses-dépendantes, quelques troubles extrapyramidaux peu fréquents, une sialorrhée (fréquente), une hyperglycémie, une hypotension orthostatique et une prise de poids pouvant être importante. Le risque majeur pour la clozapine, Leponex®, est hématologique : avec une leucopénie voire une agranulocytose survenant entre la quatrième et la dix-huitième semaine de traitement, et pouvant être mortelle en l'absence d'arrêt du traitement. Un suivi biologique est donc nécessaire. Les neuroleptiques ne sont pas utilisés à des fins toxicomaniaques. (4) (5)

e- Les régulateurs de l'humeur ou normothymiques.

Le lithium, qui est le régulateur de l'humeur essentiel, se distingue des autres médicaments psychotropes par son origine : il s'agit d'un élément minéral naturel. Son effet antimaniaque et correcteur de certaines dépressions fut mis en évidence en 1954, cependant son mécanisme d'action reste encore incertain : même si ses effets biochimiques sont connus, ils ne peuvent expliquer à eux-seuls son efficacité. (2)

Le lithium a un index thérapeutique très étroit : au-delà de la fourchette thérapeutique efficace, il est toxique, et en-dessous de celle-ci, il est inefficace. Il présente de nombreux effets indésirables : troubles neurologiques (tremblements), troubles digestifs, troubles rénaux (syndrome polyuro-polydypsique, lésions rénales), troubles cardiovasculaires, troubles endocriniens (hypothyroïdie, prise de poids) et troubles métaboliques (acné, hyperglycémie). Pour toutes ces raisons, le patient est étroitement surveillé avant le traitement : avec un bilan comprenant, entre autres, un bilan biologique, un bilan thyroïdien et cardiaque et après le traitement avec une surveillance clinique et biologique étroites. (4)

2) Les psychoanaleptiques

Cette famille regroupe les amphétamines et les antidépresseurs, qui sont des stimulants du système nerveux central.

a- Les amphétamines

Les amphétamines, ou noo-analeptiques, constituent une vaste famille chimique de psychotropes de synthèse, construits à partir de la molécule de phényléthylamine, et regroupant des dérivés psychostimulants, anorexigènes et hallucinogènes. Le terme amphétamine vient de **a(alpha)-m(méthyl)-ph(phényl)ét(éthyl)amine**.

Les dérivés amphétaminiques augmentent la concentration en monoamines (augmentation de la libération de dopamine et de noradrénaline) dans la fente synaptique en inhibant les transporteurs membranaires responsables de la recapture neuronale des catécholamines.

Leurs effets, très caractéristiques, sont la stimulation de la vigilance (la diminution du temps de réaction face à un événement), l'augmentation des performances psychomotrices et sexuelles, l'amélioration des capacités d'apprentissage, la diminution de la sensation de fatigue, une baisse de l'appétit et un sentiment de bien-être.

La seule amphétamine actuellement sur le marché en France est le méthylphénidate, que l'on retrouve dans la Ritaline®, le Concerta LP® et le Quasym®, indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez l'adulte et des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent.

Les amphétamines entraînent cependant :

- nervosité et insomnie (éviter la prise en fin de journée) et à doses élevées : agressivité, agitation, hallucinations, tremblements, crampes et convulsions,
- diminution de l'appétit (ces molécules sont anorexigènes),
- des troubles neurologiques. (2)

b- Les antidépresseurs

La classe des antidépresseurs, ou thymo-analeptiques, est très hétérogène. On distingue de nombreuses sous-classes, en fonction des mécanismes d'action et des effets indésirables :

- Les antidépresseurs tricycliques ou les imipraminiques (comme par exemple l'imipramine, Tofranil®) : ce sont les premiers découverts. Ils diminuent la recapture présynaptique de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline (responsable de l'effet thérapeutique) entraînant ainsi une augmentation de leur concentration dans l'espace inter-synaptique et une augmentation de la transmission nerveuse. Ils bloquent aussi les récepteurs de l'histamine, ont un effet anticholinergique et adrénolytique, responsables d'effets indésirables.

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (comme par exemple la fluoxétine, Prozac®), appelés également IRS : ils inhibent sélectivement la recapture de la sérotonine et entraînent une augmentation de la concentration en sérotonine dans l'espace inter-synaptique et donc une augmentation de la transmission sérotoninergique. Ils n'ont pas d'action anticholinergique.
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (comme par exemple la venlafaxine, Effexor®).
- Les IMAO-A ou inhibiteurs de la monoamine oxydase A, métabolisant surtout la sérotonine et la noradrénaline (comme par exemple le moclobémide, Moclamine®).
- Les IMAO non sélectifs, qui inhibent à la fois la monoamine oxydase de type A et celle de type B, métabolisant surtout la dopamine (comme par exemple l'iproniazide, Marsilid®).
- Les apparentés aux tricycliques : ils ont un effet supérieur sur la noradrénaline sans effets anticholinergiques (comme par exemple la miansérine).

Les antidépresseurs sont utilisés en psychiatrie, d'une manière générale, dans le traitement des dépressions, des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), des attaques de panique, de la boulimie...etc. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de certaines douleurs neuropathiques (exemple de l'imipramine, Tofranil®). Ils améliorent l'humeur dépressive et soulagent la souffrance morale.

Tous les antidépresseurs entraînent une levée d'inhibition avec un risque de suicide, surtout en début de traitement, liée à une inversion trop rapide de l'humeur. Cette levée d'inhibition peut entraîner un virage maniaque dans les troubles bipolaires. Ces médicaments n'entraînent pas de réelle dépendance physique.

Les antidépresseurs imipraminiques ont une activité anticholinergique responsable d'effets atropiniques : bouche sèche, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, tachycardie et risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique. Ils ont aussi des effets centraux : insomnie (produits psychostimulants), somnolence diurne avec asthénie et inhibition (produits sédatifs de par leur action antihistaminique), tremblement digital fin, crises convulsives rares ou confusion mentale chez le sujet âgé. Ils peuvent également entraîner une hypotension orthostatique, un retard d'éjaculation ou encore une prise de poids. Ces antidépresseurs ont une toxicité cardio-vasculaire due à leur action adrénolytique : troubles du rythme et de la conduction ou hypotension. Ils peuvent également entraîner un syndrome sérotoninergique car ils inhibent la recapture de la sérotonine. Ce syndrome est caractérisé par des troubles psychiques (agitation, confusion), des troubles végétatifs (hypotension ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sudation), des troubles moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité) et des troubles digestifs (diarrhée).

Les IRS n'ont pas d'action anticholinergique, antihistaminique et adrénolytique. Ils présentent, de ce fait, moins d'effets indésirables. Ces derniers sont principalement : risque de syndrome sérotoninergique, asthénie, céphalées, nausées, constipation, diarrhée, troubles de l'éjaculation, insomnie, prise de poids, somnolence...etc.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ont comme effets indésirables principalement :

- nausées,
- somnolence,
- bouche sèche,
- insomnie,
- vertiges,

- troubles de l'éjaculation,
- risque d'effet « amphetamine-like » à forte dose...Etc.

Les IMAO-A ont peu d'effets indésirables. Les IMAO non sélectifs ont pour effets indésirables :

- excitation, insomnie,
- sécheresse buccale,
- rétention urinaire
- éblouissements,
- céphalées,
- constipation
- risque d'hépatite cytolytique sévère mais rare. (4) (5)

II. Les règles de prescription.

Les règles de prescription et de dispensation ne sont pas les mêmes pour tous les psychotropes. Selon la classe de médicaments, on distingue des modes de dispensation différents.

1) Les psycholeptiques.

Parmi les psycholeptiques, on note que la durée maximale de prescription des benzodiazépines anxiolytiques est de douze semaines, pour limiter les risques de dépendance, et celle des benzodiazépines hypnotiques est de quatre semaines. Leurs prescriptions se font sur des ordonnances normales. Pourtant, quelques médicaments appartenant au groupe des benzodiazépines ne répondent pas à ces règles de prescription : c'est le cas par exemple du flunitrazépam, Rohypnol®, qui a été retiré du marché en septembre 2013 (6) et qui était un célèbre hypnotique indiqué dans les insomnies sévères occasionnelles ou transitoires, du clonazépam, Rivotril®, prescrit dans le traitement des épilepsies et du clorazépate dipotassique, Tranxène®, indiqué notamment dans les crises d'angoisse et d'agitation.

En effet, certains médicaments exposent à une dépendance et donc à une consommation excessive sans être inscrits sur la liste des stupéfiants, on dit que ce sont des médicaments assimilés aux stupéfiants. Ils répondent alors aux règles de prescription et de dispensation des stupéfiants, même si ce sont des médicaments inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. On note parmi eux : la buprénorphine dans le Temgésic®, dosée à moins de 0,2mg par comprimé et prescrite comme antalgique, la buprénorphine dans le Subutex®, dosée à plus de 0,2mg par comprimé et indiquée dans le sevrage aux opiacés, le clonazépam, Rivotril®, le clorazépate dipotassique, Tranxène®, le flunitrazépam, Rohypnol® et la tianeptine, Stablon®, indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs. Le Rohypnol® ayant été retiré du marché que très récemment, je l'évoquerai tout au long de la thèse au même titre que les autres assimilés aux stupéfiants car il est encore bien présent dans les souvenirs de nombreux d'entre-nous.

Les médicaments stupéfiants ou assimilés doivent être prescrits sur une ordonnance sécurisée, avec les posologies et les dosages écrits en toutes lettres. Le nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine doit être inscrit en toutes lettres également sur l'ordonnance, de même que la date. Le chevauchement entre deux ordonnances est interdit sauf mention expresse du prescripteur (pour le Temgésic® le chevauchement est autorisé). La durée maximale de prescription est limitée :

- 1 an pour le Temgésic®,
- 28 jours pour le Subutex®,
- 12 semaines pour le Rivotril®,

- 28 jours pour le Tranxène®,
- 14 jours pour le Rohypnol®,
- 28 jours pour le Stablon®.

Pour le Rohypnol® et le Subutex®, la délivrance est fractionnée et chaque fraction correspond à 7 jours de traitement maximum. Le prescripteur mentionne sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction mais il peut aussi, pour des raisons particulières, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

Le renouvellement de prescription est interdit sauf pour le Rivotril®, sur indication du prescripteur dans la limite de 12 semaines et pour le Temgésic®, sur indication du prescripteur dans la limite de 12 mois. Le pharmacien doit enregistrer le nom et l'adresse du patient et du porteur de l'ordonnance si ce n'est pas le patient, et archiver une copie de l'ordonnance pendant 3 ans. Les patients disposent cependant d'un délai de 3 mois et non pas de 3 jours comme pour les stupéfiants, pour obtenir la dispensation de l'intégralité de leur traitement à l'officine, sans obligation de déconditionnement pour le pharmacien. Pour les assimilés aux stupéfiants, il ne faut pas enregistrer les entrées et les sorties sur le registre des stupéfiants, comme il est nécessaire de le faire pour les stupéfiants. L'inscription du numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, sur l'ordonnance est obligatoire par le pharmacien. (ANNEXE I I)

Parmi les opiacés, la méthadone, indiquée dans le sevrage aux opiacés, fait partie des stupéfiants et répond donc aux règles de prescription des stupéfiants, avec une délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ». (7) Les entrées et les sorties du médicament doivent être notées sur le registre des stupéfiants. Sur l'ordonnance, il doit y avoir inscrit la mention du nom du pharmacien ou de l'officine qui doit délivrer le médicament. La prescription initiale est réservée aux médecins exerçant dans les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) et aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire. Le relai se fait par un médecin de ville. Lors du premier renouvellement de la prescription par le médecin traitant, le patient doit présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur, ainsi que celle du médecin traitant. L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. (8)

2) Les psychoanaleptiques.

En ce qui concerne les antidépresseurs, il n'y a pas de règle particulière de prescription. Le médecin, généraliste ou spécialiste, utilise des ordonnances normales pour la prescription. Cependant, leur délai d'action est, d'une manière générale, de 3 semaines. On ne peut pas dire, avant ces 3 semaines de traitement à doses correctes, que l'antidépresseur choisi est inefficace et le médecin est tenu d'attendre ce délai avant de changer de produit. Il est donc recommandé d'associer un traitement anxiolytique pendant ce délai, en prévention du syndrome de levée d'inhibition. De plus, la diminution de la posologie doit être progressive pour éviter des symptômes comme des nausées ou des sensations vertigineuses en cas d'arrêt brutal.

Les antidépresseurs recommandés en première intention sont les IRS ou les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième voire en troisième intention.

Dans les épisodes de type mélancolie délirante, c'est-à-dire dépressifs avec des caractéristiques psychotiques, l'association antidépresseur-neuroleptique est le traitement médicamenteux le plus efficace.

Dans les phases dépressives des troubles bipolaires, la prescription d'un antidépresseur en monothérapie est déconseillée due au fort risque de virage maniaque pour le patient. D'où la difficulté du diagnostic par le médecin : il doit savoir différencier une simple dépression d'une phase dépressive d'un trouble bipolaire.

La prescription d'un antidépresseur, lors d'une phase dépressive d'un trouble bipolaire :

- n'est légitime qu'en association avec un thymorégulateur (exemple : le lithium),
- est déconseillée dans les épisodes d'intensité légère,
- peut être envisagée dans les épisodes d'intensité modérée à sévère, cependant avec beaucoup de prudence à cause du risque de réaction maniaque chez le patient. Dans ce cas, il faut savoir que les imipraminiques induisent plus de virages maniaques que les autres antidépresseurs. (9)

Le méthylphénidate est un stupéfiant répondant aux règles de prescription des stupéfiants citées ci-dessus. La prescription initiale doit être hospitalière et est réservée aux spécialistes. Elle a une validité d'un an et dans les périodes intermédiaires, tout médecin peut renouveler cette prescription. (10) Ce médicament fait l'objet d'un réel problème de société émergent, avec une augmentation permanente du nombre de boîtes vendues ces dernières années : entre mars 2008 et mars 2013, le nombre de boîtes vendues a explosé de 70% en France. (11)

Cette grande famille qu'est celle des psychotropes, regroupe de nombreuses molécules qui, malgré des effets variés et non anodins, ont permis à la médecine de faire des progrès considérables depuis leur découverte. Au fil du temps, avec la diversification des indications et des usages, des règles de prescription et de délivrance strictes sont devenues indispensables. Cependant, celles-ci n'empêchent pas une forte consommation de certaines molécules, très appréciées par des usagers toujours en quête de sensations fortes.

PARTIE 2 : QUEL USAGE EN EST-IL FAIT EN FRANCE ?

I. Depuis leur découverte à aujourd'hui, quelle est leur évolution ?

Le recours à des substances capables d'agir sur l'esprit est, semble-t-il, aussi ancien que l'homme lui-même, toujours soucieux de soulager ses douleurs physiques et morales, et souvent désireux d'échapper aux limites de sa condition. Dans les années 1950, lorsque les premiers psychotropes ont été mis au point, on n'avait la plupart du temps pas la moindre idée de la manière dont ils agissaient. Les médecins et les chercheurs ne pouvaient que constater qu'ils agissaient. Il faut dire que, à cette époque, les connaissances des processus métaboliques du cerveau étaient très limitées. Puis, suite à leur découverte, on chercha à définir plus étroitement le mécanisme d'action de ces substances.

1) Une découverte, fruit du hasard.

En 1806, un médecin de l'armée de Napoléon, Armand Seguin (1767-1835) réussit à isoler la morphine de l'opium, provenant du latex du pavot somnifère, *Papaver Somniferum*. En effet, l'opium contient une trentaine de principes actifs, dont la codéine, la thébaïne, la papavérine et la morphine. Et c'est un chimiste allemand, Friedrich Sertürner (1783-1841) qui lui donne, en 1817, son nom, *Morphium*, en référence au dieu des Songes, Morphée. L'utilisation de la morphine à des fins médicales se répand très vite, « une substance pure » étant plus facile à manipuler que la plante originelle, par nature inconstante en principe actif. En effet, les effets de la morphine sont dix fois plus rapides que ceux de l'opium. Analgésique majeur, sans équivalent à l'époque, elle est utilisée massivement pendant la guerre de Sécession aux Etats-Unis (1861-1865) et la guerre franco-prussienne de 1870, conduisant aux premières « épidémies » de toxicomanie observées chez les soldats. Les conflits armés ainsi que la médicalisation croissante de la société rendent le produit accessible à des cercles plus larges et dans les années 1880, l'usage récréatif de la morphine est à son apogée. (12)

Cependant, avant les années 1950, il n'existe aucune substance chimique capable de soigner les maladies mentales. Les seuls remèdes, alors disponibles pour calmer ces patients, se résument :

- au laudanum, également appelé teinture d'opium safrané, dérivé de l'opium,
- au sirop de chloral, qui est un sédatif et un hypnotique et
- aux barbituriques, synthétisés pour la première fois par Emil Fischer (1852-1919) et Joseph von Mering (1849-1908) et rapidement mis sur le marché par les laboratoires Bayer.

Lors des phases de décompensation, c'est-à-dire lors de bouffées délirantes, de délires divers ou de moments de déstructuration provoqués par une situation émotionnelle extrême, les hallucinations peuvent conduire à un comportement agressif et à une prostration mélancolique. La réponse est le plus souvent l'enfermement, accompagné d'une « douche froide », d'un électrochoc, d'un coma par l'insuline et d'une camisole de force.

Ainsi, les malheureux « aliénés » sont abandonnés, humiliés, meurtris et finissent par régresser pour venir grossir cette population de « déments » qui habite alors les asiles. Cela contribue à accréditer la représentation terrorisante de la maladie mentale. Le XIX^{ème} siècle

a vu s'imposer l'idée selon laquelle les « aliénés » doivent être soignés dans des lieux les isolant du reste de la société, autrement dit l'internement mental est alors le seul instrument thérapeutique. A cette époque, les malades ne sont ni écoutés, ni rassurés, ni calmés et leur sort serait sans doute meilleur si, même en l'absence de psychotropes, les soignants étaient plus humains.

Après la Seconde Guerre mondiale en France, ceux que l'on appelle alors « malades mentaux » ont vu leur vie profondément bouleversée. En effet, des psychiatres qui ont été prisonniers dans les camps de concentration, ont pris conscience que la vie de leurs patients est très proche de ce qu'ils ont connu. Ils ont donc entrepris de changer en profondeur les relations entre soignants et soignés. Cette humanisation a marqué le début de la *désinstitutionnalisation* des hôpitaux psychiatriques, avec la volonté de mettre un terme à la chronicisation des maladies psychiatriques. Cette désinstitutionnalisation a permis à de nombreux patients de sortir de l'hôpital ou de l'asile et de vivre dignement, avec les autres dans la société, prenant enfin leur destin en main. Le nombre de sorties des malades hospitalisés et d'entrées, dues aux rechutes, augmente rapidement, entraînant ainsi un mouvement de malades qui n'existe pas jusqu'alors et qui est facilité par la création de centres de traitement et de réadaptation sociale.

Quelques années plus tard, dans les années 1950, les premiers médicaments psychotropes voient le jour, découverts principalement en Europe, et permettent le développement de la thérapie psychiatrique. Ils suscitent de grands espoirs pour l'amélioration des soins en pathologie mentale car ils facilitent le contact avec le malade, et améliorent sa vie. Les soins peuvent désormais se développer en dehors de l'hôpital.

La chlorpromazine (Largactil®) est le prototype des médicaments neuroleptiques. En 1951, le chirurgien français Henri Laborit (1914-1995) et l'anesthésiste Pierre Huguenard (1924-2006) ont l'idée d'incorporer dans leurs cocktails en anesthésie, de la prométhazine (Phénergan®), un phénothiazine antihistaminique connu pour ses effets sédatifs. Ils remarquent alors qu'elle plonge les patients dans un état de douce quiétude. Très satisfaits des résultats, ils étudient les analogues de la prométhazine ayant des effets sédatifs et sélectionnent la chlorpromazine qui provoque chez les malades un état d'indifférence pour leur environnement. Dès 1952 les psychiatres français Jean Delay et Pierre Deniker étudient les effets de doses croissantes de la chlorpromazine sur les malades agités, anxieux, maniaques et schizophrènes. Et, bien qu'aux doses actives chez les schizophrènes, elle produise des effets de type parkinsoniens appelés à l'époque *syndrome neuroleptique*, son utilisation en psychiatrie se répand très vite. En effet, elle permet pour la première fois un traitement ambulatoire des malades, dont la population hospitalisée diminue fortement. Delay et Deniker inventent alors le terme « neuroleptique », littéralement *qui saisit le nerf*.

Quelques années plus tard, en 1958, c'est encore le hasard qui permet la découverte de l'halopéridol par le médecin et pharmacologue belge Paul Janssen (1926-2003), alors qu'il travaille au sein de l'entreprise familiale dans la périphérie d'Anvers. Un de ses amis a remarqué que des coureurs cyclistes dopés à l'amphétamine présentent des comportements stéréotypés semblables à ceux des schizophrènes, accompagnés d'une agitation psychomotrice et de phrases dénuées de sens. L'amphétamine semble, à forte dose, créer les symptômes de la schizophrénie. Il a donc l'idée de synthétiser une molécule antagoniste de l'amphétamine pour soigner les schizophrènes. C'est par hasard qu'elle a été découverte, en remaniant la structure de molécules utilisées à l'époque pour simuler l'effet de la morphine dans le traitement de la douleur. L'halopéridol est ainsi découvert. Testée en 1958 par des neurologues de l'université de Liège, cette molécule paraît bien plus puissante que la chlorpromazine, elle fait disparaître l'agitation et le délire tout en rendant le contact humain possible. L'halopéridol est resté, pendant plusieurs années, le neuroleptique le plus utilisé

dans les services de psychiatrie.

De même, c'est de manière fortuite que le psychiatre australien, John Cade (1912-1980), découvre en 1948 les effets du sel de lithium comme stabilisateur de l'humeur. En faisant des recherches chez l'animal sur les propriétés de l'acide urique, il découvre que le solvant de l'acide urique qui contient du lithium, ralentit et calme les rats. Cependant le lithium s'avère toxique et son utilisation est abandonnée, d'autant que les neuroleptiques font leur apparition en 1952. Quelques années plus tard, le psychiatre danois Mogen Schou (1918-2005) confirme l'effet antimaniaque et correcteur de certaines dépressions du lithium et découvre qu'il prévient les rechutes aussi bien dépressives que maniaques de la psychose maniaco-dépressive. Métal naturel, difficilement brevetable et concurrent des psychotropes de synthèse, le lithium n'est commercialisé internationalement qu'au milieu des années 1960.

En parallèle, les années 1950 sont marquées par la découverte, tout aussi inopinée, des deux classes d'antidépresseurs, les tricycliques puis les IMAO.

L'imipramine (Tofranil®), antidépresseur tricyclique, est découverte par la firme suisse Ciba-Geigy (groupe Novartis depuis 1997) suite à des essais menés sur le premier des neuroleptiques commercialisés : la chlorpromazine, Largactil®, analogue structural de l'imipramine. En 1955 le psychiatre suisse Roland Kuhne se voit confier en expérimentation l'imipramine pour l'essayer chez des malades schizophrènes mais il n'obtient pas de résultats sur les symptômes positifs de la maladie. Cependant, il note un effet très favorable chez les sujets dépressifs. Après avoir présenté les résultats de ses essais cliniques avec l'imipramine au IIème congrès de psychiatrie de Zurich en 1957 devant un public clairsemé, Roland Kuhne obtient gain de cause : l'imipramine est mise sur le marché comme antidépresseur sous le nom de Tofranil® en 1958.

L'iproniazide (Marsilid®) apparaît sur le marché au début des années 1950 comme traitement de la tuberculose. Cependant, le célèbre psychiatre américain Nathan Kline (1916-1983) est alerté par des collègues chirurgiens qui soignent ces malades qu'une fois l'iproniazide administrée, il confère aux patients de curieuses propriétés psychotropes : il les rend euphoriques, entraînant ainsi une stimulation psychique. La mythologie de la découverte fait état de tuberculeux dansant dans les sanatoriums (établissements spécialisés dans le traitement de la tuberculose et de certaines maladies pulmonaires infectieuses chroniques) alors qu'ils ont des trous dans leurs poumons (« *dancing in the hall* »). Le médicament est administré à des malades en 1956 par Nathan Kline, qui constate une amélioration spectaculaire des dépressifs alors que l'état des schizophrènes se détériore. L'utilisation de l'iproniazide comme antidépresseur se répand très vite. Dans une étude systématique, il apparaît comme un IMAO. (13)

Toujours dans les années 1950, la recherche de molécules sédatives est très importante car elles calment les agités, les anxieux et les insomniaques. Les premières benzodiazépines sont synthétisées par Léo Sternbach (1908-2005) dans les laboratoires Roche à Bâle. Les benzodiazépines sont caractérisées comme anxiolytiques potentiels chez l'animal mais toutes les molécules entraînant un effet trop soporifique chez celui-ci, sont éliminées. La chlordiazépoxyde, Librium®, est mise sur le marché en 1960, inaugurant ainsi la saga des benzodiazépines, suivie du diazépam, Valium®, en 1963.

Les amphétamines, elles, sont synthétisées avant la Seconde Guerre mondiale, en 1927 par l'américain Gordon Alles, suite à des recherches sur l'éphédrine, alcaloïde végétal connu comme un puissant stimulant. Dans les années 1930, l'amphétamine est commercialisée

comme excitant pour traiter les hypotensions artérielles et comme bronchodilatateur chez les asthmatiques. Plus tard, d'autres amphétamines seront utilisées dans le traitement de la narcolepsie et de la dépression. Au cours de la Seconde Guerre mondiale, les médecins des armées américaine, britannique, allemande et japonaise, s'apercevant des propriétés stimulantes de l'amphétamine, la prescrivent en masse aux soldats pour améliorer leurs performances physiques. Ainsi, on considère que la bataille d'Angleterre a pu être gagnée par les aviateurs britanniques malgré leur infériorité numérique, grâce à leur consommation excessive d'amphétamines. Après la guerre, on assiste en Europe et aux Etats-Unis, à un vaste phénomène d'amphétaminomanie pour surmonter la fatigue, que ce soit par les étudiants, les conducteurs de poids lourds, les sportifs ou les hommes d'affaires. (2) (14) (15)

C'est donc sur la base du hasard et de l'observation clinique, que la totalité des psychotropes ont été découverts par des médecins qui cherchaient parfois tout autre chose. Ces découvertes fortuites ne seraient sans doute plus possibles de nos jours. En revanche, toutes ces molécules ont prouvé rapidement leur efficacité et ont révolutionné le traitement de certaines pathologies psychiatriques. Elles ont permis, quelques années plus tard, d'accomplir des progrès dans la connaissance des fondements biologiques de la maladie mentale.

2) Un espoir de comprendre les causes biologiques

Les psychotropes suscitent, depuis leur découverte à aujourd'hui, de nombreux débats. Certes ils agissent biologiquement sur le cerveau et modifient les pensées jugées aberrantes par le plus grand nombre, mais comment ? Quelles sont les causes de ces pensées ?

Au milieu du XX^{ème} siècle, la neurochimie cérébrale est encore largement inconnue. C'est suite à la découverte de nouvelles molécules, comme les neuroleptiques ou les antidépresseurs, que l'on s'est intéressé à leur mécanisme d'action. Les recherches sur les effets de ces médicaments sur le système nerveux engendrent alors un accroissement des connaissances dans ce domaine.

A l'époque, on se doutait que les synapses jouaient un rôle dans les maladies mentales et on supposait qu'elles fonctionnaient à l'aide de neuromédiateurs chimiques. C'est à partir de ces hypothèses que l'on a commencé à comprendre que les psychotropes devaient favoriser ou empêcher l'action de ces neuromédiateurs cérébraux. De ce fait, la description des bases biologiques des maladies mentales et l'identification de l'étiologie des psychoses semblaient à portée de main.

Prenons l'exemple de la dépression. Suite à la découverte des premiers médicaments antidépresseurs, l'iproniazide (Marsilid®), IMAO, et l'imipramine (Tofranil®), inhibiteur de la recapture des catécholamines, la théorie noradrénergique de la dépression est rapidement mise en évidence. En 1965, Joseph Schildkraut, disciple de Seymour Kety (1915-2000) stipule que l'augmentation de la noradrénaline par les médicaments compenserait un déficit de noradrénaline endogène, cause de la maladie. Mais, à partir de la fin des années 1970, cette hypothèse est controversée car le bénéfice thérapeutique n'apparaît que deux à trois semaines après le début du traitement. Il ne s'agit donc pas d'un simple déficit en médiateur car, dans ce cas, le bénéfice thérapeutique serait immédiat.

Une deuxième hypothèse, impliquant la sérotonine, voit alors le jour. D'une part, suite à la découverte d'antidépresseurs IRS, le rôle de la sérotonine dans la dépression est mis en avant. En effet, on considère que si un médicament agit sur la dépression en modifiant le taux de sérotonine, alors la dépression est causée par un déficit en sérotonine. Elle serait, de ce fait,

impliquée en contrôlant l'activité des neurones noradrénergiques du *locus coeruleus*. Ainsi, les conséquences de l'utilisation IRS ou de la noradrénaline seraient semblables, entraînant une augmentation du taux de noradrénaline dans la fente synaptique. D'autre part, deux Suédois, Marie Asberg et Lil Traskman, ont remarqué, en 1976, qu'un métabolite de la sérotonine se trouvait en quantité plus faible que la normale dans le liquide céphalorachidien des patients déprimés suicidaires. Cependant, en approfondissant le sujet, on retrouve des résultats similaires chez les dépressifs ayant été ou pouvant devenir suicidaires, puis chez des suicidaires, dépressifs ou non, mais également chez des impulsifs, déprimés ou suicidaires. Un professeur de psychologie et de neurosciences à l'université du Michigan, Elliot Valenstein, reconnaît que « de nombreuses situations dans la vie peuvent provoquer un taux de sérotonine faible ». Il observe également que « les ventes faramineuses d'antidépresseurs IRS reflètent en partie la théorie selon laquelle la sérotonine joue un rôle majeur dans l'origine de la dépression mais elles peuvent aussi être attribuées au nombre grandissant de gens qui pensent qu'élever le taux de sérotonine peut entraîner toutes sortes d'effets positifs sur le psychisme et le comportement ». De ce fait, encore aujourd'hui la plupart des chercheurs admettent que l'on ne connaît pas vraiment les mécanismes biologiques de la dépression. Et pourtant, les prescriptions massives d'antidépresseurs IRS reposeraient en grande partie sur l'idée que la baisse de la sérotonine est *la* cause de la dépression mais ce n'est qu'une hypothèse. Aucun examen objectif de pratique courante, type scanner ou autre, ne permet de connaître le taux de sérotonine présent dans le cerveau d'un patient.

L'existence d'environ 15% de pharmacorésistance aux antidépresseurs IRS et aux antidépresseurs tricycliques, prouve que la sérotonine n'est pas le seul neuromédiateur impliqué dans la dépression, si neuromédiateur il y a. Cette théorie « monoaminergique » selon laquelle les mécanismes physiopathologiques de la dépression s'expliqueraient par un déficit de transmission monoaminergique semble tomber à l'eau et suscite un regain d'intérêt pour le rôle de la dopamine dans la maladie.

Une nouvelle hypothèse prend alors forme selon laquelle une dysrégulation de la voie dopaminergique mésolimbique serait impliquée dans la dépression. Cette hypothèse se base sur le fait que cette « fameuse » voie dopaminergique est impliquée dans les phénomènes de motivation, de renforcement positif et de plaisir. La dopamine est, en effet, présentée depuis quelques années comme « la molécule du plaisir ou de la motivation ». De nombreuses études ont démontré qu'il y a une diminution du taux d'acide homovanillique, métabolite de la dopamine, dans le liquide céphalo-rachidien de patients dépressifs ou suicidaires. De même, certaines études ont révélé l'existence d'une surexpression des récepteurs D2/D3 dans les noyaux de la base, associée à une faible expression du transporteur de la dopamine (DAT). Ces observations suggèrent l'existence d'hypo-transmission dopaminergique chez les patients dépressifs. Cette hypothèse est étayée par l'activité antidépressive mise en évidence dans plusieurs études cliniques avec des agonistes dopaminergiques *D2-like* comme la bromocriptine ou le ropinirole. Cependant, le rôle de la dopamine dans la dépression est rendu complexe par l'existence d'inter-relations entre les transmissions dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques. Ainsi, des antidépresseurs *a priori* non-dopaminergiques, comme les IRS, augmentent les concentrations extracellulaires cérébrales en dopamine ainsi que le nombre de récepteurs dopaminergiques. Le rôle de la dopamine dans la dépression n'est donc pas vraiment connu. De plus, le fait de présenter la dopamine comme la molécule du plaisir ou de la motivation, incite à penser que toute perte de motivation est pathologique et serait du ressort de la médecine (dépression, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, consommation de cannabis, adolescence, ménopause, retraite...etc.). Aujourd'hui encore, d'autres hypothèses font intervenir de nouveaux acteurs dans cette

pathologie comme les cytokines ou les hormones thyroïdiennes, mais aucune conclusion définitive n'a pu être formulée au sujet des mécanismes physiopathologiques de la dépression.

Il en est de même pour les benzodiazépines, dont les récepteurs cérébraux spécifiques ont été découverts bien après les molécules, en 1977, et assimilés aux récepteurs du GABA dès 1978 en accord avec leurs effets myorelaxants, anxiolytiques et sédatifs.

En ce qui concerne les neuroleptiques, ce n'est que plusieurs années après leur découverte que leur mécanisme d'action a été mis en évidence et donc que les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie ont pu être décortiqués. En effet, en 1957, le médecin et neurobiologiste suédois Arvid Carlsson démontre que les effets indésirables de type syndrome pseudo-parkinsonien provoqués chez l'animal par certains neuroleptiques, sont supprimés par l'administration d'un précurseur de la dopamine. Il en déduit alors que l'effet des neuroleptiques est dû à une action « antidopamine » et que, comme les neuroleptiques calment les malades atteints de schizophrénie, cette pathologie a pour origine un excès de production de dopamine dans le cerveau. Malgré les efforts de ce médecin, cette hypothèse n'a jamais eu l'occasion d'être confirmée par la suite et les origines de cette maladie restent toujours incertaines.

En conclusion, aucune preuve ne permet aujourd'hui d'affirmer que les symptômes de la schizophrénie viennent d'un dysfonctionnement dopaminergique ni que les troubles dépressifs sont liés aux niveaux d'activité de la sérotonine ou de la noradrénaline. Les relations de cause à effet entre les anomalies des neuromédiateurs d'une part, et les symptômes des maladies mentales d'autre part, ne sont pas clairement définies. Bien que l'on se doute qu'un dysfonctionnement se produit au niveau du cerveau, aucune lésion n'a pu être mise en évidence. Il en résulte un flou obscur autour des causes de ces pathologies. C'est pour cette raison que, malgré les efforts de l'industrie pharmaceutique, aucune autre classe de psychotropes n'a été découverte depuis plus de 40ans, même si des progrès ont été faits au niveau de certains effets indésirables, qui ont été limités. Les traitements mis en place aujourd'hui permettent toutefois de soulager les symptômes des malades, et même d'améliorer considérablement la vie de certains d'entre eux, mais ils ne permettent pas de prévenir leurs troubles. L'espoir de comprendre les causes biologiques des maladies mentales qui a été soulevé par la mise au point de ces traitements, a été quelque peu déçu. (2) (16) (17)

3) L'évolution

Depuis leur découverte à aujourd'hui, le marché des psychotropes a connu une dérive. Le dérapage des prescriptions des médicaments psychotropes dans les pays occidentaux prend naissance avec l'Autorisation de la Mise sur le Marché (AMM). En 1965, quelques temps après la découverte des médicaments psychotropes, la directive 65/65/CE est mise en place marquant ainsi le début de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament. Cette directive rend obligatoire, pour chaque état membre de l'Union Européenne, l'obtention d'une AMM avant toute commercialisation d'un nouveau médicament. Elle permet ainsi de protéger le consommateur des produits pharmaceutiques à l'utilité ou à la sécurité douteuse. Cette AMM nécessite la mise en place de 3 critères d'évaluation reproductibles d'un pays à l'autre, qui sont : l'efficacité, la sécurité et la qualité pharmaceutique. De plus, si la firme pharmaceutique souhaite obtenir un remboursement pour son nouveau médicament, elle doit démontrer que son médicament soigne une maladie, selon le schéma : une maladie = un traitement = une guérison. En effet, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM, pour une possible inscription

sur la liste des médicaments remboursables et donne un avis sur la prise en charge des médicaments par la Sécurité sociale en examinant leur service médical rendu (SMR), ainsi que l'amélioration qu'ils peuvent apporter par rapport aux traitements déjà disponibles (amélioration du service médical rendu, ASMR). En psychiatrie, la réalité de la pratique ne correspond malheureusement pas à ce schéma. La guérison est rarement obtenue, le diagnostic est souvent erroné car difficile à établir et les traitements ne soignent pas vraiment les maladies, puisque leurs mécanismes d'actions n'ont jamais été élucidés, mais soulagent certains symptômes.

Afin d'obtenir cette AMM, les firmes pharmaceutiques doivent réaliser des essais cliniques randomisés (*Randomised controlled trials*, RCT) en double aveugle (le médecin et le patient ignorent ce que contient le comprimé, un produit actif ou un placebo, tous deux ayant la même apparence). Ces essais doivent être fiables mais ils sont cependant très coûteux. Lors de ces essais cliniques, les patients, qui sont atteints de la pathologie, sont divisés en deux groupes : un groupe reçoit la substance active et l'autre groupe reçoit un placebo ou un médicament de référence plus ancien. Ces études cliniques doivent être réalisées avec des méthodologies rigoureuses pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des traitements. Cependant, de nombreux paradoxes pourraient les entourer concernant les médicaments psychotropes et seront développés dans le paragraphe sur le rôle des laboratoires pharmaceutiques dans la dérive du marché des psychotropes. Elles n'apporteraient en effet pas toujours des preuves que ces médicaments ont un réel effet bénéfique sur la maladie. Et pourtant, ces études cliniques ont un impact considérable sur le développement de la connaissance médicale, la formation des élites scientifiques et l'élaboration des recommandations de prescription. Elles sont par ailleurs devenues un des principaux moyens d'échanges d'informations entre les firmes et les cliniciens. Ce sont des données officielles sur lesquelles les scientifiques doivent s'appuyer.

Dans les années 1980, un nouvel outil diagnostique commun dans le monde entier, est mis en place par la Société Américaine de Psychiatrie (APA) afin de faciliter le diagnostic et va considérablement changer la prise en charge du patient : le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Ce manuel a été créé pour homogénéiser les diagnostics au maximum en utilisant des items les plus objectifs possibles. C'est un ouvrage de référence en psychiatrie, qui recueille toutes les spécificités cliniques des troubles mentaux, ainsi que les statistiques établies à leur sujet. Les informations, rassemblées par des psychiatres américains, sont régulièrement mises à jour pour s'adapter aux évolutions et pour inclure les nouvelles statistiques. La quatrième édition est publiée en 1994 et reconnaît 410 troubles psychiatriques. La cinquième édition a été publiée au mois de mai 2013. Le DSM est donc cliniquement utilisé pour déterminer et aider à communiquer aux patients les diagnostics après évaluation. Il constitue une véritable évolution pour les médecins, en permettant ainsi une harmonisation des méthodes utilisées afin de poser un diagnostic. Le seul inconvénient, qui pourrait être reproché à ce manuel, serait d'appauvrir la relation entre le soignant et le soigné, car il ne tient pas compte de l'environnement et de l'histoire du malade. Cependant, au vu de la qualité et de la précision du diagnostic qu'il permet d'établir, les avantages qu'apportent le DSM constituent un progrès considérable dans le domaine de la psychiatrie.

Toutefois, depuis la découverte des psychotropes dans les années 1950 à aujourd'hui, une nouvelle façon de prendre en charge le patient serait apparue progressivement. En voulant trouver la molécule la plus adaptée au patient, et en voulant rendre le diagnostic psychiatrique le plus fiable possible, celui-ci aurait perdu de son raffinement. Le contact entre le psychiatre et le malade se serait appauvri, le psychiatre passerait plus de temps dans les manuels qu'à

dialoguer avec le patient pour connaître son histoire et le contexte dans lequel il évolue. De plus, la mise en place de l'AMM, afin de garantir la sécurité et l'innocuité des nouveaux médicaments, pose de nombreuses contraintes pour les firmes pharmaceutiques. En effet, les causes physiopathologiques des maladies mentales n'ayant pas été démontrées, il est difficile pour l'industrie pharmaceutique d'établir les bénéfices des nouveaux médicaments psychotropes via des essais cliniques.

Malgré le manque d'informations que ce soit sur les mécanismes d'actions des psychotropes ou sur les causes des pathologies mentales, l'intérêt que portent les français pour ces médicaments ne cesse de croître. Ils deviennent le remède de beaucoup de problèmes existentiels, faisant de ceux-là de nouvelles pathologies. Ainsi, peu à peu, on parle moins d'usage que de consommation et les patients deviennent de vrais consommateurs. (17) (18) (19)

II. La consommation des médicaments psychotropes en France.

La France se situe depuis de nombreuses années parmi les plus grands consommateurs de médicaments, relativement aux autres pays européens. Sa consommation est 40% supérieure à celle de ses voisins européens. Et plus particulièrement, le français aurait tendance à avoir plus facilement recours aux médicaments psychotropes que les autres européens. En effet, cette classe de médicaments est, avec les antihypertenseurs et les antibiotiques, celle qui génère le plus de frais d'assurance maladie.

L'analyse de la consommation en psychotropes ne peut pas être dissociée du contexte de forte consommation médicamenteuse en France. En effet, dans notre pays, une consultation donne lieu, en moyenne, à une prescription de trois médicaments, mais cela peut facilement grimper à sept ou huit, et parfois bien davantage. Toutes les classes de médicaments peuvent être concernées, mais les psychotropes arrivent en tête de liste. (17)

1) La consommation des différents médicaments psychotropes d'une manière générale

a- La difficulté d'évaluer la consommation des médicaments psychotropes.

En France, le nombre annuel de médicaments psychotropes consommés aurait connu, entre 1970 et 1990, une croissance endémique, de l'ordre de 105%. Cette progression placerait la nation au premier rang mondial des pays consommateurs, toutes classes confondues : antidépresseurs, hypnotiques, neuroleptiques...etc. Cette augmentation est exceptionnelle et inédite. Jamais un tel phénomène n'a eu lieu avec d'autres familles de médicaments. Cet engouement pour les psychotropes est tout aussi paradoxal, que ce ne sont pas les molécules que les médecins et les scientifiques, au sens large du terme, maîtrisent le mieux. (20)

Si l'on regarde les consommations durant la période 2010-2012 : un français sur dix a pris des anxiolytiques dans l'année, 6.3% a consommé des somnifères et 6.2% des antidépresseurs. Depuis les années 2000, le nombre d'utilisateurs consommant des médicaments psychotropes ne cesse d'augmenter régulièrement. Cette hausse peut s'expliquer, en partie, par l'évolution de la consommation chez les femmes de 55 à 75 ans. Mais chez les utilisateurs beaucoup plus jeunes, voire chez les adolescents, on observe une consommation en psychotropes suffisamment importante pour inquiéter les autorités publiques. En 2011, environ 15% des jeunes de 17 ans ont pris des anxiolytiques au cours de leur vie. Simple expérimentation ou

usage régulier ? La consommation de médicaments psychotropes s'est démocratisée au fil des années. (21)

Depuis leur découverte et encore aujourd'hui, une grande question reste sans véritable réponse : que soigne réellement un médicament psychotrope ? En effet, cette famille de médicaments bien particulière se distingue des autres par son flou thérapeutique. Alors que pour tout autre médicament on est capable d'expliquer quelle est la pathologie traitée, l'indication thérapeutique bien circonscrite des psychotropes n'est pas vraiment définie. L'éventail des indications thérapeutiques n'a cessé de s'élargir depuis le début des années 1950, sous l'apparition d'entités cliniques mal définies (dépression, stress). Ce mouvement a contribué à élargir l'éventail du traitement et de la pratique médicale, sans que par ailleurs le fonctionnement pharmacologique des médicaments ne soit parfaitement connu ni démontré. La consommation n'a donc cessé d'augmenter parallèlement à la multitude de maladies pouvant être traitées par ces molécules. Ainsi, il n'y a pas forcément un lien entre la consommation de psychotropes et la présence d'un trouble mental. Le niveau de consommation est de loin supérieur à la distribution réelle du trouble dépressif ou des psychoses.

Il y a toutefois une chose de sûre : quelle que soit la classe thérapeutique étudiée, peu de données sont aisément accessibles sur la consommation des psychotropes de nos jours. Et lorsque celles-ci sont disponibles, ces données peuvent varier d'une source à l'autre. Les sources de données de consommation française voire européenne, sont très hétérogènes. Il peut s'agir des données de vente, des données statistiques provenant des organismes payeurs (systèmes nationaux d'assurance maladie) ou bien de données de délivrance par les pharmacies. Les données de remboursement peuvent conduire à une sous-estimation de la consommation réelle. Il est donc très difficile de trouver des données homogènes concernant l'ensemble des psychotropes. De plus, cette famille de médicaments étant très vaste, les consommateurs sont des patients atteints de troubles différents d'une classe de médicaments à l'autre. Par exemple, les patients traités par des antidépresseurs ne sont pas forcément traités par des neuroleptiques, qui sont prescrits moins fréquemment que d'autres psychotropes comme les anxiolytiques. Ceux-ci sont à l'inverse des médicaments psychotropes rencontrés très couramment, chez des patients pouvant prendre déjà d'autres psychotropes, comme des neuroleptiques par exemple ou des antidépresseurs. On remarque ainsi que tous les psychotropes ne sont pas prescrits à la même fréquence. Certains psychotropes traitent des pathologies lourdes, comme la schizophrénie ou les troubles bipolaires et ne sont rencontrés que dans ces situations particulières. D'autres psychotropes, comme les anxiolytiques ou les antidépresseurs, sont beaucoup plus couramment prescrits et délivrés par le pharmacien. On peut les rencontrer chez des patients atteints de pathologies plus ou moins lourdes, en complément parfois d'un autre traitement de psychotropes.

Enfin, il est très difficile d'évaluer la consommation liée aux marchés illicites car elle échappe, faute d'accès à l'information, aux possibilités d'un travail statistique sur cette population.

Malgré cette complexité dans l'établissement des données de consommation des médicaments psychotropes, une évidence émerge de nombreux documents scientifiques : la France ferait partie des premiers pays consommateurs de ces molécules par rapport au reste de l'Europe, si l'on se limite uniquement à notre continent. Diverses raisons sont imputables à ce constat, et certaines d'entre elles seront détaillées un peu plus loin, dans les facteurs influençant la consommation des médicaments psychotropes.

b- Comparaison de la consommation des médicaments psychotropes de la France par rapport aux autres pays européens.

De nombreuses études ont tenté de comparer les niveaux de consommation entre les pays européens des médicaments psychotropes, même si la tâche est souvent difficile. Deux études sont développées ici et concernent les psychotropes qui semblent les plus prescrits : les benzodiazépines et les antidépresseurs. D'abord, l'étude EseMed (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) (2001 et 2003) analyse la consommation de 4 groupes de substances : antidépresseurs, anxiolytiques-hypnotiques, antipsychotiques, régulateurs de l'humeur. L'échantillon ciblé est une population de plus de 20 000 personnes adultes de 6 pays européens : France, Allemagne, Belgique, Espagne, Pays-Bas et Italie. D'une manière générale, dans ces six pays européens, la moyenne de la consommation déclarée au cours des douze derniers mois est de 10% pour les anxiolytiques et les hypnotiques, et de 3,5% pour les antidépresseurs. En France, la consommation des anxiolytiques est supérieure à la moyenne de ces six pays, elle est de 18% et pour les antidépresseurs, le même constat est fait, la consommation est de 6%, ce qui est supérieur à la moyenne des autres pays étudiés. Cependant il semblerait que cette dernière tendance concernant les antidépresseurs ait changé au cours de l'année 2013 : la France se serait fait largement distancée par les autres pays européens, et elle se situerait même sous la moyenne des autres pays, ex-aequo avec l'Allemagne. (22) Même si cette étude n'englobe pas tous les pays européens, elle permet tout de même de mettre en évidence une consommation élevée en France, surtout pour les benzodiazépines et aussi pour les antidépresseurs par rapport aux cinq autres pays étudiés, qui sont des pays proches de la France en terme de développement, d'économie et de proximité.

Une autre enquête, l'enquête internationale Espad (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs), a tenté quant à elle de déterminer le niveau de consommation chez les adolescents de 16 ans dans plusieurs pays européens. Cette enquête Espad a été introduite en France en 1999, après une première enquête réalisée en 1993 en milieu scolaire sur les consommations de tabac, alcool et drogues illicites. Il s'agit d'une enquête portant, entre autres, sur les habitudes de consommation de substances psychoactives dont les médicaments psychotropes (usages médical et non médical). Cette étude englobe beaucoup plus de pays que la précédente : trente-cinq pays européens sont concernés. Cependant, elle se focalise seulement sur les adolescents. En France, l'étude s'étend aux élèves âgés de 12 à 18 ans. Cette enquête permet de comparer la France aux autres pays et de suivre l'évolution des consommations de somnifères et tranquillisants depuis 1995. Ce sont donc les benzodiazépines qui sont ciblés. La France est, encore une fois, largement au-dessus de la moyenne en ce qui concerne le taux de consommation. Elle partage avec l'Italie, la Lituanie, Monaco et la Pologne un taux de consommation de médicaments psychotropes (anxiolytiques-hypnotiques) sans prescription médicale supérieure à 10% en 2007 (15% en France) alors que la prévalence moyenne est de 6% pour l'ensemble des pays européens. De plus, la prévalence moyenne de consommation médicale (avec prescription) est de 8% pour l'ensemble des pays et d'environ 13% en France. Dans tous les pays participants, la prévalence d'usage est plus élevée chez les filles. De plus, toujours selon cette enquête, la prise de tranquillisants ou somnifères se fait le plus souvent dans le cadre d'une prescription et elle augmente avec l'âge.

L'idée, selon laquelle, la France caracole depuis plusieurs années, en tête de la consommation des médicaments, et plus exactement des médicaments psychotropes, dans toute l'Europe, serait donc confirmée. Malgré le peu de données disponibles à ce sujet, les quelques enquêtes réalisées convergent vers un même point, on a une forte consommation en médicaments

psychotropes par rapport aux autres pays européens, et plus précisément pour les trois classes suivantes : les anxiolytiques, les hypnotiques et les antidépresseurs. Cependant, ces études ne permettent pas d'affirmer que les français sont les champions d'Europe de la consommation de psychotropes. On fait certes partie des plus gros consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques, ainsi que d'antidépresseurs, mais aucune étude n'a permis d'établir un classement entre les différents pays européens sur la consommation de l'ensemble des psychotropes.

Par ailleurs, la France est très largement en retrait pour les psychostimulants et les opiacés en terme de consommation. Le niveau d'utilisation de méthylphénidate est 40 fois inférieur à celui du pays le plus consommateur, l'Islande. Concernant les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO), le niveau d'utilisation de la buprénorphine est largement supérieur en Grande-Bretagne et en Belgique, par rapport à celui de la France. De même, l'utilisation de la méthadone est importante en Grande-Bretagne, en Irlande, dans les pays scandinaves, et surtout en Suisse où le niveau est cinq fois plus élevé qu'en France. (23)

On ne peut donc pas généraliser lorsqu'on entend parler de fortes consommations de psychotropes en France. Tous les médicaments psychotropes ne sont pas concernés par ce phénomène. Les deux classes de médicaments qui se distinguent et qui seraient les chefs de file de cette consommation élevée, sont les antidépresseurs et les benzodiazépines. Ce sont en effet, des médicaments qui sont fréquemment rencontrés sur les ordonnances, associés souvent à d'autres familles de médicaments, traitant des pathologies complètement différentes.

c-La consommation des médicaments psychotropes en France.

On peut aussi comparer la consommation des médicaments psychotropes entre eux en France, en fonction des classes : antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, thymorégulateurs et neuroleptiques. Une enquête, nommée Baromètre santé, réalisée en 2010, a analysé la consommation des médicaments psychotropes en fonction des tranches d'âge et de la classe thérapeutique. Cette enquête est conduite, depuis 1992, par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) tous les 5 ans. L'enquête Baromètre santé est très représentative de la population générale de 15 à 75 ans sur les attitudes et comportements en matière de santé. Sont explorés en particulier les comportements à risque et principalement la consommation de substances psychoactives illicites et licites, y compris celle de médicaments psychotropes.

Selon cette étude, les prévalences au cours de l'année 2010 sont relativement élevées, en particulier pour les anxiolytiques (10,4%), suivis par les somnifères (6,3%) et les antidépresseurs (6,2%). La prévalence de consommation de thymorégulateurs au cours de l'année est bien plus faible, elle n'est que de 0,7%, comme celle des neuroleptiques, 0,9%. La prévalence de l'usage d'antidépresseurs reste stable entre 2005 et 2010 parmi les 18-75 ans. En revanche, la prévalence d'usage d'anxiolytiques ou d'hypnotiques dans l'année a augmenté entre 2005 (12,4%) et 2010 (14,8%). Cette enquête Baromètre santé prouve bien ce que l'ensemble des études réalisées sur plusieurs pays européens, ont montré. Ce sont les benzodiazépines et les antidépresseurs qui sont les psychotropes les plus consommés en France. La part de consommation des autres classes, tels que les neuroleptiques ou les thymorégulateurs, semble négligeable à côté.

De plus, quelle que soit la classe des médicaments psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques), leur usage apparaît plus élevé chez les femmes, notamment pour

les antidépresseurs et anxiolytiques. Cet usage augmente avec l'âge puis diminue ou se stabilise au-delà de la tranche 55-64 ans. Le sexe et l'âge seraient donc des facteurs influençant le niveau de consommation de certains psychotropes.

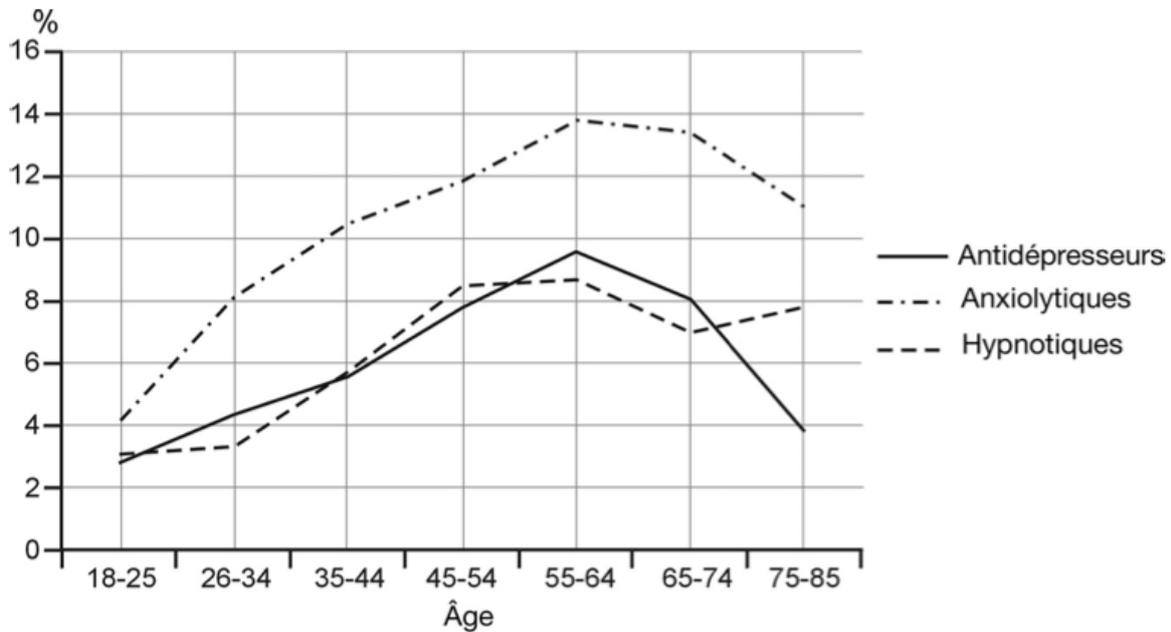


Figure 5 : Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes (%) au cours de l'année selon la classe de médicaments et l'âge. *Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. s.l. : Editions Inserm, 2012.*

Les données de plusieurs enquêtes ont été mises en commun : Baromètre santé, Escapad (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense), Espad, afin d'avoir une vision plus globale de la consommation de substances psychoactives en France. Le but est d'avoir un ordre d'idée du nombre de consommateurs pour toutes les substances psychoactives, licites et illicites, en France. Cette estimation est faite sur un large échantillon, puisqu'elle concerne les 11-75 ans. Il est donc possible de tirer quelques conclusions générales de ces chiffres. Malheureusement, n'ayant pas de données comparables pour nos voisins européens, on ne peut comparer nos résultats au reste de l'Europe. L'absence de ces données ne nous empêche tout de même pas de constater que le nombre de consommateurs de substances psychoactives en France est très élevé. Le tableau ci-dessous présente les estimations du nombre de consommateurs selon la substance active considérée.

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

Figure 6 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives parmi les 11-75 ans. *Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. s.l. : Editions Inserm, 2012.*

L'étude concerne 49 millions d'individus âgés de 11 à 75 ans. Pour les médicaments psychotropes, la question exacte posée est : « Au cours de votre vie, avez-vous pris des médicaments pour les nerfs, pour dormir, comme des tranquillisants, des somnifères ou des antidépresseurs ? ». « Nd » signifie non disponible.

Ces chiffres sont des ordres de grandeur. Par exemple, 13,4 millions d'expérimentateurs de cannabis signifie que le nombre d'expérimentateurs se situe vraisemblablement entre 13 et 14 millions. De plus, le terme « expérimentation » signifie au moins un usage au cours de la vie (sert à mesurer la diffusion d'un produit dans la population). L'usage dans l'année (ou usage actuel) signifie qu'il y a eu consommation au moins une fois au cours de l'année (pour le tabac, fumer actuellement, ne serait-ce que de temps en temps). L'usage régulier signifie qu'il y a eu au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien et consommation de cannabis d'au moins 10 fois au cours du mois ou d'au moins 120 fois au cours de l'année.

Le nombre d'expérimentateurs de médicaments psychotropes en France est estimé à 16 millions (soit environ 30% de la population âgée de 11-75 ans), environ deux fois moins que d'expérimentateurs de tabac (35,5 millions) et légèrement supérieur au nombre d'expérimentateurs de cannabis (13,4 millions). Les consommateurs occasionnels (au moins un usage dans l'année) seraient 11 millions. Il faut noter que beaucoup de consommateurs sont aussi des polyconsommateurs, qui n'hésitent pas à associer plusieurs produits psychoactifs afin d'additionner leurs effets pour éprouver des sensations toujours plus fortes. La consommation de médicaments psychotropes prend donc la troisième place, après l'alcool et le tabac. Même si l'alcool et le tabac sont largement en tête, en nombre de consommateurs, ce sont des substances beaucoup plus faciles à obtenir dans la vie de tous les jours. On constate ainsi que malgré la barrière de la prescription, les médicaments psychotropes restent des substances largement consommées par le grand public. Elles peuvent être obtenues grâce à une ordonnance mais aussi via un marché illégal. La consommation de ces substances, qui dépasse tout de même celle des drogues telles que cannabis, cocaïne, ecstasy et héroïne, tendrait à se banaliser peu à peu. La frontière entre médicament et produit de consommation courante serait difficile à cerner pour certains de ces usagers. (23)

d- Conclusion sur la consommation des médicaments psychotropes en France

En conclusion, la France fait partie des pays les plus consommateurs de médicaments psychotropes, au niveau mondial comme au niveau européen. Au total, on estime que chaque année on vend deux à quatre fois plus de boîtes de psychotropes que la moyenne des autres pays européens. En tête de liste, on peut citer les anxiolytiques, hypnotiques, suivis de très près par les antidépresseurs. On est également de très grands consommateurs de substances psychoactives, les médicaments psychotropes se plaçant en 3^{ème} position derrière l'alcool et le tabac.

L'utilité de ces médicaments dans certaines situations n'est pas contestable, comme par exemple pour les pathologies mentales, crises d'angoisse, insomnies sévères et invalidantes ou encore dépressions graves. Ces molécules ont le mérite de réduire les symptômes des maladies mentales, de soulager la souffrance et l'angoisse humaine, voire de sauver des vies. Mais toutes les prescriptions de psychotropes ne sont pas justifiées. Le reste représente finalement un certain « gâchis » puisque distribué massivement à la population en dehors d'une réelle pathologie ou en l'absence d'un diagnostic sérieux ou fiable. En France, tout est prétexte à consommer des médicaments psychotropes : dormir, se réveiller, être stimulé, moins angoissé, moins stressé, plus performant, plus en confiance, mieux concentré, moins

fatigué, moins timide, ne pas perdre pied, ne pas dormir au volant, se désinhiber, par peur de l'échec à l'examen, à cause d'un chagrin d'amour, d'une rupture, d'un deuil, du chômage, des problèmes familiaux...Etc. C'est ainsi que, plus de la moitié de ceux qui prennent des antidépresseurs ne seraient pas dépressifs au sens médical du terme. A l'inverse, on estime qu'un tiers des vrais dépressifs ne sont pas soignés. Ce constat peut également être fait pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, dont la consommation augmente à partir de 50 ans. La consommation des neuroleptiques commence également à se banaliser, même si les études présentées ici ne concernaient pas cette classe de médicament car ce phénomène est très récent. Ce sont des molécules très puissantes, pouvant assommer pendant plusieurs jours un individu normalement constitué, que l'on voit de plus en plus souvent prescrites par les médecins. (17)

Malgré la difficulté de rassembler l'ensemble des données sur la consommation des psychotropes, de nombreux travaux et études ont souligné, depuis les années 1990, le niveau élevé de leur consommation en France, en particulier pour les molécules anxiolytiques et hypnotiques principalement représentées par les benzodiazépines. Cette surconsommation est bien connue des autres pays européens. Les anxiolytiques sont les molécules responsables de ce phénomène, elles sont d'ailleurs majoritairement prescrites par les médecins généralistes. Les antidépresseurs suivent de très près ces benzodiazépines dans le classement des psychotropes les plus prescrits. Ce sont des médicaments bien connus du grand public et qui font l'objet d'une forte demande. Le médecin, généraliste la plupart du temps, est donc souvent amené à en prescrire, augmentant ainsi le nombre de consommateurs jour après jour. Les benzodiazépines étant en tête de liste des psychotropes les plus consommés, je m'intéresserai dans le cadre de cette thèse, à son niveau de consommation en France et en Europe, et à l'évolution de celle-ci.

2) La consommation des benzodiazépines

Vingt-deux benzodiazépines, ou apparentées, sont actuellement commercialisées en France et font l'objet d'une forte demande par les patients.

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Neratron	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Éthyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Proctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol Narcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4
<p>demi-vie courte < 10 h : midazolam, témazépam, clotiazépam demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate</p>				

Figure 7 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France.
ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.

a- Comparaison de la consommation des benzodiazépines de la France par rapport aux autres pays européens

Après avoir comparé la France par rapport à d'autres pays européens pour l'ensemble des psychotropes, on peut s'intéresser aux benzodiazépines, qui sont les molécules les plus largement représentées par cette famille.

Une étude réalisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en 2009 a permis de comparer les niveaux de consommation des différents pays européens. Il faut savoir que, jusqu'à aujourd'hui aucune autre étude plus récente n'a été réalisée dans ce domaine. Les données concernent l'ensemble des hypnotiques et des anxiolytiques. Deux pays voisins de la France sont absents de ces données : la Belgique et l'Italie. La consommation des médicaments en Belgique est estimée à partir des données de

remboursement ; or les anxiolytiques et les hypnotiques ne sont pas remboursables dans ce pays. En Italie, les données ne sont pas publiées.

Les données de consommation ont été rapportées au nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants par jour. Etablie sous l'égide de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la DDJ constitue une posologie de référence qui ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure. L'usage des DDJ élimine ainsi les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés. Par convention, les résultats sont présentés pour mille habitants et par jour (DDJ/1000H/J). Cet indicateur rend donc possible les comparaisons de consommations et permet de calculer, le cas échéant, une consommation moyenne internationale. Cependant, il faut faire attention à la baisse du nombre de DDJ, elle peut correspondre à une moindre consommation individuelle sans que le nombre total de consommateurs ait pour autant diminué. La France a donc été comparée à sept autres pays européens pour sa consommation en anxiolytiques et en hypnotiques, c'est-à-dire en benzodiazépines.

Les deux graphiques ci-dessous, mettant en évidence les niveaux de consommation des anxiolytiques pour l'un et des hypnotiques pour l'autre, nous permettent de mieux situer la France par rapport aux autres pays européens.

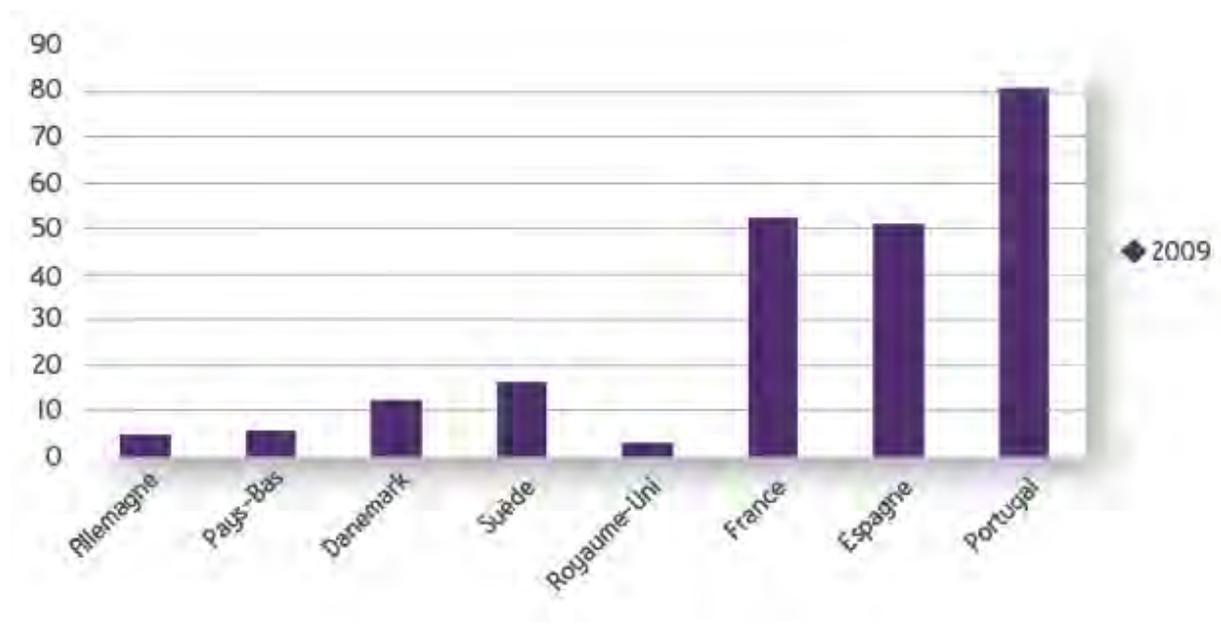


Figure 8 : Niveaux de consommation des anxiolytiques dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J en 2009. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.

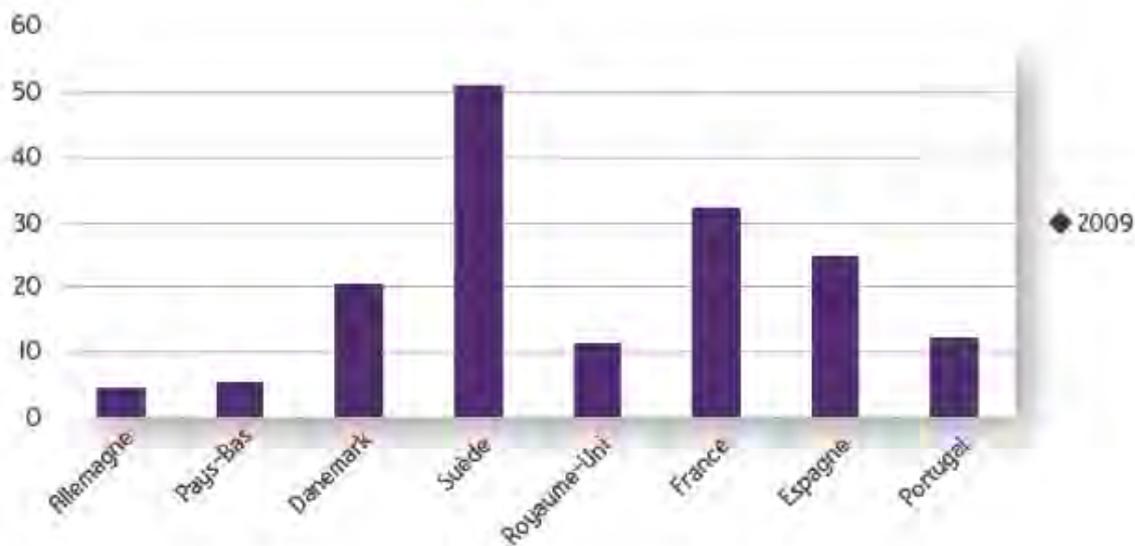


Figure 9 : *Niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J en 2009. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.*

La France est le deuxième pays consommateur d'anxiolytiques, soit environ 50 DDJ (après le Portugal, 80 DDJ) et d'hypnotiques, soit 35 DDJ (après la Suède, 52 DDJ) en 2009. On peut donc conclure, d'après cette étude, que parmi les pays européens étudiés, la France est le deuxième pays consommateur d'anxiolytiques et d'hypnotiques en 2009. Alors qu'il semble difficile d'établir un tel classement pour l'ensemble des psychotropes, il est en revanche plus facile de comparer les consommations pour une seule classe de médicaments en particulier. Ces résultats, bien que représentatifs de l'année 2009, montrent encore une fois, que les français feraient partie des plus gros consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques en Europe, et donc plus largement des benzodiazépines. Ce constat vient appuyer les enquêtes réalisées sur l'ensemble des psychotropes, qui stipulaient qu'on avait un taux de consommation très élevé pour ces molécules.

Si l'on continue de comparer la France aux autres pays européens, il faut noter que la consommation d'anxiolytiques en France reste relativement stable durant la courte période de 2005 à 2009, faute d'avoir des données européennes plus récentes, comme en Suède ou en Allemagne. Même si le taux global de consommation reste élevé dans notre pays, avec en moyenne environ 55 DDJ/1000hab/J, il n'y aurait pas eu de franche évolution, dans un sens comme dans l'autre, durant ces quelques années. Cependant la consommation en anxiolytiques augmente au Portugal et en Espagne et elle diminue au Danemark, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni entre 2005 et 2009.

La consommation d'hypnotiques reste, elle aussi, relativement stable en France comme chez nos voisins à l'exception du Danemark et des Pays-Bas, avec une nette diminution à partir de 2008. Pour les hypnotiques, comme pour les anxiolytiques, on a un taux de base de consommation élevé, d'environ 35 DDJ/1000hab/J, qui stagne durant la période 2005-2009.

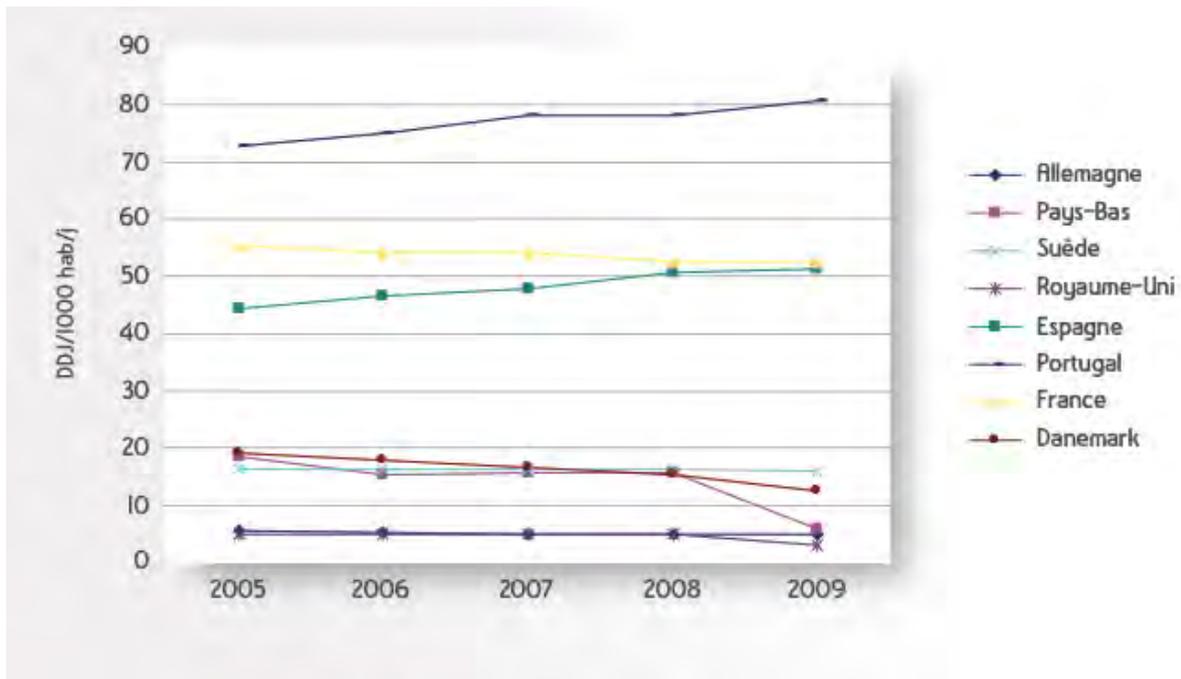


Figure 10 : Evolution des niveaux de consommation des anxiolytiques dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J, 2005-2009. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.

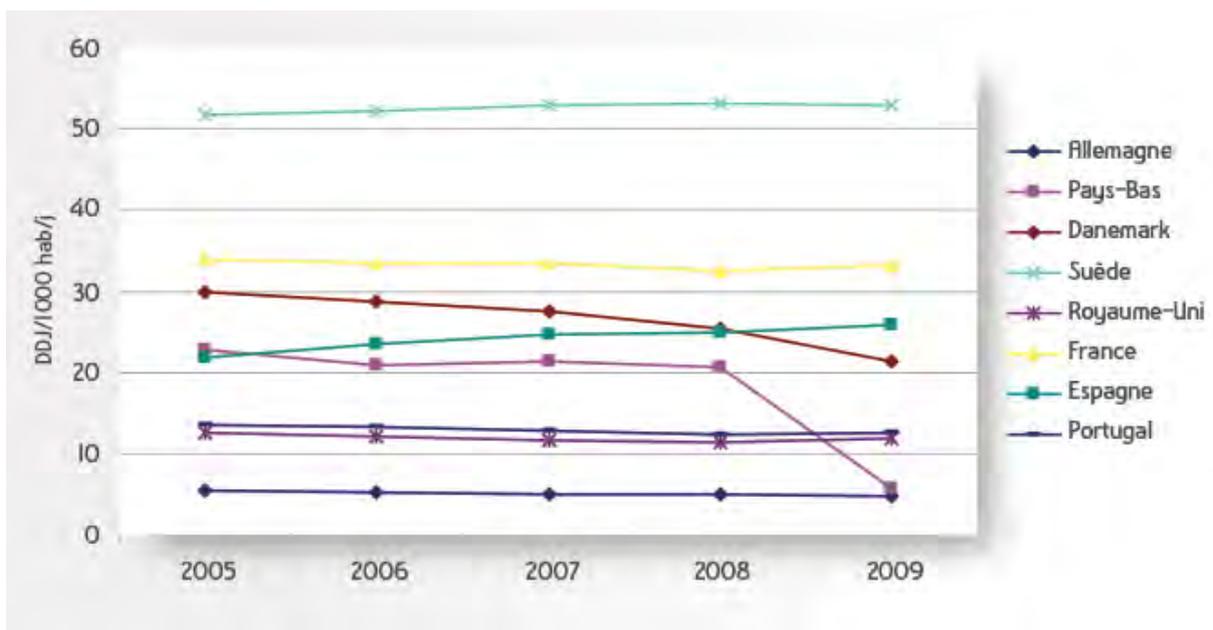


Figure 11 : Evolution des niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J, 2005-2009. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.

La diminution observée sur les hypnotiques comme sur les anxiolytiques pour les Pays-Bas est liée à un phénomène particulier. Un remboursement conditionnel lié aux pathologies traitées a été mis en place en 2009. Ainsi, 70% des prescriptions d'hypnotiques et d'anxiolytiques antérieures à la réforme ne sont plus prises en charge comme l'illustrent ces deux figures. Cependant, le niveau de consommation n'a pas diminué dans les proportions attendues.

La comparaison de la consommation des benzodiazépines entre les différents pays européens, est le meilleur moyen d'évaluer la consommation en France. On peut ainsi noter qu'on est présent dans le trio de tête des pays européens les plus consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques, en 2009. On ne peut cependant pas élargir ce résultat à l'ensemble des psychotropes, même si les benzodiazépines sont les molécules les plus représentées dans cette grande famille de médicaments.

b- La consommation des benzodiazépines en France.

Un des moyens les plus fiables afin d'analyser et d'interpréter le niveau de consommation de benzodiazépines en France est de comparer les taux de consommation à ceux des années précédentes. On peut ainsi tracer l'évolution de la consommation au cours des dernières années et vérifier si les moyens mis en œuvre pour limiter l'usage abusif et détourné de ces molécules sont efficaces. La courbe ci-dessous représentant la consommation des benzodiazépines et apparentés en fonction des années, nous permet d'avoir une vision assez globale de ce phénomène.

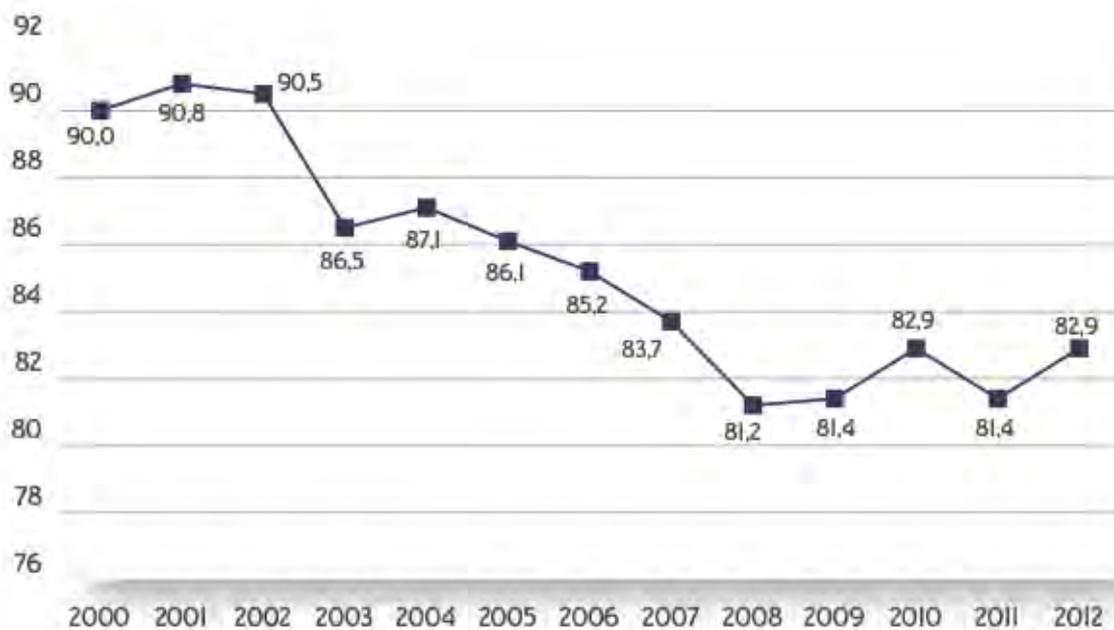


Figure 12 : *Consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1000hab/J).*
ANSM. *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.* Site de l'ANSM.

Les résultats de ce graphique sont plutôt satisfaisants. En effet, on remarque une nette diminution de la consommation des benzodiazépines en France à partir des années 2000, et plus exactement dès 2002 et ce jusqu'en 2008. Toutefois, depuis 2008, cette tendance à la baisse paraît interrompue et l'on observe, en 2010 comme en 2012, une reprise de la consommation. Les détails de cette consommation sont explicités dans le tableau ci-dessous.

Code RTC	Substance active	Com.	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
M03BX07	Tétrazépam	1969	2,9	2,9	3,0	3,2	3,3	3,7	3,9	3,8	3,7	3,9	4,1	3,70	2,7
P03AE01	Clonazépam	1973	1,1	1,3	1,4	1,4	1,5	1,7	1,7	1,8	1,7	1,7	1,8	1,40	0,5
P05CD02	Nitrazépam	1966	1,1	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,40	0,4
P05CD03	Flunitrazépam	1978	3,8	0,9	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,10	0,1
P05CD04	Estazolam	1978	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,20	0,2
P05CD05	Triazolam	1980	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0
P05CD06	Lormétazépam	1989	4,0	4,8	5,1	5,0	5,1	5,4	5,3	5,5	5,5	6,1	5,1	4,90	6,5
P05CD07	Témazépam	1986	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,20	0,0
P05CD08	Midazolam	1993	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,40	0,4
P05CD11	Loprazolam	1984	1,5	1,6	1,6	1,5	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,40	1,6
P05CF01	Zopiclone	1987	10,6	10,9	11,0	9,9	11,4	11,1	10,9	10,4	10,0	10,0	10,3	10,70	10,9
P05CF02	Zolpidem	1988	11,6	13,4	13,9	14,5	14,5	14,4	14,4	14,8	14,5	14,8	15,3	15,10	15,3
P05BA01	Diazépam	1966	2,4	2,4	2,3	2,3	2,3	2,6	3,0	2,6	2,6	2,7	2,8	2,90	3,5
P05BA04	Oxazépam	1966	4,8	5,1	5,4	5,1	5,4	5,0	5,4	5,7	5,9	6,2	6,5	6,80	7,6
P05BA05	Clorazépate potassique	1968	7,2	7,3	7,3	6,8	4,6	3,9	3,0	2,7	2,5	2,4	2,3	2,00	2,0
P05BA06	Lorazépam	1973	12,9	12,8	11,1	9,8	10,3	9,7	9,1	8,9	8,5	8,0	7,8	7,50	7,3
P05BA08	Bromazépam	1981	11,9	12,0	12,3	11,7	11,7	11,7	11,4	11,0	10,4	10,2	10,3	9,80	9,2
P05BA09	Clobazam	1975	1,5	1,5	1,4	1,4	1,3	1,4	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,00	1,1
P05BA11	Praxépam	1973	3,0	3,0	3,0	2,9	3,0	3,1	3,2	3,0	3,1	2,5	3,1	2,60	3,1
P05BA12	Rilprazolam	1984	7,0	7,3	7,6	7,4	7,8	7,8	8,1	7,8	7,7	8,0	8,6	8,90	9,2
P05BA16	Nordazépam	1985	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,50	0,5
P05BA18	Ethyl loflazépate	1982	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,60	0,5
P05BA21	Clotiazépam	1986	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,30	0,3
P05BA23	Tofisopam	1980	0,04	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0
			90,0	90,8	90,5	86,5	87,1	86,1	85,2	83,7	81,2	81,4	82,9	81,4	82,9

Figure 13 : Evolution de la consommation des benzodiazépines entre 2000 et 2012 en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.

NB : le tofisopam n'est plus commercialisé depuis 2001 et le triazolam depuis 2005.

En 2010, les benzodiazépines représentent 3,8% de la consommation totale des médicaments. Ce pourcentage est très élevé car il faut tenir compte du fait qu'il s'agit :

- de médicaments soumis à une prescription médicale obligatoire,
- de médicaments qui ne sont pas destinés à des traitements chroniques, mais au contraire de médicaments dont la durée de traitement est, pour la plupart d'entre eux, étroitement limitée : 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques.

Ces deux barrières, que sont celles de la prescription et de la durée de traitement, ne semblent pas affecter la consommation des benzodiazépines, qui est une des classes médicamenteuses les plus prescrites et les plus délivrées par le pharmacien. Depuis leur découverte, ces molécules ont beaucoup de succès auprès des patients, comme des médecins en France, et même si ces dernières années une prise de conscience se fait peu à peu sur la nécessité de freiner la consommation élevée de benzodiazépines, la tendance reste à la hausse.

En effet, la diminution de la consommation des benzodiazépines observée durant la période 2000-2010 est à analyser avec beaucoup de précautions. Deux molécules ne sont pas réellement représentées : le tétrazépam et le clonazépam. Ces molécules ne sont ni des anxiolytiques ni des hypnotiques mais font partie intégrante de la grande famille des benzodiazépines. Elles ont vu, à la différence des anxiolytiques et des hypnotiques, leur niveau de consommation augmenter durant cette même période.

b-1- Cas du Tétrazépam

Il faut noter que le tétrazépam, Myolastan®, et ses génériques ont été retirés du marché depuis l'été 2013 après une réévaluation importante de son rapport bénéfice/risque. En effet, le retrait de ce célèbre décontractant musculaire du marché fait suite à une recommandation européenne après avoir observé des effets indésirables cutanés rares mais graves et parfois mortels. Suite à ce retrait, malgré un sentiment de vide laissé à de nombreux patients, l'effet d'accoutumance n'a pas dû toucher beaucoup de sujets car ce traitement était indiqué sur de courtes périodes. Il était de plus utilisé principalement en médecine ambulatoire. Il reste quand même le problème de certains patients qui utilisaient cette molécule pour traiter des douleurs chroniques et qui se retrouvent sans autre traitement équivalent. (24)

Une courbe a pu être tracée, afin d'analyser l'évolution de la consommation de cette molécule depuis 2000 jusqu'à 2012.

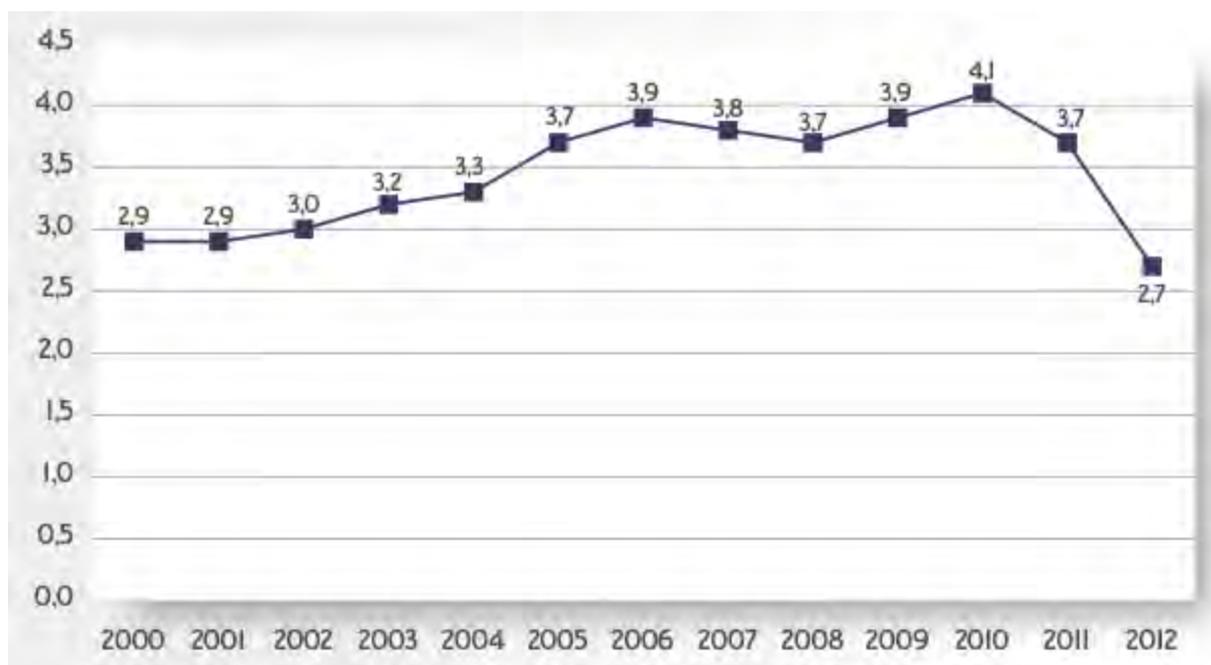


Figure 14 : *Consommation de tétrazépam de 2000 à 2012 (DDJ/1000hab/J).*
ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.

On constate qu'entre 2000 et 2010 inclus, l'usage de ce médicament a progressé au rythme de + 3,6% en moyenne annuelle. Puis en 2010, son utilisation subit une forte chute et ce jusqu'en 2013, année de son retrait du marché. En avril 2010, le tétrazépam subit une baisse de son taux de remboursement, passant à 15% mais qui n'exerce que très peu d'impact sur son niveau de vente. En effet, beaucoup de mutuelles se sont adaptées, et ont pris en charge la part complémentaire de remboursement de ce médicament, comme pour les autres médicaments

passés en vignette orange. Ainsi de nombreux patients n'ont pas ressenti l'impact de cette baisse de remboursement car pour eux le résultat était le même : ils ne déboursaient pas un euro pour obtenir leur décontractant. Cependant, en décembre 2011 le déremboursement total de cette molécule joue un rôle crucial pour son niveau de consommation, qui diminue de 35% entre 2010 et 2012. Même s'il faut noter qu'en 2012, six à sept millions de boîtes de tétrazépam ont été vendues, ce qui reste un chiffre relativement élevé.

b-2- Cas du Clonazépam.

Le clonazépam, qui est une benzodiazépine, n'est pas pris en compte dans la baisse de consommation observée pour l'ensemble des benzodiazépines durant la période 2000-2010 et sa consommation aurait tendance à augmenter. Cette molécule est classée parmi les antiépileptiques et ses indications sont limitées au traitement des épilepsies généralisées ou partielles.

Le graphique ci-dessous nous permet d'apprécier cette forte augmentation du taux d'utilisation de cette molécule.

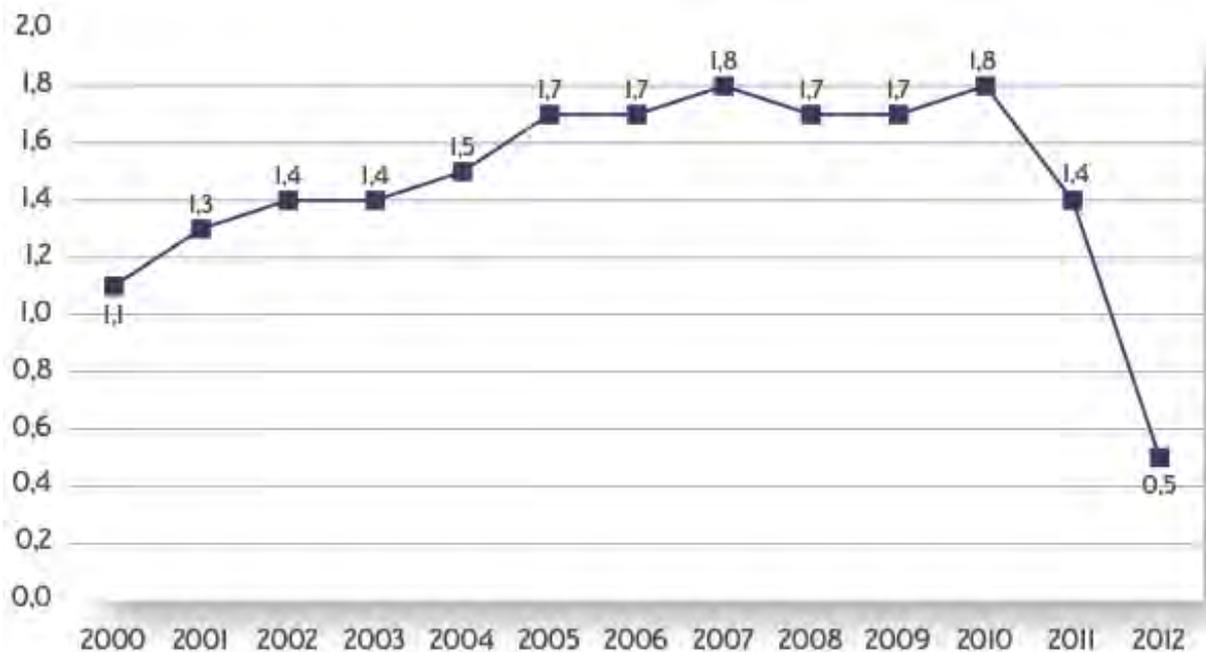


Figure 15 : *Consommation de clonazépam de 2000 à 2012 (DDJ/1000hab/J).*
ANSM. *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.* Site de l'ANSM.

Entre 2011 et 2012, on constate une chute de la consommation du clonazépam de l'ordre de 70%. Elle s'explique par la mise en place de mesures réglementaires plus strictes encadrant son accès, suite à de nombreux cas de toxicomanie qui seront détaillés dans la partie sur le mésusage. Ces mesures sont :

- la durée maximale de prescription du Rivotril® a été réduite à 12 semaines,
- la prescription des formes orales de Rivotril® pour les patients ambulatoires doit être faite, depuis septembre 2011, en toutes lettres et sur une ordonnance sécurisée,
- depuis le 15 mars 2012, la prescription initiale et le renouvellement annuel sont réservés aux neurologues et aux pédiatres. Les renouvellements intermédiaires peuvent, eux, être effectués par tout médecin.

Ce médicament est donc devenu un médicament « assimilé stupéfiant », qui lui confère des règles de prescription et de délivrance plus strictes que pour les autres médicaments. Le graphique permet de mettre en évidence les conséquences de ces règles, qui sont les résultats attendus, à savoir une chute de la consommation de ce médicament, trop souvent utilisé à des fins récréatives.

b-3- Cas des benzodiazépines anxiolytiques

Qui dit benzodiazépines, ne dit pas forcément anxiolytiques, comme on a pu le voir déjà avec le tétrazépam et le clonazépam. Parmi les vingt-deux benzodiazépines, seules onze d'entre-elles sont entièrement utilisées comme anxiolytiques. Si l'on prend en compte uniquement celles-là, on peut constater en effet une nette diminution de la consommation entre 2000 et 2010 puis une légère reprise jusqu'en 2012.

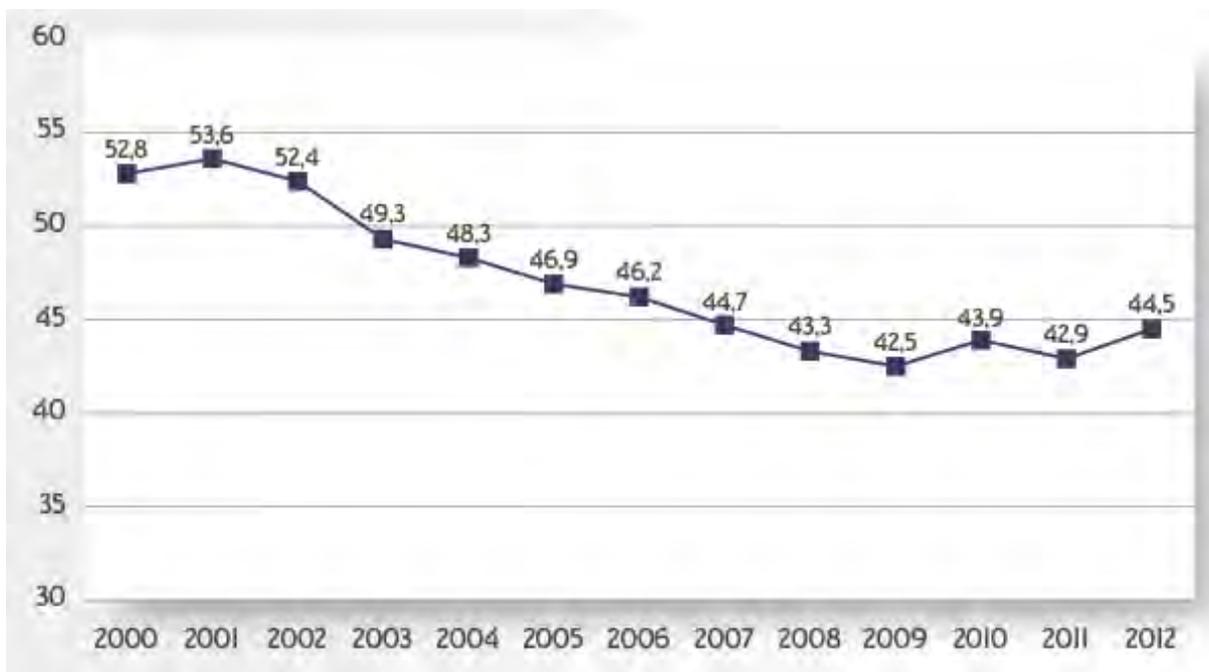


Figure 16 : *Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2012 (DDJ/1000hab/J).*
ANSM. *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.* Site de l'ANSM.

Cette courbe pourrait se superposer à celle concernant la consommation totale de l'ensemble des benzodiazépines et apparentées. En effet, les variations de consommation sont observées aux mêmes périodes. Ces variations de consommation seraient dues essentiellement aux mêmes molécules, à savoir : le lorazépam, le bromazépam et l'alprazolam. En 2012, elles représentaient 58% de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques. Ce sont en effet, les molécules les plus souvent rencontrées sur les ordonnances des médecins, et elles sont devenues, en quelques années, les anxiolytiques les plus connus par le grand public, qui les considère maintenant comme de véritables médicaments de « référence ». Elles seraient, à elles seules, responsables de l'augmentation de la consommation à partir de 2008.

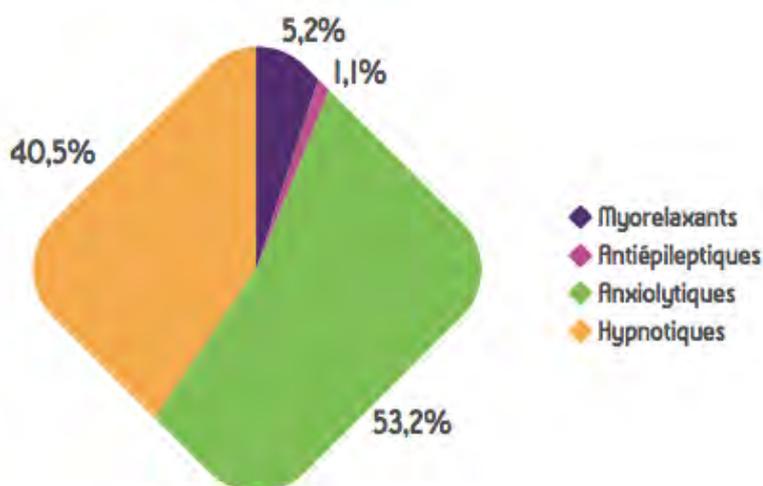
b-4- Cas des benzodiazépines hypnotiques

Alors qu'on observe une diminution de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques durant la période 2000-2009, une augmentation légère mais régulière de la consommation des hypnotiques est notée pour cette même période, voire jusqu'en 2012. Le paradoxe de cette

hausse de consommation est lié à la durée maximale de prescription de ces molécules : alors que la prescription des benzodiazépines anxiolytiques est limitée à douze semaines, celle des hypnotiques est quant à elle, limitée à quatre semaines. Comme pour les anxiolytiques, la durée limitée de prescription des hypnotiques ne semble pas être un obstacle majeur à la consommation de tels médicaments, qui voient leur niveau augmenter ces dernières années. Les trois quarts de cette consommation française sont représentés par le zopiclone et le zolpidem, qui sont devenus de très célèbres somnifères chez les patients.

b-5-Conclusion : situation de la consommation des benzodiazépines en France en 2012

La consommation des vingt-deux benzodiazépines commercialisées en France se répartit inégalement au sein des quatre classes pharmaco-thérapeutiques où elles sont présentes. Les anxiolytiques représentaient en 2012 plus de la moitié (53,2%) des boîtes de benzodiazépines vendues, suivis par les hypnotiques (40,5%). Les parts respectives des myorelaxants et des antiépileptiques sont faibles, mais dans l'un et l'autre cas, une seule benzodiazépine est disponible dans chacune de ces deux classes (tétrazépam et clonazépam). Leur usage a, de plus, significativement diminué en 2012 et l'année 2013 a été marquée par le retrait du marché du tétrazépam.



*Figure 17 : Répartition des indications de benzodiazépines en 2012.
ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.*

Malgré la légère diminution observée pour la consommation des benzodiazépines anxiolytiques durant la période 2000-2009, qui fut de courte durée si l'on prend la durée de vie totale de ces molécules, les consommations des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques semblent progresser régulièrement depuis les années 2010, atteignant des records de consommation. Les mesures prises, il y a plusieurs années, sur les durées de prescription de ces médicaments, afin de réduire leur usage et leur mésusage, n'ont eu qu'un effet limité, puisque les médecins continuent à prescrire en quantité massive ces médicaments, devenus de véritables drogues pour de nombreux patients. Un état des lieux chiffré a été réalisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en 2013, sur l'année 2012, et les résultats sont parfois quelques peu alarmants.

b-6- Les benzodiazépines en quelques chiffres...

- En 2012, 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine parmi lesquels 7 millions une benzodiazépine anxiolytique, 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique et 0,3 million le clonazépam.
- 22% des consommateurs ont recours à 2 benzodiazépines simultanément.
- 131 millions de boîtes de benzodiazépines ont été vendues en 2012 contre 134 millions en 2010.
- 64,2% des consommateurs sont des femmes.
- L'âge médian des consommateurs est de 56 ans.
- Environ un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine anxiolytique et 18% une benzodiazépine hypnotique.
- Près de 90% des prescriptions de benzodiazépines émanent de prescripteurs libéraux dont la plupart sont des généralistes (90% d'entre eux).
- Entre 2007 et 2012, le nombre d'utilisateurs réguliers des benzodiazépines anxiolytiques est stable, celui des benzodiazépines hypnotiques a augmenté de 4,8%.
- Le nombre d'utilisateurs de clonazépam a diminué de 68% entre 2011 et 2012.
- Le temps d'utilisation annuel des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois, celui des benzodiazépines hypnotiques est proche de 3,9 mois par an. Ce temps est plus élevé chez les plus de 65 ans.
- Environ 16% des consommateurs d'anxiolytiques et 17% des consommateurs d'hypnotiques consomment leur traitement sans l'interrompre (délai entre 2 délivrances inférieur à 64 jours).
- Environ 20% des effets indésirables graves rapportés avec les benzodiazépines sont des affections du système nerveux (sommolence, coma et perte de conscience) et environ 15% des affections psychiatriques (état confusionnel, agitation, désorientation...etc.).
- 35% des effets indésirables graves du tétrazépam sont des affections cutanées (éruptions, prurit, voire atteintes cutanées généralisées).

En terme de chiffre d'affaires global, celui-ci s'élevait en 2010 à 183 millions d'euros pour l'ensemble des benzodiazépines (en pris fabricant hors taxes), soit 0,7% des ventes totales de médicaments en France en 2010.

En 2012, le chiffre d'affaires en ville était de 172 millions d'euros (en prix fabricant hors taxes), soit environ 0,6% des ventes totales de médicaments en officine.

Il faut savoir qu'en 2000, le chiffre d'affaires des 22 benzodiazépines alors présentes sur le marché s'élevait à 260 millions d'euros et représentait 1,5% du montant des ventes de médicaments. En un peu plus d'une dizaine d'années, il y a donc eu une forte diminution au niveau du chiffre d'affaires, et donc au niveau de la consommation. Des efforts ont été faits, que ce soit par les médecins ou par les patients, grâce notamment à des mesures prises visant à limiter les abus de ces molécules.

En terme de boîtes, ces vingt-deux benzodiazépines représentaient 131 millions de boîtes, soit près de 4% de la consommation totale de médicaments en 2012. Sur ces 131 millions de boîtes, 125 millions ont été consommées en ville.

Il faut savoir que les benzodiazépines sont des médicaments peu onéreux, pour la plupart possédant un générique, ceci explique l'écart qu'il y a entre la part en valeur et la part en quantité. Les prix publics Toutes Taxes Comprises (TTC) de ces médicaments varient entre 1,43€ et 5,35€, avec une majorité de prix compris entre 2 et 3 euros. Il s'agit donc de médicaments dont le prix est nettement inférieur à celui d'autres spécialités remboursables,

toutes classes confondues. De plus, les benzodiazépines sont majoritairement utilisées en ville. Tous ces médicaments sont pris en charge par les régimes d'assurance maladie au taux de 65%, à l'exception du tétrazépam, qui a été radié de la liste des spécialités remboursable, et dont le prix de vente au public était libre, jusqu'à son retrait du marché en 2013.

En ce qui concerne les génériques, ils sont commercialisés depuis la fin des années 1960. La plupart des vingt-deux benzodiazépines mises sur le marché en France disposent de génériques. En 2012, les génériques représentaient 92% de la consommation exprimée en nombre de DDJ de tétrazépam alors qu'en 2000, ils ne représentaient que 28%. Que ce soit pour le clonazépam ou le flunitrazépam, aucun générique n'est commercialisé à ce jour en France. Parmi les benzodiazépines anxiolytiques, les génériques représentaient 53,2% de la consommation exprimée en nombre de DDJ en 2012, contre 5,2% en 2000. Parmi les benzodiazépines hypnotiques et sédatives, les génériques représentaient 67,6% en 2012 et 4,3% en 2000. On voit qu'un effort a été fait en ce qui concerne les génériques, afin de diminuer les dépenses de la Sécurité Sociale et les patients se sont donc habitués petit-à-petit aux génériques et donc aux noms des molécules. (25)

En conclusion, la France n'est pas le premier pays consommateur de médicaments psychotropes en Europe, comme il est souvent dit et répété de manière abusive par certains médias. Mais, et la nuance est subtile, la France est l'un des premiers pays consommateurs européens pour certains psychotropes. En effet, aucune étude n'a permis d'établir un classement comparatif des différents pays européens, pour les consommations de toutes les molécules de cette grande famille qu'est celle des psychotropes. Ce serait donc une erreur de généraliser les résultats de quelques enquêtes sur certaines classes de médicaments, à l'ensemble des psychotropes. Cependant, si l'on prend une classe en particulier, et non des moindres, celle des benzodiazépines, il a été démontré à de nombreuses reprises, que la France est présente dans le trio de tête des pays les plus consommateurs en Europe. Ces molécules sont très appréciées par les français, mais ce ne sont pas les seules. Les anxiolytiques, les hypnotiques et les antidépresseurs sont les médicaments psychotropes les plus prescrits en France. Récemment, on constate également un engouement naissant pour les neuroleptiques, qui pourraient peu à peu prendre une place plus importante sur les ordonnances, si aucune mesure restrictive ne voit le jour. Le problème pourrait alors être d'une plus grande ampleur si la consommation des neuroleptiques avoisinait celle des anxiolytiques car le prix des boîtes n'est pas le même : il est de l'ordre d'une centaine d'euros pour certains neuroleptiques, alors qu'il ne dépasse pas cinq euros pour les benzodiazépines. Les raisons de telles consommations peuvent être multiples et diverses, et certaines d'entre elles seront développées dans le paragraphe suivant, concernant les facteurs influençant la consommation des médicaments psychotropes.

3) Quels sont les facteurs influençant la consommation des médicaments psychotropes?

a- Selon l'âge et le sexe du consommateur

L'enquête Baromètre santé permet d'étudier les comportements et les attitudes à risques et principalement la consommation de substances psychoactives, dont font partie les médicaments psychotropes.

C'est dans le cadre d'une de ces enquêtes, réalisée en 2010 et portant sur 27 653 individus âgés de 15 à 85 ans qu'ont pu être étudiés certains comportements vis-à-vis des psychotropes. D'après cette étude, 35,1% de la population de 18 à 64 ans déclarent avoir « expérimenté » les

médicaments psychotropes, et 17,5% en ont consommé au cours de l'année écoulée. Les médicaments psychotropes concernés peuvent être des anxiolytiques, des hypnotiques, des antidépresseurs, des thymorégulateurs ou des neuroleptiques. Tous les contextes d'usage peuvent être également touchés.

Cette enquête montre que le facteur sexe jouerait un rôle important dans cette consommation. En effet les femmes seraient de plus grandes consommatrices que les hommes : 42,8% *versus* 26,9% en ont consommés au cours de la vie, 21,4% *versus* 13,3% au cours de l'année écoulée et ceci, quelle que soit la tranche d'âge. De plus, si l'on considère l'ensemble des substances psychoactives, l'expérimentation de médicaments psychotropes apparaît en 3^{ème} position chez les femmes (après celles de l'alcool et du tabac) et en 4^{ème} position (après le cannabis) pour les hommes.

Enfin, le facteur âge jouerait également un rôle dans la consommation de médicaments psychotropes. En ce qui concerne le facteur âge et tout sexe confondu, les jeunes âgés de 18 à 25 ans ont la consommation en médicaments psychotropes la plus faible, nettement inférieure à celle de l'alcool (91,8%), du tabac (76,3%) et du cannabis (47,3%). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'alcool et le tabac sont des substances psychoactives beaucoup plus faciles à se procurer, pour des jeunes majeurs du moins, que des médicaments psychotropes. En effet, pour avoir recours à ces derniers, une ordonnance est nécessaire, ce qui implique un rendez-vous chez le médecin. Or, pour un jeune qui cherche uniquement des sensations, le regard d'un professionnel de santé, tel qu'un médecin lors d'un tête à tête, est beaucoup plus difficile à affronter qu'un dealer vendant du cannabis dans un coin de rue. De plus, peu de jeunes sont atteints de troubles psychiatriques, par rapport aux adultes, et ceci fait d'eux de plus petits consommateurs en médicaments psychotropes. Plus on avance dans l'âge, plus cette consommation semble augmenter. La tranche d'âge la plus élevée de cette enquête représente les 45-64 ans et c'est dans celle-ci que l'on retrouve la consommation en médicaments psychotropes la plus haute (43,0%). Ainsi, avec l'âge, la prévalence des pathologies psychiatriques augmenterait. De plus, les différences expériences de la vie peuvent faire que la dépendance à certaines molécules devient inéluctable pour certains patients qui vont donc consommer les psychotropes de manière continue, jusqu'à la fin de leur vie.

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

Figure 18 : *Expérimentation (prévalence vie) de substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18 à 64 ans (en %).*

Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. s.l. : Editions Inserm, 2012.

NB : Les médicaments psychotropes concernent les anxiolytiques (tranquillisants), hypnotiques (somnifères), antidépresseurs, thymorégulateurs ou neuroleptiques, quels que soient le motif et le contexte d'usage.

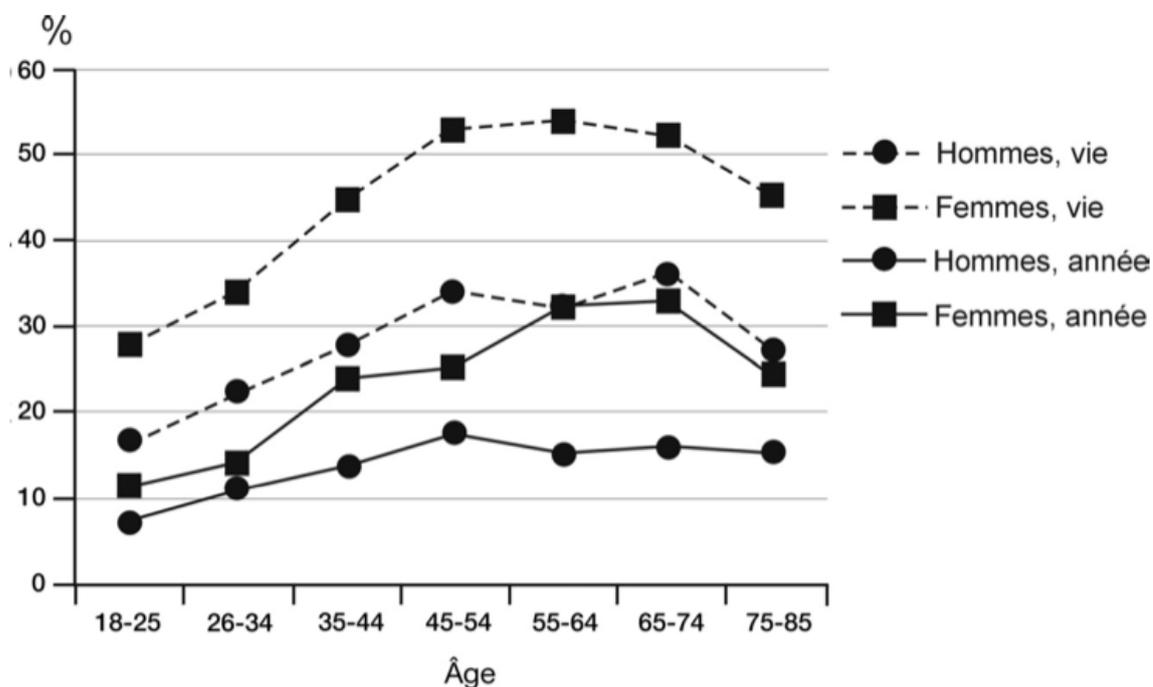


Figure 19 : *Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes (%) au cours de la vie et au cours de l'année selon l'âge et le sexe.*

Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. s.l. : Editions Inserm, 2012.

Toujours grâce à l'enquête Baromètre santé 2010, on peut apprécier l'évolution de la consommation en médicaments psychotropes au cours de la vie et au cours de l'année selon l'âge et le sexe. D'après les données fournies par ce graphique et celles du tableau, on constate une augmentation de la prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes en fonction de l'âge puis une stabilisation voire une diminution pour la tranche d'âge supérieure à 75 ans. Ainsi, tout sexe confondu, avec les années et l'expérience, la consommation en médicaments psychotropes grandit, entraînant pour certains des dépendances qui viennent peser sur le nombre de consommateurs.

En ce qui concerne les femmes, au cours de la vie, une augmentation nette de cette consommation est remarquable pour la tranche 26-44 ans puis elle se stabilise vers 45-54 ans, alors que chez les hommes l'augmentation est continue et plus lente.

Au cours de l'année, la prévalence de sujets consommateurs de médicaments psychotropes augmente régulièrement jusqu'à 55-64 ans chez les femmes (>30%), et jusqu'à 45-54 ans chez les hommes (environ 18%).

Enfin, ce graphique nous permet de confirmer le constat suivant : les femmes sont beaucoup plus nombreuses à consommer des médicaments psychotropes, toutes classes confondues, que les hommes.

Une enquête sur la consommation des médicaments psychotropes avait déjà été réalisée en 2005, et va nous permettre de comparer ces données avec celles de 2010 pour la population des 18-75 ans.

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

Figure 20 : Prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes dans l'année selon le sexe et l'âge, en 2005 et 2010. *Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. s.l. : Editions Inserm, 2012.*

Au total, en 2010, on constate une hausse de la consommation dans l'année par rapport à 2005, toute tranche d'âge confondu, que ce soit chez les hommes (13,4% *versus* 10,4%) comme chez les femmes (22,9% *versus* 19,7%). En revanche, selon l'âge, seule la hausse importante chez les femmes de 55 à 75 ans apparaît significative (+ 8 points).

D'une manière générale, ces résultats prouvent que les facteurs âge et sexe jouent un rôle important dans la consommation de médicaments psychotropes. Les femmes sont de plus grandes consommatrices que les hommes. Et avec l'âge, et l'expérience de la vie, la consommation de psychotropes augmente rapidement, en partie en raison de la dépendance que peuvent induire certains médicaments. (23)

Quelles en sont les raisons ?

- Influence du sexe sur la consommation de médicaments psychotropes.

La plupart des études effectuées sur le rôle du sexe dans la consommation des psychotropes, concluent à une majoration de la prescription auprès des femmes. Leurs ordonnances comprennent entre 1,5 et 2,5 fois plus souvent des médicaments psychotropes que celles des hommes. De plus, leur recours est plus fréquent, plus durable et plus important en volume. Les femmes seraient-elles plus malades que les hommes ?

Les femmes, surtout les plus jeunes, auraient un taux de morbidité psychiatrique supérieur à celui des hommes, notamment dans le domaine de la dépression. Cependant, même si ce taux est plus élevé chez elles, la mortalité ne semble pas affectée par ce phénomène. Le taux de suicide ne serait pas plus important chez elles que chez les hommes. De nos jours, aucune preuve physiologique ou physiopathologique n'a permis de justifier cette surconsommation féminine, ni des facteurs endocriniens ni d'autres difficultés organiques, sûrement parce qu'il n'y en a pas. Ce qui pourrait justifier ce phénomène est le fait que les femmes prêtent une attention plus importante aux problèmes de santé que les hommes et qu'elles ont tendance à consulter le médecin plus rapidement. De plus, celles-ci seraient plus exposées au stress, de part notamment les responsabilités que peuvent avoir certaines en rapport avec leur rôle familial. En effet, dans les familles de type traditionnel, où l'homme travaille à l'extérieur du domicile tandis que la femme prend en charge les tâches domestiques, on a pu observer chez ces femmes-là une probabilité plus élevée à consommer des tranquillisants. Les difficultés liées à la pénible gestion de la sphère domestique pourraient alors être en cause. L'isolement féminin pourrait également être une explication, mais dans ce cas ce serait plus largement l'isolement social qui serait en cause, car la femme n'est pas plus sujette aux problèmes liés à la solitude que l'homme. La présence d'un cercle d'amis semble « protéger » de cette consommation pour les hommes comme pour les femmes. Ceci reviendrait à dire que le règlement des difficultés de vie, c'est-à-dire la possibilité d'en parler par exemple, réduirait la probabilité d'un recours à un psychotrope. Le fait de parler et de communiquer avec quelqu'un, notamment quelqu'un de proche comme la famille par exemple, constitue une véritable thérapie qui permet dans de nombreuses situations, d'éviter la prise d'un médicament psychotrope, d'où l'importance parfois d'adresser le patient à un psychologue. Dans tous les cas, l'isolement lié à un veuvage, un divorce, une séparation ou tout autre disparition d'un réseau familial, entraîne autant de difficultés chez l'homme que chez la femme. Il n'y a pas de différence liée au sexe à ce niveau. L'être humain, sans distinction de genre, est confronté à la même douleur face à un événement. C'est seulement le recours aux médicaments qui est préféré par les femmes, les hommes choisissant généralement d'autres manières de faire face, moins maîtrisés (alcool) ou plus expéditives (suicide). Jusqu'à l'âge de 60 ans, l'usage des médicaments psychotropes chez les hommes reste épisodique (c'est-à-dire inférieur à 6 mois consécutifs de traitement) voire inexistant. Il est cependant largement concurrencé par la consommation d'alcool. A partir de 75 ans, l'usage chronique de ces médicaments devient équivalent chez les deux sexes. La surconsommation féminine serait donc redevable au poids exercé par l'usage chronique des femmes de 40 à 60 ans.

Il est à noter toutefois que la prescription des produits psychotropes auprès des femmes n'est pas spécifique à cette famille de médicaments. Elles auraient des ordonnances en pharmacie toujours supérieures à celles des hommes, quel que soit le médicament considéré. Le facteur sexe ne joue donc pas un rôle dans la morbidité d'une pathologie psychiatrique mais dans la manière de prendre en charge ladite pathologie. (20)

- Influence de l'âge et du cycle de vie sur la consommation de médicaments psychotropes.

Il est bien connu que la consommation en médicaments des personnes âgées est largement supérieure au reste de la population et notamment celle des psychotropes comme les benzodiazépines. Les médicaments psychotropes viendraient se placer en deuxième position après les médicaments cardiovasculaires, en terme de prescription. Une personne sur deux de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France. Dans la majorité des cas il s'agirait d'une benzodiazépine. Pratiquement la moitié des benzodiazépines serait délivrée aux personnes de plus de 60 ans. Plusieurs explications peuvent être données à ce phénomène.

La morbidité accrue des personnes âgées serait le premier facteur impliqué dans cette surconsommation. En effet, une relation directe relie la consommation de médicaments psychotropes au nombre d'affections déclarées ainsi qu'au nombre de prescriptions : l'invalidité et le risque vital, le risque cardio-vasculaire et les problèmes articulaires sont autant de pathologies organiques suscitant l'inquiétude chez le patient âgé et une consommation de médicaments psychotropes. C'est l'effet de l'entrée en pathologie et de la dégradation de l'état de santé. Cependant, la probabilité d'une médication psychotrope dépendrait largement de la pathologie déclarée. Une pathologie lourde, entraînant un risque vital, nécessite plus fréquemment des psychotropes, comme des benzodiazépines pour calmer l'anxiété du patient, qu'une pathologie ne mettant pas en jeu le pronostic vital. De plus, avec l'âge les souffrances physiques s'accumulent, comme par exemples les douleurs liées à l'arthrose ou à des rhumatismes articulaires. Elles peuvent devenir très invalidantes et certains psychotropes peuvent être nécessaires afin de permettre à des personnes âgées souffrantes, de passer de meilleures nuits. L'utilisation de neuroleptiques est, quant à elle, plutôt associée à la présence d'une démence. Or les démences surviennent également plus fréquemment chez les personnes âgées.

De plus, par leur proximité au système de soins, par la fréquence de leur consultation, les personnes âgées rencontrent une probabilité importante de prescription qui pourrait suffire à expliquer pourquoi le recours aux psychotropes est plus fréquent chez elles. Elles sont en contact avec le médecin beaucoup plus souvent qu'une personne jeune en bonne santé. Le renouvellement de traitement de pathologies chroniques, chaque mois ou chaque trois mois, permet à lui seul, d'avoir une consultation médicale pour un suivi régulier et donc d'avoir accès à des ordonnances de médicaments psychotropes. La consommation de psychotropes dépendrait aussi beaucoup des modes de vie (tabac, alcool) et des conditions de travail qui ont précédé le passage à la retraite. Le contexte social dont dépend la personne joue aussi un rôle important dans cette consommation de psychotropes. Ainsi, maladie et isolement peuvent expliquer l'abondance de consommation des personnes âgées.

Les événements de vie auraient également un rôle sur la consommation de psychotropes chez les personnes âgées. Comparativement aux plus jeunes, il est possible de penser que leur âge les prédispose à avoir vécu un nombre cumulé d'épisodes douloureux tels que séparation, deuil, cessation d'activité, baisse de revenu ...etc. Mais c'est moins la nature des événements qui paraît décisive dans le déclenchement des états dépressifs que leur répétition. Le risque de cumul est donc, chez les personnes âgées, bien plus grand chez elles, du fait de leur expérience de vie. La perte du conjoint serait également un signe net de dépression chez les personnes âgées, s'ajoutant dans leur cas, avec une plus grande probabilité, aux épisodes douloureux qu'elles ont déjà eu à subir.

Enfin, le facteur d'isolement constitue sans doute un élément plus spécifique de la consommation des personnes âgées. Le risque de perdre le contact avec le milieu de vie décrit une issue souvent rencontrée lors du passage à la retraite. C'est plus un effet du cycle de vie que de l'âge. Le recours à une médication psychotrope chez une personne âgée vivant seule en milieu rural, peut motiver la mobilisation de ses proches et du médecin lui-même. Les enfants déménagent, se rapprochent du parent souffrant, font pression sur le médecin qui, lui-même, recommande une surveillance étroite de la posologie, si bien que la substance finit par occuper la place d'un agent (ré)-organisateur de la relation sociale de la personne âgée. Le recours aux produits psychotropes permettrait à la personne âgée de mobiliser l'entourage, familial ou amical, autour de l'éventualité de sa déviance à l'égard des normes de comportement. Le recours aux psychotropes offre donc aux personnes âgées une manière de réponse aux difficultés qu'inaugurent et répercutent à la fois la cessation d'activité, l'isolement et la perte d'autonomie. Le recours témoigne des changements qui suggèrent aux personnes âgées l'entrée dans un nouveau cycle de vie, et pour certaines d'entre elles en particulier, la menace d'une complète marginalisation sociale. (20)

b- Selon les catégories socio-professionnelles.

L'enquête Baromètre santé 2010 a également analysé la consommation des médicaments psychotropes selon la catégorie socio-professionnelle. De nombreuses professions sont représentées dans cette étude : les ouvriers, agriculteurs, artisans, commerçants ou chefs d'entreprise, cadres et professions intellectuelles supérieures, professions intermédiaires et employés. Le but est de comparer la prise de médicaments psychotropes au cours des douze derniers mois chez les actifs âgés de 16 à 64 ans, selon le milieu professionnel.

Il semblerait qu'il n'y ait que très peu de différence en terme de consommation, à l'exception des cadres et professions intellectuelles supérieures qui consommeraient moins de psychotropes que les autres professionnels. Les ouvriers, employés et professions intermédiaires sont ceux qui semblent en consommer le plus.

Toujours selon les données de l'enquête Baromètre santé 2010, le chômage ne semblerait pas influencer la consommation de médicaments psychotropes : 17,4% de consommateurs chez les chômeurs *versus* 16,7% chez les actifs, cette différence n'est pas significative. En revanche, en 2005, la différence entre les chômeurs et les actifs était plus importante : 17,4% chez les chômeurs *versus* 13,8% chez les actifs. Ainsi, on remarque qu'en cinq ans le recours aux médicaments psychotropes a significativement augmenté au sein de la population active occupée. Parmi les actifs considérant que leurs conditions de travail se sont dégradées par rapport à 2005, 23,6% ont pris des médicaments psychotropes dans l'année, contre seulement 14,4% pour les autres.

Un constat a également été fait : la consommation de psychotropes augmente significativement avec la durée du chômage ; à partir de 2 ans de chômage, elle pourrait passer du simple au double.

De plus, chez les 55-64 ans, l'usage dans l'année des médicaments psychotropes n'est pas significativement différent entre les actifs et les retraités, alors que l'usage quotidien de tabac par exemple est significativement plus élevé chez les actifs que chez les retraités.

Chez les 60-85 ans inactifs, il n'y a pas de réelle différence d'usage selon le diplôme et le revenu. Mais, les personnes vivant seules (veuves ou non) ont une prévalence de consommation légèrement supérieure pour les médicaments psychotropes, comme pour le tabac. (25)

Les catégories socioprofessionnelles ne sembleraient pas avoir un réel rôle dans la consommation des psychotropes. Les raisons, liées à une telle consommation, seraient

davantage liées à l'histoire du patient et à son vécu personnel de sa situation professionnelle, qu'au travail lui-même.

Quelles en sont les raisons ?

Pauvreté, précarité, exclusion, insertion ou réinsertion sont au cœur de tous les débats sociaux et joueraient un rôle dans la consommation de médicaments psychotropes. Cependant la liaison avec les difficultés économiques reste discutable.

D'une manière générale, le recours aux médicaments aurait tendance à croître avec le niveau des diplômes, le revenu et la position occupée dans la hiérarchie sociale. Pour les psychotropes, chacune de ces relations est inversée, en France comme à l'étranger : l'absence de diplôme implique une consommation plus élevée que la moyenne, les bas revenus concentrent les plus forts taux de recours. De plus, le chômage entraîne une probabilité de consommation plus élevée chez les personnes concernées que chez les actifs employés. Cependant, cette tendance semblerait s'inverser ces dernières années, comparé aux années 1990-2000, avec un recours aux psychotropes augmentant chez les actifs. La relation entre la consommation de médicaments psychotropes et la catégorie socio-professionnelle est donc controversée et varierait selon les époques. Le climat actuel de crise économique jouerait-il un rôle ? En cette période de difficultés économiques, il semblerait qu'il n'y ait pas de différence entre les catégories socio-professionnelles sur cette consommation. Une entreprise qui ferme, des postes de travail menacés, un avenir fragile, l'avenir des enfants incertain... sont autant de raisons pour un salarié d'être sujet à de fortes inquiétudes et à des angoisses. Le recours à des antidépresseurs ou à des benzodiazépines devient fréquent pour surmonter de tels soucis, que ce soit pour les chômeurs comme pour les actifs. Ce phénomène fait partie des conséquences de la crise économique, que nous vivons depuis déjà plusieurs années maintenant et qui contribuerait à faire chuter le moral des français.

Mais la consommation chronique ne serait en revanche jamais associée à l'extrême pauvreté. En effet, le recours médical implique une proximité nécessaire à l'appareil de soins, laquelle tend à décroître lorsque les personnes sont privées de ressources. Les recours les plus durables aux médicaments psychoactifs sont plutôt déterminés par la vulnérabilité des groupes sociaux face à la maladie, que par la perte de l'emploi ou la pénurie des ressources. Des populations sont également plus exposées que d'autres à la consommation de substances psychoactives illicites. En effet, l'usage intensif de drogues est associé à des statuts socio-économiques défavorables. La prise de MSO est ainsi liée à cette consommation. On retrouve le plus souvent les consommateurs de MSO chez des patients jeunes, défavorisés, sans logement fixe et sans emploi. Il est par la suite très difficile pour eux de s'insérer socialement et dans le monde du travail. Une consommation de MSO chronique s'installe alors, avec en même temps un sentiment d'inutilité sociale, une dégradation de l'image de soi et une aggravation de l'état de santé tant physique que mentale.

Pour les membres de la classe moyenne, les consommations seraient davantage liées à la séparation et au divorce qu'aux conditions de travail. Logiquement, le recours tend dans ce contexte à demeurer épisodique, même s'il peut être appelé à se renouveler assez fréquemment. Lorsque les recours deviennent durables, ils sont liés aux difficultés de la relation de travail et concernent surtout les plus modestes des classes moyennes, les employés en particulier, qui peuvent être soumis à des pressions au travail insoutenables. A l'inverse, les classes supérieures seraient protégées de cette surconsommation chronique de médicaments psychotropes. Leur état de santé, la précocité de leur suivi médical, leur niveau

d'intégration sociale jouent en leur faveur et rend moins nécessaire l'intervention médicale, pharmaceutique en particulier. Cependant, le stress et le surmenage sont d'autres facteurs qui pourraient aussi être pris en compte et expliquer une éventuelle consommation de médicaments psychotropes chez ce groupe de personnes. Il faudrait disposer de grands échantillons pour pouvoir avoir une meilleure estimation de la consommation des classes supérieures. Aucune enquête n'a été effectuée sur ce type de personnes. En effet, compte tenu du poids respectif de chaque groupe social dans la population active, compte tenu également des limites de taille qu'il faut souvent fixer à l'échantillon d'enquête, l'analyse de la consommation des cadres se réduit souvent à l'étude de quelques cas, qui ne sont que très peu significatifs. Il est donc impossible de généraliser à partir de ces quelques cas. Mais il est certain que beaucoup de dirigeants d'entreprise, avec le travail, le stress et la pression, peuvent avoir recours à certaines benzodiazépines, pour dormir par exemple ou pour gérer l'anxiété.

Ainsi, alors que les paramètres sexe et âge joueraient un rôle important dans la consommation de médicaments psychotropes, les différences entre les catégories socio-professionnelles n'ont pas une franche incidence sur ce phénomène. Chaque situation ou profession serait à prendre au cas par cas, et il est très difficile de trouver une explication universelle à une éventuelle consommation de produits psychotropes chez un groupe social de personnes donné. (20)

c- Selon l'environnement

Les nuisances urbaines constitueraient également un élément d'explication du phénomène de surconsommation. Surpeuplement, solitude, excès de bruit, rythme de vie, longueur et durée des déplacements occasionnés par le travail ...etc. sont autant d'éléments générateurs de stress, et pouvant motiver la consommation de ces molécules dans les grandes agglomérations. Cependant, en milieu rural, on observe également une forte consommation de médicaments psychotropes.

De nombreuses études ont tenté d'analyser l'influence de l'environnement sur la consommation de médicaments psychotropes. Ce serait l'isolement qui aurait un effet plus important sur la consommation que le milieu lui-même. Même si le nombre de personnes seules est plus élevé en ville, ce n'est pas la vie citadine qui serait incriminée mais le fait de vivre seul. De plus, là où la population est féminine et âgée, la consommation est plus fréquente : autrement dit derrière l'effet prêté à la solitude en milieu urbain, on pointe le plus souvent en réalité l'isolement consécutif au vieillissement ou à la cessation d'activité.

De même, en milieu rural, des fortes consommations en médicaments psychotropes sont observées et seraient liées à l'isolement, qui est beaucoup plus marqué dans ces régions-là.

Prenons l'exemple des antidépresseurs. En France, le Limousin, l'Auvergne et le Poitou-Charentes sont les régions les plus consommatrices d'antidépresseurs. A l'inverse, les régions dominées par de grands pôles urbains comptent parmi les plus faibles consommatrices de ce type de médicament. Une étude d'IMS Health, fondée sur les données de 14 000 pharmacies, a fait le constat que ce sont dans les régions rurales, que la dépression sévit le plus. Ce résultat peut paraître paradoxal car ces régions sont souvent plus agréables à vivre que les grandes agglomérations. Les raisons expliquant ces disparités géographiques seraient l'isolement et la solitude. En effet, la vieillesse, le handicap, le célibat et le fait de ne pas avoir d'enfants sont autant de facteurs entrant en jeu dans la consommation de médicaments psychotropes. En revanche, d'autres facteurs influencent beaucoup moins le niveau de consommation d'antidépresseurs, comme le taux de chômage, de population avec des droits au RSA (Revenu de Solidarité Active) et le nombre de familles monoparentales.

Cependant, la situation de l'Île-de-France est quelque peu particulière. L'Île-de-France est l'avant-dernière région à consommer des antidépresseurs. Mais les consommations sont très contrastées : avec une forte consommation d'antidépresseurs à Paris et très faible dans le Val-d'Oise et la Seine-Saint-Denis. Une réalité qui s'explique par la présence de facteurs d'isolement dans la capitale, qui atteint le record français du taux de célibataires et le plus faible taux de couples avec enfants. Alors que le Val-d'Oise et la Seine-Saint-Denis affichent les plus faibles taux de personnes âgées, de couples sans enfants et de célibataires. (26)

De plus, l'accessibilité au système de soins est souvent évoquée comme élément explicatif du recours. Contrairement à une idée souvent partagée, certaines études tendent à montrer que les conditions réelles d'accès au cabinet médical (proximité, condition de trajet) exerceraient moins d'influence sur la fréquentation que les perceptions qui entourent le recours aux soins : les personnes se rendent davantage chez le médecin si elles ont le sentiment qu'il s'agit d'un acte utile et simple à réaliser, et cela indépendamment des contraintes en temps et distance que ce geste suppose. Cependant, quand il s'agit de dépression ou de mal-être intense, la distance entre le domicile et le cabinet médical peut vite devenir un obstacle insurmontable. Les grosses pathologies psychiatriques peuvent clouer le patient chez lui, rendant le déplacement du médecin le plus proche indispensable. De plus, pour les patients dont la prise de psychotropes est occasionnelle et pas vraiment nécessaire, la distance peut être un facteur de démotivation. Par ailleurs, le fait de consommer des produits prescrits obéit également aux représentations de la maladie : une estimation à la baisse des problèmes de santé contribue logiquement au plébiscite des médicaments non prescrits, consommés par voie d'automédication ou obtenus auprès du pharmacien. Donc l'abstention médicale, plus que les difficultés que peut présenter l'accès territorial aux soins, paraît explicative de la faible fréquence de recours dans certaines catégories de la population.

Enfin, la fréquentation des cabinets médicaux ne permet pas de justifier la distribution de la consommation. Le nombre de visites médicales varie sensiblement selon l'origine sociale, en dehors de toute considération de morbidité. Jusqu'à l'âge de 50 ans, on ne peut pas déterminer de liens solides entre la fréquence de recours à la médecine de ville et le faisceau pathologique des patients. Ensuite, la prescription de médicaments psychotropes dépend autant de la souffrance exprimée par le patient, de ses attentes de médication que de la lecture qu'en fait le praticien. Pour que la consultation connaisse cette issue, il faut que la personne qui vient consulter « s'ouvre » à son médecin et que celui-ci considère qu'un médicament psychotrope est adapté au cas qu'il traite, autant d'éléments que la répétition des visites ne peut suffire à déterminer. (20)

Quatre facteurs ont été évalués dans leur influence sur la consommation des médicaments psychotropes. Si les facteurs sexe et âge pourraient jouer un rôle déterminant dans la prise de ces médicaments, il semble plus difficile d'estimer celui des catégories socio-professionnelles et de l'environnement. Le plus souvent, plusieurs situations sont imbriquées les unes dans les autres : isolement, chômage, vieillesse...etc. et c'est uniquement dans ce contexte particulier et propre au patient, qu'il faut analyser et comprendre la prise de psychotropes. Aucun de ces facteurs en lui-même n'est une raison justifiée en soi de prendre un tel traitement. Ce ne sont que des explications possibles à l'apparition d'une pathologie psychiatrique. Il est donc très difficile d'essayer de comprendre pourquoi, en France particulièrement, on consomme autant de psychotropes. Ces médicaments font désormais partie intégrante de notre culture, et ce serait une erreur d'attribuer la responsabilité à un seul groupe de patients ou à un seul des maillons de la chaîne du médicament. Que ce soit l'industrie pharmaceutique, qui fabrique ces molécules, le médecin, qui prescrit ces molécules ou le patient qui consomme ces molécules, chaque acteur a sa propre part de responsabilité dans cette dérive.

III. Comment en est-on arrivé à une consommation si élevée et à une dérive ?

1) Le rôle des laboratoires pharmaceutiques.

Le rôle des laboratoires pharmaceutiques commence par la réalisation des essais cliniques afin d'obtenir l'AMM. Les effets du médicament sont alors évalués en remplissant une échelle de scores scientifique. Mais ces échelles ne sont pas toujours conçues sur la base de critères de jugement pertinents ni objectifs : ils sont dirigés de manière à rendre positifs les résultats. Par exemple, si une substance est un peu sédatrice et que l'échelle de scores utilisée pour mesurer l'efficacité du traitement inclut des items tels que la qualité du sommeil ou l'anxiété, alors les résultats seront positifs pour « soigner la dépression » alors qu'un effet sédatif avéré n'est pas une preuve d'efficacité sur les symptômes dépressifs. De plus, il suffit qu'il y ait une petite différence d'un ou de deux points sur cette échelle de scores par rapport au placebo pour considérer que la différence est « statistiquement significative ». De ce fait, dans cet exemple, il suffit que la molécule soit sédatrice et que le placebo ne le soit pas, et qu'elle ait donc une différence d'un seul item sur cette échelle par rapport au placebo, pour considérer cette différence « statistiquement significative » et attester que le médicament est efficace. De cette façon, il serait possible de prouver que les benzodiazépines ou les antihistaminiques qui sont des molécules sédatrices, sont des médicaments destinés à traiter la dépression. Le traitement n'est donc pas spécifique à la dépression, c'est l'efficacité spécifique qui reste à prouver. Avoir un effet sur l'échelle de scores ne veut pas dire qu'il s'agit d'un traitement efficace. Ces échelles sont toutefois difficiles à établir pour les pathologies psychiatriques, dont on ne connaît encore pas forcément de manière précise et indiscutable les mécanismes physiopathologiques. On ne demande donc pas aux antidépresseurs de prouver leur efficacité mais de prouver qu'ils sont supérieurs à un placebo, c'est-à-dire à une gélule contenant de l'amidon. Des analyses ont également démontré que seulement la moitié des patients inclus dans les essais cliniques sur les antidépresseurs, connaissent une amélioration clinique mesurable ou un effet un peu bénéfique. Les industriels ont ainsi tendance à manipuler certaines études de manière à favoriser le traitement et mettre en avant ses avantages et à minimiser ses inconvénients ou hésitent à prendre le risque d'une étude supplémentaire qui accentuerait la mise en évidence d'effets indésirables. Certains ne publieraient pas l'intégralité des résultats obtenus avec les tests mais seulement ceux qui sont favorables à leurs molécules. Mais si l'on met bout à bout l'ensemble des résultats, y compris ceux des études qui n'ont pas été publiées, mais auxquelles ont eu accès certains chercheurs, leur efficacité paraît à peine supérieure à celle d'un placebo, lequel atteint des scores élevés : 40 à 50% de bons résultats parfois. (18)

Une fois ces essais cliniques randomisés finis et les « preuves » de l'efficacité des psychotropes établies, l'étape suivante est de s'assurer que les médecins adhèrent aux recommandations de bonnes pratiques en matière de prescription (« guidelines »). Pour ce faire, les laboratoires organisent des réunions aux aspects luxueux, pour les médecins psychiatres afin de mettre en avant les mérites de leur nouvelle molécule, au détriment des autres, dissimulant parfois certains effets indésirables gênants pour leur chiffre d'affaire. Ces réunions auraient donc une visée plutôt commerciale qu'informatrice et le succès des médicaments ne serait pas lié à leurs propriétés elles-mêmes, mais plutôt à l'influence publicitaire des laboratoires louant leur efficacité et leur sécurité d'emploi. Les psychiatres sont donc fortement incités à suivre ces « guidelines » et à soigner leurs patients moins d'après leur expérience professionnelle que d'après des études statistiques dont la méthodologie semblerait parfois, en psychiatrie du moins, douteuse. Toute déviation par

rapport aux recommandations de la part d'un clinicien implique de pouvoir être justifiée, ce qui transforme peu à peu ces lignes de conduite en règles contraignantes. Ainsi, ces dernières années, des patients qui se sentaient bien sous des médicaments plus anciens (antidépresseurs tricycliques) se sont vus fortement incités, sous l'influence d'une promotion agressive, à se sevrer pour prendre un IRS, ayant reçu une AMM pour le traitement de la dépression. Dès lors, on comprend mieux les vagues de prescription en faveur de tel ou tel médicament, qui n'ont parfois que peu à voir avec les qualités de la molécule. (17)

De plus, la publicité préforme, ou valide, le jugement des psychiatres, souvent en présentant le patient en dehors de tout contexte social, c'est-à-dire en accréditant l'idée d'efficacité d'une thérapeutique purement chimique. Ces messages exercent sans doute un effet de rassurance et de ratification culturelle auprès des praticiens. Ce serait moins le contenu des annonces qui paraîtrait important, même si son effet de renforcement ne peut être tenu pour négligeable, que le rôle d'information que la publicité a fini par exercer auprès du corps médical. En effet, dans la majorité des cas, ce sont les représentants des laboratoires pharmaceutiques qui informent les praticiens de la sortie d'un nouveau médicament psychotrope sur le marché. Ils influencent donc fortement, suivant leur qualité de communication, la prescription par la suite des médicaments présentés. Selon les inspecteurs de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales), l'information des médecins sur le médicament, via les visites médicales est structurellement biaisée, avec notamment une survalorisation des médicaments récents et une dévalorisation des médicaments anciens. Bien que les médecins se déclarent critiques par rapport à la visite médicale, il semblerait que l'influence de celle-ci soit bel et bien présente. Dans le cas d'une concurrence entre deux produits similaires, il semblerait que la part dans le total des visites soit assez étroitement corrélée aux parts de marché. L'information apportée par les visites médicales ne serait donc pas une information neutre. Un investissement minimum est aussi nécessaire pour obtenir des résultats en terme de prescription. Il y aurait, par exemple, un lien entre d'un côté, l'investissement record que les fabricants du diazépam (Valium®) ont consacré dans les années 1970 à la publicité du produit dans la presse médicale, et de l'autre, le fait que l'anxiolytique ait été durant la période concernée le médicament le plus prescrit au monde. (17) Au-delà de sa toute puissance, l'industrie pharmaceutique a su tirer profit de la nécessité d'une productivité d'exercice accrue, d'une part, et de l'essor de la fréquentation médicale et des problèmes nécessitant un traitement par la médecine, d'autre part. La visite médicale s'inscrit donc dans une stratégie promotionnelle très large qui englobe : la presse médicale, les divers dispositifs de formation médicale et les leaders d'opinion. Cette stratégie débute dès la formation à l'université, où l'industrie pharmaceutique est très présente. Cette omniprésence des laboratoires pharmaceutiques autour des médecins permet d'abord de répondre au souci de la répétitivité des messages, qui est une des conditions de la mémorisation par les médecins, étape nécessaire pour la prise en compte dans la pratique médicale. Elle répond également à une stratégie de crédibilisation croisée des différents outils utilisés. Si les médecins conservent une certaine méfiance vis-à-vis du discours tenu par les visiteurs médicaux, la présence du message dans la presse et l'expression des leaders d'opinion concourent à la crédibilité recherchée. De plus, ces différents médias contribuent à un certain brouillage des lignes séparant l'information de la promotion commerciale. (27)

Enfin, en ce qui concerne les médecins généralistes, ils s'appuient souvent sur les prescriptions des psychiatres pour faire les leur, en raison du grand nombre de médicaments psychotropes sur le marché (l'exemple des neuroleptiques est un des plus frappants) et de la difficulté de choisir une molécule plutôt qu'une autre. En effet, les psychiatres sont considérés comme de fins connaisseurs en matière thérapeutique grâce à leur formation et à leur

expérience professionnelle. Ce sont des spécialistes dans ce domaine, maniant les psychotropes toute la journée. C'est ainsi, qu'en influençant certains psychiatres de prescrire leur molécule, les laboratoires pharmaceutiques influencent aussi, par cet intermédiaire, de nombreux médecins généralistes. (20) (28)

Les laboratoires pharmaceutiques prennent donc une place importante dans le choix des molécules prescrites par les médecins, généralistes et spécialistes, et celle-ci est souvent méconnue du grand public. La pression indirecte qu'exercent d'une manière quasi-permanente certains laboratoires, est souvent récriée par les médecins, aux premières loges de ce spectacle. La frontière entre le côté médical et le côté commercial est difficile à cerner et la recherche du profit semble être aujourd'hui, la principale source de motivation de l'industrie pharmaceutique en France, au détriment souvent de la santé du patient.

2) Le rôle des médecins

Parce qu'elles sont à l'origine de la prescription, les pratiques des médecins, généralistes comme spécialistes, ont un rôle primordial dans la consommation des médicaments psychotropes en France. Ils établissent le diagnostic et prescrivent les traitements. Le choix thérapeutique du prescripteur fait suite à un raisonnement médical influencé par l'état des connaissances de la science, le niveau de preuve thérapeutique, les compétences et croyances du prescripteur, ses facteurs intrinsèques, son environnement et le patient. Ainsi, le prescripteur vise une balance bénéfice risque favorable.

a- Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs

La prescription des médicaments psychotropes se fait à plus de 80% par les médecins généralistes. Ce chiffre prouve l'importance de la participation de la médecine générale à la prise en charge de la morbidité psychiatrique (hors usage spécifique telle que l'utilisation d'antidépresseurs dans certains traitements contre la douleur). (29)

On peut cependant souligner les difficultés, pour les médecins non spécialisés dans ce champ, à diagnostiquer les problèmes de santé mentale, à distinguer les manifestations d'anxiété et de dépression chez leurs patients, difficultés susceptibles de conduire à une surprescription de médicaments psychotropes. Si l'on prend l'exemple de la dépression, le diagnostic de cette pathologie est établi majoritairement pas des médecins généralistes. Cependant, poser un diagnostic de dépression est très difficile et les médecins généralistes n'ont pas forcément une formation suffisante afin d'établir un tel diagnostic, ni le temps pour cela, les consultations s'enchaînant souvent très vite afin d'optimiser la rentabilité économique. C'est ainsi que très souvent des diagnostics de dépression sont posés alors que plusieurs entretiens seraient nécessaires afin de mettre en évidence une telle pathologie, avec toutes les conséquences que cela entraîne en terme de prescriptions médicamenteuses. La difficulté dans l'établissement d'un diagnostic de dépression réside dans la distinction entre les symptômes réels de la pathologie (anhédonie, anesthésie affective, souffrance morale, pessimisme, idées suicidaires, ralentissement psychomoteur, sommeil perturbé, perte de l'appétit) et une déprime ou une tristesse isolée et passagère. (5) En effet dans ce dernier cas, le patient présente un certain mal-être avec un cortège de plaintes – amour déçu, chômage, tristesse, fatigue, coup de blues, problèmes familiaux, deuil – qui, en réalité, n'ont rien à voir avec la dépression mais font néanmoins l'objet de prescriptions massives de la part des médecins généralistes. Les gens souffrent plus souvent de détresse psychologique, plutôt que de dépression. La détresse psychologique nécessite de la part du médecin généraliste une écoute attentive, une thérapie

par la parole, à laquelle les médecins généralistes ne sont pas spécialement formés et qui n'est pas rentable car non payée à leur juste valeur. Ainsi, le médecin généraliste dirigera le patient vers un psychiatre pour un diagnostic et en attendant le rendez-vous, qui peut demander plusieurs mois, il prescrit des psychotropes pour soulager le patient. Le rendez-vous est en effet beaucoup plus facile à obtenir chez un médecin généraliste, que chez un spécialiste, et c'est pourquoi certains patients, pressés peut-être ou par manque de temps, se dirigent plus facilement vers le médecin généraliste. Il en est de même pour les personnes vivant en campagne ou dans de petites villes, dans lesquelles il n'y a pas forcément de psychiatre installé et qui préfèrent aller consulter leur médecin généraliste situé à proximité, plutôt que de parcourir plusieurs kilomètres, à plusieurs reprises, afin de consulter un psychiatre.

Il existe alors un risque d'installation d'un traitement chronique non adapté, faute de pouvoir traiter les causes des troubles. Les médicaments psychotropes n'ont en effet pas de pouvoir curatif spécifique : ils ne font que réduire l'importance des symptômes pendant la durée du traitement, sans action sur l'origine des troubles psychiques. Pour être réellement efficace, la prescription des psychotropes devrait s'accompagner d'un soutien psychologique, voire d'une thérapie à long terme. De plus, le fait de diriger un patient vers une consultation en psychologie ou vers une médecine alternative, autre que la chimie qui n'est pas forcément la solution pour lutter contre l'anxiété, permettrait de diminuer la prescription de médicaments psychotropes. Ces alternatives thérapeutiques peuvent être de différentes sortes, comme par exemple des thérapies cognitives et comportementales, de l'acupuncture ou de la relaxation. Au niveau de certains types de souffrances psychiques, légères et temporaires, l'homéopathie ou la phytothérapie peuvent être suggérés. Les résultats de ces différentes alternatives, seraient supérieurs au long terme par rapport à ceux des psychotropes. L'absence de véritable suivi thérapeutique augmente donc le risque de traitement inadéquat et l'installation d'une dépendance. Or, lorsque le prescripteur ressent une contrainte d'accès à un psychologue (obstacles de temps, contraintes géographiques ou financières) ou à un autre type de consultation, le nombre de prescriptions de psychotropes augmente. La prescription de psychotropes serait donc influencée par le ressenti du prescripteur d'une possibilité plus personnalisée de prise en charge pluridisciplinaire ou au contraire par sa difficulté de mise en place. Lorsque la mise en place d'une consultation de psychologue semble difficile, il pourrait s'agir d'une prescription de psychotropes par défaut. L'amélioration des connaissances des alternatives thérapeutiques possibles permettrait ainsi une diminution du nombre de prescription de psychotropes. Dans de nombreux cas, le suivi psychologique du patient se fait par le médecin lui-même, cependant de nombreuses contraintes aux traitements non pharmacologiques se présentent pour le prescripteur : un manque de compétences personnelles, un manque de temps et de rémunération et leur difficulté d'accès (géographique, attente des rendez-vous...etc.). Une meilleure connaissance sémiologique atténuerait les motivations à avoir recours à un traitement médicamenteux à visée symptomatique d'efficacité souvent transitoire.

De plus, dans la pratique, les médecins généralistes ne respectent pas forcément les indications thérapeutiques présentes dans les AMM ou dans les recommandations professionnelles : les traitements ne correspondent pas aux troubles psychiques constatés et le dépassement des limites de durée de traitement préconisées, par le jeu du renouvellement des prescriptions, est très fréquent. Enfin, la prise d'un médicament dans une situation non adaptée peut entraîner des conséquences graves. Par exemple, la prise de benzodiazépines chez un sujet sain peut entraîner des troubles comportementaux : de par leur effet désinhibiteur, ils peuvent modifier la personnalité du patient. Il existe également des situations où l'escalade médicamenteuse, à l'insu du patient, est à l'origine de la

surconsommation. Face à la persistance des souffrances ou à l'apparition de nouveaux symptômes, le médecin prescrit de nouveaux médicaments et/ou augmente la posologie de ceux initialement prescrits. Ainsi le médecin « fait sa petite cuisine » en fonction des symptômes du patient. Celui-ci peut alors ne pas supporter que le médecin supprime plusieurs médicaments dont il avait l'habitude, et continue de les consommer de façon habituelle, augmentant ainsi considérablement les prises quotidiennes de comprimés ou de gélules. (17) (20) (30) (31)

Les médecins généralistes jouent donc un rôle important dans la prescription massive des médicaments psychotropes et donc dans leur surconsommation. Leur manque de formation, dans ce domaine très spécialisé, et leurs soucis de rentabilité, a participé à la mise en place et à l'entretien d'un usage abusif de ces médicaments.

b- La part de « l'effet prescripteur »

En France, le choix du médecin est libre, et les patients auraient tendance à choisir leur médecin en fonction de la qualité de leur trouble. Ainsi, les patientes préféreraient des femmes médecins pour les consultations ayant trait à des problèmes endocriniens et psychologiques, tandis que les hommes préféreraient rencontrer des praticiens de sexe masculin lorsqu'ils ont affaire à des problèmes cardio-vasculaires ou respiratoires. En effet, les femmes médecins prescriraient plus souvent que leurs confrères masculins des médicaments psychotropes aux femmes. Les patientes seraient aussi plus demandeuses de médicaments psychotropes que les hommes. D'une part car les femmes seraient plus anxieuses que les hommes et cette particularité est mieux appréhendée par les femmes médecins, d'autre part, les généralistes femmes attribuent plus volontiers des causes psychologiques aux symptômes physiques de leurs patientes. De plus, celles-ci évoqueraient plus ouvertement leur détresse devant une femme médecin et ainsi les consultations déboucheraient plus facilement sur une prescription de médicaments psychotropes. Les formes de soins chez les praticiens masculins et patients masculins seraient plus fermées à la communication des problèmes émotionnels, familiaux ou conjugaux. Il y aurait donc une surprescription pour les patientes. Cependant, les différences de la structure par genre des clientèles ne suffisent pas à expliquer la propension des médecins à prescrire. (20)

La position du médecin à l'égard de la médication et de la prescription de médicaments psychotropes est aussi importante. Certains professionnels appuient en particulier la médication psychotrope. Les profils de prescription des médecins varieraient en fonction de l'âge, du sexe, du type de pratique et du lieu de formation des médecins. En effet, la fréquence de la prescription serait d'abord sensible à l'âge du praticien, et connaît un pic chez les médecins de plus de 60 ans. Par ailleurs, le fait d'ordonner des psychotropes est plus développé chez les généralistes que chez les ophtalmologues ou les médecins de laboratoire. Enfin, les praticiens font part d'habitudes de prescription, inégalement ouvertes aux substances, selon l'université qui les a diplômés. Hormis l'effet de l'âge, on observe que le mode d'exercice (médecine ambulatoire, médecine de ville) influence directement la pratique professionnelle, d'une part, et que l'attitude de prescription est elle-même marquée par l'apprentissage des indications, de la panoplie pharmaceutique et des normes de médications, que chaque faculté enseigne et organise, d'autre part. Les cours de pharmacologie enseignés dans chaque université de médecine sont donc très importants et influencent le prescripteur dans le choix des molécules. L'ordonnance de médicaments psychotropes obéit aux cultures de métier du champ médical et à la construction des savoirs thérapeutiques qui en dépendent. Malheureusement, de nombreux médecins dont Bernard Bégaud, professeur de

pharmacologie, directeur de recherche à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) et ancien doyen de la Faculté de Bordeaux déplorent que la France fasse partie de ces pays d'Europe dans lesquels la formation aux médicaments est la plus mauvaise. Le nombre d'heures de pharmacologie durant les études ne sont pas suffisantes et les médecins doivent très souvent se former tout seul par la suite. (17) (20)

Cependant, les attitudes professionnelles ne peuvent être dissociées qu'en partie des caractéristiques de la clientèle. Le rôle du médecin est intimement lié à celui de son patient, la prescription d'un médicament ne se faisant pas sans consultation et accord de ce dernier.

c- L'attitude du médecin à l'égard de la gestion des patients

Une relation pourrait être établie entre l'âge du médecin et la propension à prescrire. L'augmentation significative de la médication chez les praticiens de plus de 60 ans pourrait laisser penser, au-delà de l'âge, à l'influence d'un effet de génération. En effet, la pratique professionnelle des « anciens », sous l'effet d'apprentissages différents, permettrait d'expliquer ce rapport. L'effet de génération, et plus précisément l'incidence de l'ancienneté professionnelle joueraient un rôle dans cette surprescription de médicaments psychotropes. La prescription non appropriée correspondrait à un profil sociodémographique particulier chez les médecins : elle serait plus fréquente chez les médecins plus âgés, qui n'ont pas d'affiliation universitaire ou hospitalière. Ainsi, plus les médecins ont de l'expérience, plus ils prennent de l'assurance et du recul sur les effets des médicaments. Leurs connaissances s'approfondissent au fil du temps. Il faudrait, en moyenne, une dizaine d'années d'exercice pour observer chez un médecin une augmentation des prescriptions pharmaceutiques. Les psychotropes ne sont pas épargnés par cette tendance et sont donc prescrits plus massivement par des médecins ayant acquis de l'expérience.

De plus, la durée d'exercice est elle-même liée à la multiplication des actes et visites. Autrement dit, la prescription croît à mesure que croît la clientèle du médecin. Les médecins les plus enclins à surprescrire seraient ceux ayant un volume de pratique élevé, revoyant leurs patients souvent et ressentant une responsabilité moindre par rapport à eux. Ce phénomène requiert une antériorité professionnelle minimale, le temps que la clientèle se constitue, c'est pourquoi les médecins âgés prescrivent plus souvent des médicaments. Dans la mesure où l'augmentation de la prescription inclut logiquement l'ordonnance des médicaments psychotropes, il devient possible d'établir un lien entre cette médication et l'ancienneté professionnelle. Ainsi, ces ordonnances qualifient moins une particularité d'exercice de certaines fractions du corps médical, qu'elles ne soulignent le mouvement d'accélération de la prescription, consécutif à la croissance de la clientèle. La situation de concurrence dans laquelle se trouvent les prescripteurs participerait également à cette dynamique. En effet, les psychotropes sont souvent prescrits par les omnipraticiens exerçant en cabinet privé. La concurrence qui s'exerce par rapport à cette clientèle mobile joue un rôle important. Les praticiens répondraient d'autant mieux à la demande de psychotropes qu'ils voudraient éviter que leurs patients ne cherchent, chez des collègues plus conciliants, une réponse favorable à leur requête.

Il y aurait aussi un lien chez les grands prescripteurs de benzodiazépines entre cette médication et leur charge de travail. Ces médecins considèrent que ce type de prescriptions leur fait gagner du temps de consultation. Ils estimeraient plus profitable de donner un second rendez-vous, après avoir ordonné un psychotrope, plutôt que de prolonger le premier. Les avantages de ces médicaments seraient donc de deux ordres : l'amélioration de la productivité quantitative de l'exercice et la fidélisation de la clientèle. Ce type d'ordonnance offrirait un

gain de temps dans la mesure où il permettrait au praticien d'afficher une position plutôt objective, ou scientifique, qui le dédouanerait d'avoir à s'ouvrir à la situation vécue par le patient. De plus, le temps que la médication permet de gagner sur l'écoute du praticien, permettrait de fidéliser le patient. L'ordonnance permet de temporiser et de reporter à plus tard l'identification du problème, lors d'une seconde entrevue. De ce point de vue, la prescription de médicaments psychotropes décrit bel et bien une particularité de l'exercice médical : elle n'accompagne pas seulement la croissance de l'activité professionnelle, elle contribue à la produire.

Dans la problématique du mésusage, le manque d'informations et de connaissances concernant les médicaments occupe une place importante, tant par rapport aux pratiques de prescription que de consommation. La consultation s'avère dès lors un moment crucial susceptible d'influencer le comportement futur du patient face à sa médication. Un manque de communication entre le patient et le médecin serait un facteur primordial du mésusage au niveau de la consommation. En effet, la façon de communiquer et de transmettre l'information pour qu'elle soit bien comprise est importante. Entre alors en ligne de compte la notion de distance sociale et professionnelle. Patients et cliniciens n'appartiennent souvent pas au même milieu. Des origines socio-économiques et un capital culturel différents interfèrent dans les échanges. Ainsi, des patients pourront hésiter à s'exprimer, à poser des questions, craignant d'être jugés incompetents, mais alimentant, par cette attitude, l'idée selon laquelle ils auraient des difficultés à comprendre les explications du praticien. Patient et médecin sont des acteurs qui agissent et réagissent au cours de la consultation, en fonction de leurs valeurs, de leurs représentations, d'une culture de la santé et de la maladie qui leur est propre. L'interaction qui prend alors place influence la prescription de médicaments et l'utilisation qui en sera faite par la suite. C'est à ce niveau que le pharmacien joue aussi un rôle important. En instaurant le dialogue avec le patient à l'officine, il peut rapidement constater si celui-ci a bien pris connaissance de son traitement. Lorsque le traitement est nouveau et que le patient semble complètement étranger aux nouvelles molécules, le pharmacien a pour devoir de lui venir en aide en lui expliquant le rôle des médicaments dans sa maladie. Une meilleure connaissance des médicaments permet ainsi une meilleure observance et une meilleure implication du patient. Le pharmacien occupe une place privilégiée qui lui permet de juger rapidement quel usage est fait des médicaments par le patient. Il est là pour compléter les informations que le médecin a données, afin de permettre au patient d'avoir toutes les clefs en main pour réussir sa thérapie.

Il est donc très important pour le médecin d'entretenir un bon rapport avec le patient, l'échange est primordial afin de lui faire accepter le traitement. Le médecin ne décide pas seul, mais avec le patient, de la médication à choisir. Les patients doivent, en retour, être bien informés sur les traitements possibles, connaître leurs droits et participer activement au traitement et aux décisions. La décision de prescrire et les pratiques afférentes s'inscrivent en fait dans un contexte social et engagent un processus relationnel complexe entre patient et médecin. Cependant, il ne faut pas que la communication se transforme en négociation et c'est là que la part de responsabilité du patient dans la surprescription commence. (20) (32)

3) Un patient toujours demandeur

Si la recherche des causes du mésusage des médicaments s'est tournée depuis quelques années vers les pratiques de prescription des médecins, c'est dans la perspective d'explorer toutes les causes possibles du phénomène. Cependant on considérait d'ores et déjà le mésusage comme relevant d'abord de l'inobservance des patients. En effet, le mésusage ce

n'est pas que l'abus d'utilisation d'un médicament mais c'est aussi la non-observance d'un traitement qui peut avoir pour origine, diverses raisons : effets indésirables dérangeants...etc. Il existe toutefois une distinction entre une inobservance volontaire de la part des patients, et une autre forme qui serait involontaire. Dans le premier cas, le patient est considéré comme refusant délibérément de suivre les recommandations médicales. Dans le second cas, il est souvent présenté comme la victime passive d'une situation thérapeutique qui le dépasse, parce qu'elle est complexe, qu'il manque d'information ou de connaissances à son sujet ou encore en raison d'un état de santé (confusion, perte de mémoire...etc.) qui l'empêche de respecter le traitement prescrit. Pourtant, l'expérience du patient face à la maladie et à la consommation de certains médicaments lui confère des connaissances, un savoir profane qui, à son tour, peuvent influencer grandement sa façon d'utiliser les médicaments. Il modulera ou diminuera le dosage de certains d'entre eux pour en atténuer, par exemple, les effets indésirables. Cependant, la modification d'un dosage, de son propre gré, sans en parler à un professionnel de santé comme son médecin ou son pharmacien, est une prise de risques pour le patient et peut avoir des conséquences au long terme, sur l'évolution de la maladie notamment. Il n'est pas recommandé de modifier les posologies et les dosages des psychotropes, qui sont des médicaments non anodins, sans avis médical.

De plus, comme on a pu l'évoquer à de nombreuses reprises, la France est l'un des pays européens les plus consommateurs de psychotropes, mais ceci est aussi vrai pour la consommation de tous les autres médicaments, toute famille confondue. Par conséquent, le nombre de consultations se terminant par une ordonnance, quelque soit le médicament prescrit, est plus élevé en France que dans d'autres pays européens. En effet, d'une part le système de soin en France facilite l'accès au médecin par le remboursement de la consultation par la sécurité sociale, et d'autre part le patient a un rapport particulier avec l'ordonnance et le médicament. Le patient perçoit souvent le fait de prescrire comme un acte gratuit et simple et la prescription est finalement un objet de satisfaction pour lui. On pourrait même parfois comparer la prescription à un rituel, tellement ce document sacré peut être attendu religieusement par certains. La prescription de psychotropes représente aussi pour l'utilisateur une marque de reconnaissance de sa souffrance, vis-à-vis de l'entourage familial ou professionnel, éventuellement dubitatif. Cette gratification que perçoit le patient retombe par effet miroir sur le prescripteur, qui a résolu temporairement du moins, le problème du jour. Mais analyser la demande, considérer et proposer des alternatives possibles à la prise de médicament, relativiser le pouvoir du médicament demandé, en pointer les désavantages et les effets indésirables, voire refuser de prescrire certaines substances prend du temps, de l'énergie et peut exposer à différents mouvements d'incompréhension, de frustration et de colère de la part du patient. Mouvements qui peuvent entraîner le patient à une migration vers d'autres confrères aux prescriptions plus libérales.

Le rôle du patient dans la consommation excessive de psychotropes en France est donc intimement lié à celui des médecins généralistes. Dans notre culture, un patient peut mal percevoir le fait que le médecin ne prescrive rien en fin de consultation et la pression qu'il exerce alors indirectement est difficile à gérer pour le médecin. Il peut imaginer que sa plainte n'a pas été prise en compte et aller consulter un autre médecin afin d'avoir un traitement. On retrouve souvent cette petite phrase significative en fin de consultation, provenant du patient « N'oubliez pas ma petite pilule pour dormir, docteur ! » et le médecin obtempère. De ce fait, certains médecins vont parfois avoir la main lourde sur leurs prescriptions, souvent à la demande du patient qui dicte sa loi, par peur de ne pas le satisfaire et de le perdre au profit de la concurrence. Par exemple, ils peuvent prescrire facilement un hypnotique chez un patient qui se plaint d'insomnies passagères, alors que de simples règles d'hygiène de vie

avec une activité physique adéquate suffiraient à combattre cette plainte. Le patient considère alors que toute plainte peut être soignée par un médicament suivant le schéma présenté précédemment : une maladie = un traitement = une guérison. La complexité de la situation vient du fait que certaines maladies psychiatriques sont difficiles à diagnostiquer, qu'il faut plusieurs entretiens avant de pouvoir poser un diagnostic fiable et que la guérison de celles-ci n'est pas envisageable aussi facilement que celle d'une simple infection par exemple. Le patient ne comprend pas toujours cette situation et devient impatient et très exigeant. Son impatience est souvent la cause de nombreuses prescriptions.

Dans le cas précis de prescription de psychotropes chez les personnes âgées, la pression de la demande exprimée par les patients est particulièrement présente et constituerait un motif majeur de la prescription. En effet, les médicaments psychotropes génèrent une forte demande, notamment de la part de patients qui en utilisent depuis longtemps. Or, il faut voir que certains patients âgés sont des consommateurs de longue date chez qui les risques de dépendance sont déjà manifestes. La présence d'un syndrome de sevrage et les effets de rebond associés à un arrêt brusque recréent, voire amplifient, les symptômes pour lesquels le médicament a été initialement prescrit. De telles manifestations sont susceptibles de décourager les patients lorsqu'ils tentent de cesser la consommation du médicament, d'où une demande potentiellement insistante pour que le médicament leur soit prescrit à nouveau.

Heureusement, tous les patients ne sollicitent pas le médecin de manière aussi insistante et intempestive afin d'obtenir des médicaments psychotropes. Chaque patient est différent, de par notamment son passé et son environnement, son éducation et son caractère, et même si l'on retrouve globalement une forte demande de la part de certains pour ces molécules en particulier, ce n'est pas le cas de tous. De plus, tous les médecins ne cèdent pas si facilement à la prescription d'un psychotrope. Il existe également des solutions pour contourner le problème du patient insatisfait en fin de consultation par l'absence de médicaments prescrits, comme la prescription d'homéopathie ou de phytothérapie. La phytothérapie est très en vogue en ce moment en France comme alternative thérapeutique, mais le patient est alors conscient que les traitements à base de plantes ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale et qu'il devra alors déboursier de sa poche pour obtenir le médicament. Cette solution est envisageable avec un patient compréhensif de la situation. De plus, du fait du tiers payant, aucun patient ne connaît réellement les prix des médicaments et l'accès aux soins est, dans les mentalités de certains, gratuit et illimité. Déboursier un centime pour une boîte de médicaments est, encore une fois pour certains, impensable.

On pourrait aussi penser qu'une bonne connaissance des médicaments par les patients serait en faveur d'une forte demande en psychotropes. Mais les avis sont partagés à ce sujet, car une bonne connaissance de ces médicaments, et notamment de leurs effets indésirables, peut faire peur et au contraire freiner la consommation. De plus, de nombreux patients, notamment chez les plus âgés, ne connaissent pas leur traitement, ni le nom des médicaments qu'ils prennent, ou s'ils connaissent le nom, ils n'ont aucune idée de leurs indications. Mais, on peut repérer aussi une poignée de la population qui s'avère particulièrement cultivée dans ce domaine. Grâce à internet, il est en effet, très facile d'avoir accès aux mécanismes d'actions des molécules, effets indésirables et contre-indications. Il est malheureusement aussi facile de lire des grosses inepties à ce sujet. Cependant, cette connaissance est très rarement liée à un usage, du moins à un usage avoué. Il semblerait donc qu'une connaissance particulièrement développée des médicaments psychotropes joue à la manière d'un effet protecteur, en suscitant une position réfractaire à l'égard des produits. Plus les patients connaissent ces médicaments et leurs effets indésirables, plus l'image qu'ils en ont se dégrade. Prendre des

médicaments psychotropes peut être mal vu dans notre société, c'est pourquoi il n'est pas rare de remarquer que le sujet est tabou pour de nombreux citoyens.

De plus, il existe des situations de surconsommation médicamenteuse volontaire. Elles concernent les opiacés, les barbituriques ou encore les benzodiazépines. La vie de l'usager est alors centrée sur la consommation, avec une alternative entre les moments de consommation contrôlée et les moments de consommation excessive. Les effets recherchés peuvent alors être l'oubli, le sommeil, le soulagement de l'anxiété, mais aussi la recherche de sensations voluptueuses ou le plaisir de fonctionner dans un état « second ». Dans la plupart des pays développés, les pharmaciens déconditionnent les boîtes et délivrent le nombre de comprimés juste nécessaire pour le traitement : si c'est trois comprimés par jour pendant une semaine, ils délivrent 21 comprimés, et pas un de plus. Cette règle est valable pour tous les types de traitements. Il n'y a donc pas de comprimés supplémentaires délivrés, qui permettraient à certains patients d'abuser de leur traitement et, dans le cas des benzodiazépines, de développer une dépendance pour les molécules. En France, on donne deux boîtes de 20 comprimés, laissant ainsi 19 comprimés non utilisés au patient. Les règles de prescription ne sont pas toujours respectées et, pour les benzodiazépines anxiolytiques par exemple, alors que leur prescription est limitée à douze semaines, il n'est pas rare de les voir prescrites au long cours. La dépendance peut s'installer très vite, parfois sans que le patient n'en prenne conscience dans un premier temps. C'est à partir du moment où les médicaments deviennent indispensables, que le patient commence à faire pression sur le médecin pour obtenir l'ordonnance souhaitée. La pression est alors plutôt psychologique, mais le médecin n'est plus vraiment libre de ses prescriptions.

Ainsi, la prescription de médicaments psychotropes dépend autant de la souffrance exprimée par le patient, de ses attentes de médication que de la lecture qu'en fait le praticien. Pour que la consultation connaisse cette issue, encore faut-il que la personne qui vient consulter « s'ouvre » à son médecin et que celui-ci considère qu'un médicament psychotrope est adapté au cas qu'il traite ; autant d'éléments que la répétition des visites ne peut suffire à déterminer. (17) (20)

Que ce soit l'industrie pharmaceutique, les médecins, généralistes ou spécialistes, ou les patients, tous ces acteurs ont contribué à faire augmenter considérablement la consommation des médicaments psychotropes en France au cours de ces dernières années et leur part de responsabilité respective est non négligeable. Les risques liés à un tel usage ne sont que très peu rappelés, que ce soit par l'industrie pharmaceutique ou par les médecins eux-mêmes. C'est à cause de ces pratiques, à visée moins thérapeutiques que commerciales, que le mésusage s'est installé petit-à-petit dans les mentalités de certains français. Ainsi, depuis l'apparition des médicaments psychotropes dans les années 1960, le champ de la santé mentale a donc largement évolué. Les frontières entre les souffrances psychiques et les psychopathologies sont confuses pour nombre de concitoyens et le recours aux médicaments psychotropes s'est banalisé. La propension de la consommation en produits psychotropes à augmenter régulièrement depuis 1990 s'explique donc autant par l'évolution des besoins que par celle de l'offre pharmaceutique. Reste que la problématique majeure, du point de vue médical, est devenue celle de la qualité de la prise en charge de la souffrance psychique des individus, les médicaments psychotropes n'ayant pas d'autre action thérapeutique dans ce domaine que la réduction des manifestations symptomatiques.

Le mésusage ne concerne pas tous les médicaments de cette grande famille de psychotropes. Il serait long et difficile de le détailler pour chacune des molécules pouvant en faire l'objet et

j'ai donc décidé de ne traiter que celui des benzodiazépines et des MSO. La raison du choix des benzodiazépines, dans un premier temps, vient du fait que ce sont les psychotropes les plus consommés par les français. Il ne se passe pas un jour à l'officine, sans qu'on ne délivre une ordonnance comportant au moins une benzodiazépine. Ces médicaments sont devenus indispensables pour un grand nombre de français et les risques liés à un tel usage ne sont pas suffisamment rappelés. La deuxième classe de médicaments abordée concerne les MSO. Bien que moins fréquemment consommés, en raison notamment de la typologie marginale de la population ayant recours à ces médicaments, ils font l'objet d'une autre forme de mésusage, tout aussi alarmante pour les autorités sanitaires.

PARTIE 3 : QUELS SONT LES MESUSAGES RENCONTRES EN FRANCE ?

I. Le mésusage: généralités

Le mésusage peut se définir par un usage non conforme, problématique. Il existe différents types de situations de mésusage des psychotropes. Le mésusage peut se retrouver dans l'absence de traitement en cas de maladies psychiatriques avérées mais aussi dans une consommation inadaptée de médicaments psychotropes prescrits. En effet, dans ce dernier cas on peut avoir un mésusage tant du point de vue des doses absorbées (augmentation des doses), des fréquences d'utilisation (augmentation de la fréquence des prises) et de la durée que des modes d'administration (injection), entraînant ainsi une augmentation des concentrations cérébrales du produit. Le mésusage se retrouve également dans la finalité de l'utilisation. En effet, les motivations et contextes de l'usage et du mésusage sont très variés : visées thérapeutiques, et dans ce cas ce n'est pas un mésusage, récréatives ou toxicomaniaques. Et enfin, le mode d'obtention des médicaments psychotropes s'inscrit dans un certain mésusage. L'approvisionnement en médicaments psychotropes peut provenir de polyprescriptions (nomadisme médical) ou de voies illicites de distribution comme le marché de rue qui représente la voie majoritaire d'acquisition illégale (trafic, don, échange), les vols, les falsifications d'ordonnance ou via internet par les cyberpharmacies. Le trafic contribue malheureusement à détériorer la représentation d'un médicament utile, au profit d'une image de « mauvaise drogue ». Les études réalisées auprès de personnes visitant les centres de soins montrent que la principale source d'approvisionnement en médicaments détournés est le nomadisme médical ou la polyprescription. Ce mode d'approvisionnement permet d'obtenir une quantité importante de médicaments par la multiplication de prescriptions concomitantes sur une période de temps déterminée. La polyprescription concerne aussi bien les sujets désirant de grandes quantités de médicaments pour leur propre consommation, que les sujets dont l'objectif est de les revendre dans un marché parallèle, ou de les échanger contre d'autres substances. Il existe un autre type de détournement de médicament qui est la falsification d'ordonnance. Elle consiste soit à modifier une prescription licite faite par un médecin sur un support adéquat (modification de la posologie et/ou de la durée de la prescription, ou rajout de médicaments non prescrits), soit à présenter une ordonnance volée ou fabriquée. Les falsifications peuvent être difficiles à identifier mais semblent représenter une faible part de l'ensemble des prescriptions médicales. Les MSO, prescrits aux usagers de drogues, font l'objet de mésusage sous forme de non respect des doses et dans leur manière d'administration, sous forme d'injections (principalement le Subutex® haut dosage). Le but pour l'usager est l'augmentation des concentrations sanguines et cérébrales de la molécule. Le détournement de ces médicaments alimente le marché illicite. En dehors de ces traitements, les usages problématiques concernent essentiellement les somnifères et les tranquillisants, soit toute la famille des benzodiazépines d'une manière générale.

Ainsi, les conséquences liées à une utilisation abusive de médicaments psychotropes peuvent être désastreuses, entraînant des complications somatiques aiguës à l'origine de morbidité et de mortalité. Les complications peuvent être soit non spécifiques, communes aux situations de surdosage par ces substances, soit spécifiques, liées à certaines molécules par une toxicité d'organe surajoutée à l'effet psychotrope en surdose. La toxicité peut être aiguë ou cumulative et dans les deux cas des facteurs individuels de variabilité de réponse et de

vulnérabilité, d'origine génétique et environnementale entrent en jeu. Lorsque ces médicaments sont associés à un autre produit psychoactif (licite ou illicite), les effets sont plus prononcés. Outre toutes ces complications somatiques, une autre des conséquences majeures et problématiques d'une consommation chronique et abusive de certains médicaments psychotropes est la pharmacodépendance, en particulier pour les benzodiazépines. La pharmacodépendance se définit, d'après l'*American Psychiatric Association*, par le « syndrome de retrait » : les sujets auxquels on retire le médicament sont, dans une très large proportion, incapables d'y renoncer et réitèrent leur consommation. Cependant elle intervient non seulement dans un contexte d'usages particuliers mais également des facteurs de vulnérabilité individuelle entrent en jeu. Ces facteurs de vulnérabilité individuelle ont en partie une origine génétique et jouent un rôle important sur la transition entre l'usage régulier et le développement d'une addiction. En revanche, les facteurs environnementaux seraient davantage impliqués dans l'initiation de la consommation. Il pourrait également exister des facteurs de risque familiaux : le risque de survenue d'une dépendance serait plus élevé chez les apparentés des sujets présentant une dépendance à une substance psychoactive, cette majoration du risque semble spécifique pour chaque produit. Cependant, tous les psychotropes n'entraînent pas un risque de pharmacodépendance. Les psychostimulants, utilisés pour un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité chez les enfants et les adolescents, ne semblent pas accentuer le risque de dépendance ultérieure aux substances psychoactives lorsque les règles de prescription sont respectées. Les antidépresseurs et les neuroleptiques ne font pas l'objet de ce phénomène de pharmacodépendance mais des cas de consommation massive à visée d'ivresse sont parfois constatés. D'une manière générale, toute exposition antérieure à des drogues licites ou illicites est susceptible de potentialiser le risque de pharmacodépendance à certains médicaments psychotropes. Ainsi, même si les antidépresseurs n'entraînent pas de pharmacodépendance dans la population générale, leur consommation chez des patients dépendants à d'autres produits (opiacés, alcool par exemple) peut néanmoins conduire à un mésusage et à une utilisation abusive. Ceci peut s'expliquer par une exacerbation des effets des antidépresseurs due à une sensibilisation des systèmes noradrénergique et sérotoninergique et/ou à une potentialisation des effets des drogues lors d'une co-consommation. Les mêmes observations peuvent être faites avec certains antihistaminiques, des mésusages peuvent être rapportés chez des personnes ayant des problèmes de dépendance à l'alcool ou à d'autres produits, mais pas en population générale. Enfin, au-delà des conséquences entraînées par une consommation chronique de médicaments psychotropes, le mésusage de ceux-ci multiplie le risque de mort par suicide. Ce risque est encore plus élevé pour ceux qui présentent un trouble lié à l'usage de l'alcool et il est multiplié par 10 pour les sujets qui font également usage de substances illicites. Cette surmortalité est plus prononcée dans les cas de dépendance que d'abus. (23)

L'avancée des connaissances sur les mécanismes neurobiologiques des dépendances aux drogues licites et illicites permet de mieux appréhender les risques de mésusage et de pharmacodépendance des médicaments psychotropes. Toutefois, cette évaluation ne peut être pertinente que si la pharmacologie des médicaments est bien connue. En effet, un certain nombre de circuits neuronaux et de cibles pharmacologiques est maintenant bien identifiée comme jouant un rôle essentiel dans la mise en place des conduites addictives et dans leur maintien. Toutes les molécules pouvant interagir sur ces circuits et/ou avec ces cibles, peuvent donc présenter des risques de mésusage et de pharmacodépendance. La classe de médicaments la plus connue pour entraîner un risque de pharmacodépendance est celle des benzodiazépines. En effet, l'effet indésirable majeur de ces médicaments est le risque de dépendance physique et psychique, d'où les règles de prescription mises en place. Celles-ci

n'ont pas empêché, toutefois le mésusage de certaines de ces molécules en particulier de se développer.

II. Le mésusage des benzodiazépines

Comme on a pu le constater, la France est non seulement l'un des pays d'Europe qui consomme le plus d'anxiolytiques, mais également l'un des plus grands consommateurs d'autres médicaments tels qu'antibiotiques et antalgiques, entraînant ainsi des interactions médicamenteuses dont les coûts humains et financiers sont considérables. Une large part de cette consommation en benzodiazépines est utilisée en dehors de son cadre d'AMM, entraînant de nombreux cas de pharmacodépendance et d'abus. L'utilisation de ces molécules par les toxicomanes à des fins récréatives n'est pas rare et leur implication dans des affaires de soumission chimique pousse les autorités sanitaires à élaborer des mesures afin de réduire leur prescription et leur consommation.

Depuis leur découverte, l'utilisation des benzodiazépines s'est largement répandue. Face à une très forte demande, les médecins ont pris l'habitude de prescrire ces molécules naturellement, sans trop se méfier des conséquences que cela pouvait entraîner. Ainsi, en fin de consultation, il n'est pas rare de découvrir la prescription d'une benzodiazépine sur l'ordonnance, à la suite d'un traitement antihypertenseur par exemple, afin de soulager le « mal-être » du patient. Après de nombreuses années de prospérité, quelques affaires concernant les benzodiazépines ont permis aux autorités sanitaires de prendre conscience du risque encouru par les patients, et de faire évoluer les prescriptions par des règles qui ont été mises en place afin de restreindre leur consommation. L'arrêté Durieux du 7 octobre 1991 fixe la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés anxiolytiques et/ou hypnotiques dont la durée de prescription sera désormais réduite : douze semaines pour les anxiolytiques et quatre semaines pour les hypnotiques. En effet, l'usage de certaines benzodiazépines, à fortes doses, peut amener à des effets paradoxaux comme une exacerbation de l'humeur, une levée des inhibitions, un sentiment de toute puissance, amenant parfois à la réalisation d'actes impulsifs délictueux et de violence.

Dans un premier temps, les risques généraux liés à l'usage prolongé des benzodiazépines seront abordés. Ces risques peuvent apparaître dès une utilisation chronique de ces molécules, sans qu'il y ait forcément un abus d'usage. Ils correspondent en fait aux effets indésirables des benzodiazépines, lorsqu'ils apparaissent de façon plus intense, suite à un usage régulier, chez des patients souvent inconscients du risque qu'ils prennent.

1) Les risques généraux liés à l'usage prolongé des benzodiazépines

L'ensemble des risques généraux liés à une consommation de benzodiazépines est bien connu et figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de chacune d'elle. Ainsi, l'usage des benzodiazépines peut entraîner :

- Une amnésie antérograde (perte de la mémoire des faits récents), qui peut survenir aux doses thérapeutiques. Le risque augmente proportionnellement à la dose.
- Une altération des fonctions psychomotrices pouvant survenir dans les heures suivant la prise.
- Un syndrome associant, à des degrés divers, des troubles du comportement et de la mémoire et une altération de l'état de conscience. On peut alors observer les effets

suivants : aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, amnésie antérograde et suggestibilité. (25)

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour autrui et pour le patient lui-même tel qu'un comportement inhabituel, un comportement violent, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement ou si celui-ci est impossible, une diminution de la posologie. Les pensées agressives et les actes de violence envers autrui sont très fréquents dans nos sociétés, mais rarement perçus et étudiés comme un effet indésirable des médicaments. Des chercheurs américains ont tenté d'en savoir plus sur le sujet. A partir des données fournies par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, *Food and Drug Administration*), ils ont examiné les données concernant 1937 rapports de violence disproportionnée, dont 387 homicides, 404 agressions physiques, 896 idéations meurtrières...etc., entre 2004 et 2009 aux Etats-Unis. Leur analyse révèle la présence de 31 médicaments parmi lesquels le Champix® (en tête de liste, médicament utilisé dans le sevrage tabagique), suivi de 11 antidépresseurs et de 6 anxiolytiques et hypnotiques. Les actes de violence vis-à-vis d'autrui sont de réels effets indésirables qu'il ne faut pas sous-estimer. Peu de médicaments entraînent cet effet indésirable, et il est à surveiller et à prendre en compte chez les patients traités par les benzodiazépines et apparentées. (33)

- Une tolérance caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines. La tolérance peut conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché.
- Une dépendance. Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Plusieurs facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : la durée du traitement, la dose et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcooliques. Cependant, une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et chez des patients sans facteur de risque particulier. Il faut donc rester vigilant, d'autant plus lorsque le médicament est utilisé au-delà de la période prescrite. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

L'arrêt du traitement par une benzodiazépine, même prise à posologie normale, peut entraîner un phénomène de sevrage. Peuvent alors être observés des céphalées, douleurs et faiblesses musculaires, cauchemars, irritabilité, agitation, tremblements, anorexie, nausées, sueurs, diarrhées. Plus sévèrement, on peut remarquer des convulsions, changements d'humeur, dépression, dépersonnalisation, désorientation, hallucinations, psychose paranoïde. Le syndrome de sevrage peut se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. En effet, plus la demi-vie est courte et plus l'effet est intense, le risque d'abus et de dépendance est alors plus élevé. Le syndrome de sevrage est différent du phénomène de rebond, transitoire, caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou apparentée (rebond d'anxiété ou d'insomnie). (25) (34)

De plus l'association d'une benzodiazépine avec d'autres médicaments ou d'autres substances peut être dangereuse. Par exemple, l'alcool majore l'effet sédatif des benzodiazépines et

apparentées. De même, l'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central augmente la dépression centrale et l'altération de la vigilance. L'association avec les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés) majore également le risque de dépression respiratoire, pouvant être mortelle.

Enfin, le lien entre la consommation de benzodiazépines et la survenue d'accidents de la route a été démontré lors de nombreuses études internationales. L'augmentation du risque d'accidents par les benzodiazépines est présente aussi bien chez le sujet âgé que chez des conducteurs plus jeunes. En France, un pictogramme indiquant le niveau de risque (classification en trois niveaux) est apposé sur le conditionnement externe des médicaments susceptibles « d'altérer les capacités à conduire un véhicule ». Tous les médicaments de la famille des benzodiazépines relèvent des niveaux de risque les plus élevés de cette classification mise en œuvre par l'Afssaps (niveaux 2 et 3). Une étude pharmaco-épidémiologique soutenue par l'Afssaps a permis de mettre en évidence le lien entre certains accidents de la route et la consommation de benzodiazépines en France. Un parallèle a été fait entre les données recueillies par les forces de l'ordre sur les accidents de la circulation avec celles de remboursement des médicaments de l'Assurance maladie. Sur un échantillon qui comportait plus de 3000 conducteurs exposés aux benzodiazépines et apparentés, il a été mis en évidence une augmentation hautement significative du risque d'accident. La part de responsabilité attribuée aux benzodiazépines est estimée à 1,03% sur l'ensemble des accidents de la route survenant en France. (25) Il est donc important que le pharmacien rappelle que l'utilisation d'un véhicule est à éviter, voire interdite selon la benzodiazépine délivrée.

Alprazolam	Niveau 2
Bromazépam	Niveau 2
Brotizolam	Niveau 3
Clobazam	Niveau 2
Clonazépam	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales)
Clorzébate	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales et formes orales dosées à 20 mg et plus)
Chlordiazépoxyde	Niveau 2
Clotiazépam	Niveau 2
Diazépam	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales et formes orales dosées à 10 mg)
Estazolam	Niveau 3
Flunitrazépam	Niveau 3
Flurazépam	Niveau 3
Loflazébate	Niveau 2
Loprazolam	Niveau 3
Lorazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 2,5 mg)
Lormétazépam	Niveau 3
Médazépam	Niveau 2
Midazolam	Niveau 3
Nitrazépam	Niveau 3
Nordazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 15 mg)
Oxazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 50 mg)
Prazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 40 mg)
Témazépam	Niveau 3
Tétrazépam	Niveau 2
Tofisopam	Niveau 2
Triazolam	Niveau 3
Zolpidem	Niveau 3
Zopiclone	Niveau 3

Figure 21 : Niveaux de risque pour la conduite automobile attribués aux benzodiazépines. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.



Figure 22 : Pictogrammes associés au niveau de risque pour la conduite automobile. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Site de l'ANSM.

Une utilisation ponctuelle et, à fortiori, une utilisation chronique peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, liés au mécanisme d'action spécifique des benzodiazépines. Ainsi les patients consommant de manière régulière certaines de ces molécules, et ayant développé une dépendance involontaire avec le temps, peuvent être confrontés du jour au lendemain à des comportements étranges et paradoxaux. Malheureusement, de nombreux usagers, pour ne pas dire la grande majorité, n'ont pas conscience de tous ces risques encourus par un usager régulier de benzodiazépines. Les effets indésirables ne sont pas suffisamment rappelés par les professionnels de santé et peuvent rapidement devenir graves, mettant parfois en péril la vie du patient. Quelques molécules, comme l'Halcion®, le Rohypnol® ou le Rivotril®, victimes de leur succès, ont été responsables de nombreux accidents et délits, suite à une consommation abusive.

2) Cas de l'Halcion®, triazolam.

Depuis leur mise sur le marché, les benzodiazépines ont été impliquées dans de nombreuses affaires. Une des premières histoires qui touche les benzodiazépines et qui scandalise le milieu scientifique, se produit dans les années 1980 aux Etats-Unis. Ilo Grunberg, une américaine de 57 ans, tue sa mère de 83 ans sans raison apparente. Elle est examinée par des psychiatres qui reconnaissent que, étant sous Halcion®, une benzodiazépine hypnotique très puissante au moment des faits, elle n'a pas conservé de mémoire de son crime. Après avoir été jetée en prison, Ilo Grunberg n'est pas reconnue comme responsable des faits qui lui sont reprochés. Suite à ce jugement, elle intentera un procès au fabricant d'Halcion® en demandant 21 millions de dommages et intérêts. Un accord à l'amiable tenu secret a alors été trouvé. Quelques temps après, en France, une affaire similaire se produit avec l'Halcion®. Le gendarme Régis Deheurle tue sa femme dans des conditions identiques, sa peine est alors de dix-sept ans de prison, sans circonstance atténuante. L'Halcion® a ainsi été incriminé dans de très nombreuses affaires d'épisodes de violence. C'était, à l'époque, un traitement très prescrit à cause de son action quasi-immédiate : sa demi-vie est courte (environ deux heures) et en l'avalant, on tombait rapidement dans les bras de Morphée. Suite à ces nombreuses affaires, la question du retrait du marché de l'Halcion® se pose. Cependant, si on retire l'Halcion® du marché, pourquoi ne pas retirer toutes les autres benzodiazépines également ? En effet, ces molécules présentant le même mécanisme d'action et donc un profil pharmacologique quasi-similaire, il serait difficile de justifier le retrait d'une molécule et pas des autres. Et pourtant, interdire toutes les benzodiazépines risque de provoquer un véritable séisme du fait de la consommation phénoménale de ces médicaments en France et de la dépendance d'un grand nombre de ses usagers. C'est pourquoi le ministère prend la décision que toutes les benzodiazépines resteront sur le marché mais des modifications de leur AMM seront effectuées et ces molécules feront preuves plus particulièrement d'une surveillance intensive par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). De plus, l'Halcion® et le Rohypnol®, les deux somnifères les plus souvent mis en cause, subiront une diminution de leur dosage. Ainsi, en 1987, l'Halcion® 0,5mg est retiré du marché, suivi par l'Halcion® 0,25mg en 1991. En 2005, l'Halcion® 0,125mg est lui aussi, définitivement retiré du marché. (17) (35)

3) Cas du Rohypnol®, flunitrazépan.

Le Rohypnol®, flunitrazépan, a été depuis sa commercialisation en France le 19 janvier 1985 et jusqu'à la fin des années 1990, l'un des médicaments psychotropes les plus consommés par les usagers de drogues français. De nombreux cas d'usage criminel ont pu être répertoriés, les quantités consommées et les niveaux de dépendance ont également atteint des records. La

molécule est une benzodiazépine d'action prolongée à effet hypnotique indiquée dans les insomnies sévères. C'est une benzodiazépine très recherchée par les toxicomanes, qui l'utilisent souvent associé à de l'alcool ou à d'autres produits de substitution de manière compulsive à très forte dose pour obtenir un état euphorique avec levée des inhibitions et amnésie antérograde pouvant entraîner des comportements délictueux. Le Rohypnol® peut également entraîner une dépendance lourde avec des conséquences graves, notamment des crises d'épilepsies lors de sevrage brusque. En raison du risque d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes et de son implication dans des situations de soumission chimique, des mesures ont alors été prises pour freiner la prescription et la consommation abusive de Rohypnol®. Ainsi, depuis juin 1998, une nouvelle forme galénique permet de libérer une coloration bleue lors d'un mélange à un liquide, modifiant la couleur de ce liquide (par exemple le jus d'orange se colore en vert). Cette mesure permet à la victime d'identifier rapidement la coloration de son verre en soirée par exemple, et de ne pas se laisser abuser lorsqu'un inconnu lui offre une boisson. Cependant, des boissons foncées comme le café ou certains sodas peuvent dissimuler cette nouvelle couleur et rendre l'utilisation du Rohypnol® à des fins criminelles plus facile. Il en est de même pour certaines discothèques qui proposent des couvercles à placer sur le verre du consommateur, qui peuvent favoriser ce genre de comportement criminel en masquant la boisson. De plus, les conditions de prescription et de délivrance du Rohypnol® ont été modifiées afin de limiter l'accès à ce médicament. Les conditions de prescription sont alors celles des stupéfiants : sa prescription est faite sur une ordonnance sécurisée, en toutes lettres, elle est limitée à deux semaines avec délivrance fractionnée pour sept jours. Le Rohypnol® 2mg, jugé trop dangereux du fait de son dosage élevé, est retiré du marché en 1996 et l'indication du Rohypnol® 1mg est restreinte à l'insomnie sévère. En février 1999, une nouvelle mesure concernant ce médicament est mise en place : réduction de la taille du conditionnement (suppression des boîtes de vingt comprimés remplacées par des boîtes de quatorze et sept comprimés). (36) (37) L'ensemble de ces mesures ont fortement restreints les abus et détournements du Rohypnol®. Les ventes ont également diminué de 94% entre 2000 et 2009. Puis, le 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier, et le 30 septembre 2013 pour le modèle ville, le Laboratoire Roche a décidé d'arrêter la commercialisation du Rohypnol® 1 mg. (6)

L'ensemble des mesures prises pour limiter le mésusage du Rohypnol® a permis de diminuer les consommations abusives de ce médicament et son usage à des fins criminelles mais, et à fortiori depuis l'arrêt de sa commercialisation, a également poussé les toxicomanes à trouver d'autres produits, « de substitution », afin de continuer leurs activités. Ainsi, l'usage du Rivotril®, clonazépan s'est largement répandu et banalisé, détrônant le Rohypnol®, qui maintenant est retiré du marché.

4) Cas du Rivotril®, clonazépan

Cette benzodiazépine est indiquée comme antiépileptique ou anticonvulsivant dans les épilepsies sous toutes ses formes, y compris les absences. Elle se présente sous forme de comprimés, de solutions buvable (gouttes) ou d'ampoules injectables. Ses effets indésirables sont les mêmes que pour les autres anxiolytiques de la même famille comme les troubles de la mémoire et de la concentration ou une tendance à « anesthésier » les émotions impliquant une baisse de la capacité à ressentir le plaisir. Le Rivotril® permet d'éviter les crises de manque et d'épilepsie lors du sevrage au Rohypnol®, notamment chez les gros consommateurs. Cependant, le Rohypnol® étant devenu très difficile à se procurer et de plus en plus cher sur le marché noir, le Rivotril® est devenu en l'espace de quelques années, la benzodiazépine la plus largement prescrite et consommée par les usagers de drogues, remplaçant le Rohypnol®.

Même si ces deux molécules appartiennent à la même famille, les effets ressentis par les toxicomanes sont différents : le Rohypnol® entraîne des effets « francs », qui « montent » en quelques minutes et qui semblent plus forts, alors que les effets du Rivotril® sont plus diffus et progressifs. Les consommateurs de Rivotril® ont ainsi l'impression de « ne rien sentir » et augmentent soit leurs doses soit la fréquence de la consommation en la potentialisant avec de l'alcool. Il faut savoir que le Rivotril® sous forme de solutions buvables est beaucoup plus difficile à obtenir sur le marché noir que les comprimés. La consommation de Rivotril® s'est ainsi extrêmement banalisée, et est souvent perçue par les usagers comme anodine et sans conséquences graves, même à fortes doses, au contraire du Rohypnol®. (36) (38)

D'après une enquête de l'Afssaps datant de 2008, le clonazépam est la substance la plus utilisée pour la soumission chimique. Un pharmacien inspecteur de santé publique de l'Agence Régionale de Santé (ARS) Midi-Pyrénées a lui-même mené une enquête sur son secteur. Il a demandé aux cinq grossistes répartiteurs de Midi-Pyrénées le nombre de ventes de Rivotril® sur les dix premiers mois de l'année 2010 : gros vendeurs et ventes importantes ponctuelles ont été répertoriés. Il est allé inspecter les officines, considérées comme des acheteuses de grosses quantités mensuelles et acheteuses occasionnelles de quantité importante. Il a vérifié la concordance des achats, ventes et inscriptions à l'ordonnancier ainsi que la régularité des mentions portées sur ce registre. D'après les résultats des ventes mensuelles de Rivotril® en Hautes Pyrénées sur l'ensemble des officines, il constate un pic de ventes de Rivotril® en mars 2010 avec 868 boîtes vendues pour ce mois, alors que la moyenne des autres mois se trouve autour des 550 boîtes. Or, la pathologie indiquée pour le Rivotril® n'explique pas ce pic : un épileptique reste sous traitement toute sa vie durant et il n'y a pas de raison d'avoir un pic si élevé de ventes en un mois.

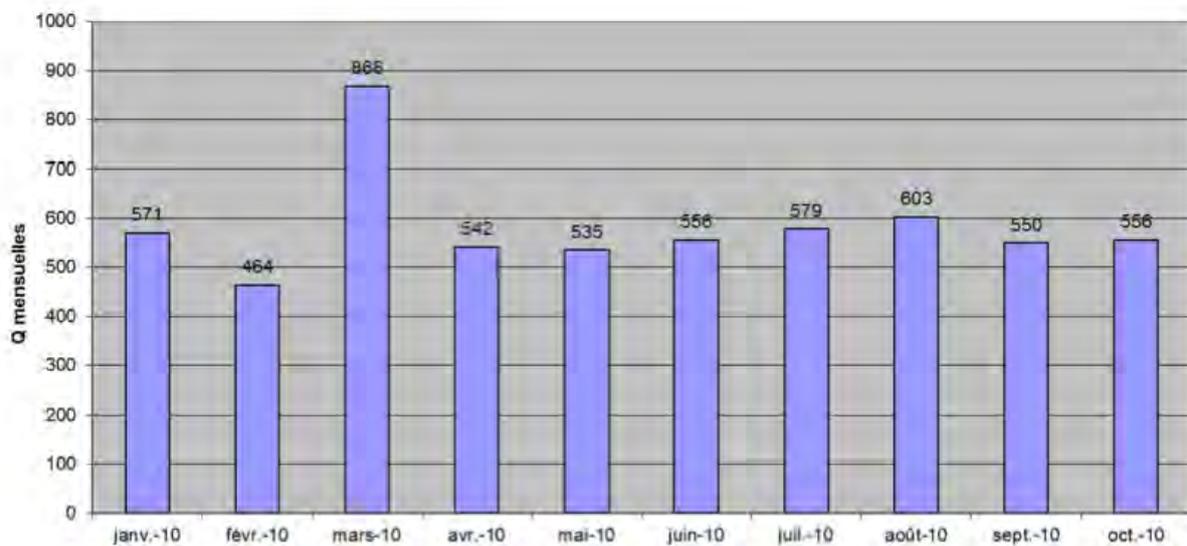


Figure 23 : Les ventes mensuelles de Rivotril® en Haute-Pyrénées en 2010.
Intervention d'un pharmacien inspecteur de santé publique à l'Agence Régionale de Santé Midi-Pyrénées en cours de 6^{ème} année de pharmacie à la faculté de pharmacie de Toulouse.

Il a de cette manière mis en évidence un trafic de Rivotril® à Tarbes. Sur l'agglomération tarbaise, un seul et même individu s'est fait remettre par 8 pharmacies différentes, en vingt mois, 231 boîtes de Rivotril® et 144 boîtes de Valium® en 24 délivrances. L'archivage des prescriptions n'étant pas obligatoire, il n'a pas pu être mis en évidence la provenance des prescriptions (huit émanent d'un médecin exerçant hors de France). Il convient de noter que par rapport à d'autres affaires, les trafiquants se font remettre un maximum de 10 à 18 boîtes

de Rivotril® afin de ne pas attirer l'attention sur des quantités énormes (entre 150 et 300 boîtes remises en une seule fois dans certaines affaires). Cet inspecteur a également remarqué que sur 33 officines, 3 n'inscrivaient pas le Rivotril® sur l'ordonnancier. Cette enquête réalisée à petite échelle, est un reflet du trafic présent sur tout le territoire français. Ce problème concernant le Rivotril® est devenu un véritable problème de santé publique qui dépasse les frontières françaises. On parle même de problème « méditerranéen ». Au Maghreb, notamment au Maroc et en Algérie, une partie de la jeunesse désœuvrée marque un engouement prononcé pour les benzodiazépines et notamment pour le clonazépam. Le nombre de saisies ne cesse d'augmenter par centaines de milliers de comprimés et le nombre de consommateurs et de trafics grimpe sensiblement. La presse algérienne contribue à faire de la publicité au Rivotril® en mentionnant en gros titres sur les journaux tous les accidents, viols, trafics, affaires de soumission chimique en rapport avec la molécule. Celle-ci est d'ailleurs qualifiée de « drogue » au même titre que le cannabis, lui conférant ainsi un attrait supplémentaire. (39)

En France, des mesures ont été prises pour réduire le mésusage du Rivotril®. En juin 2008, le conditionnement de la boîte de Rivotril® est réduit : passage de 40 comprimés à 28 comprimés. Son indication est limitée à l'épilepsie. En octobre 2010, l'Afssaps limite la prescription à douze semaines de traitement. En mars 2012, le Rivotril® est soumis à certaines contraintes de prescription des stupéfiants. Cependant, de la même manière que les toxicomanes se sont reportés sur le Rivotril® après les mesures de restriction prises sur le Rohypnol®, si l'on tentait de restreindre de manière trop importante l'accès au Rivotril® pour diminuer son mésusage, il se produirait le même problème du report vers une autre molécule voire vers d'autres pratiques plus dangereuses. En effet, le produit deviendrait rare, et certains seraient tentés de se l'injecter pour en favoriser les effets, et il faut noter que les benzodiazépines ne sont que très rarement injectées par les usagers en France. Et, non seulement les effets indésirables seraient potentialisés, mais en plus les usagers courraient un risque de transmission du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou du Virus de l'Hépatite C (VHC). Il faut rappeler toutefois que les benzodiazépines ne sont que très rarement injectées par les usagers en France, à l'exception du Valium® injectable dont la pratique est tout de même limitée. Le Tranxène®, clorazépate dipotassique, est également une benzodiazépine très fréquemment détournée de son usage par les toxicomanes, de la même manière que le Rivotril® et le Rohypnol®. Pour ces trois molécules, la prescription sur ordonnance sécurisée a été rendue obligatoire afin de limiter leur mésusage. Une autre benzodiazépine a fait l'objet d'une mesure en 1998 : le Lysanxia® 40mg qui a été déremboursé. (38) (40)

Au-delà des mesures concernant la sécurisation de la prescription et de la délivrance ou la prévention du risque de soumission chimique et d'abus, la surveillance sanitaire est renforcée : les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'agence redoublent de vigilance. Un plan de gestion des risques est également mis en place pour le Rivotril®. L'ANSM a aussi mis en place des actions afin d'améliorer l'information des professionnels de santé et des patients : diffusion de lettres d'information aux professionnels de santé mais aussi des communiqués ou points d'informations sont mis en ligne sur le site de l'Agence. La dangerosité potentielle de ces molécules est rappelée aux utilisateurs depuis 2005 par l'apposition de pictogrammes sur les conditionnements externes des médicaments : les benzodiazépines relèvent des niveaux de risque les plus élevés. En 2012, l'ANSM a mis en place un plan d'actions visant à renforcer la surveillance et la lutte contre le mésusage des médicaments de la classe des benzodiazépines, à favoriser leur bon usage et à limiter leur surconsommation et les risques qui lui sont liés. Ce plan comprend aussi bien l'analyse de

données scientifiques que des mesures d'ordre réglementaire, avec des pistes d'action comme l'extension de la sécurisation de la prescription à l'ensemble des benzodiazépines ou la réduction de la taille des conditionnements de certaines benzodiazépines, et des actions d'information et de communication renforcées auprès des professionnels de santé.

5) Les benzodiazépines et le sujet âgé

Outre ces cas où la finalité de l'usage des benzodiazépines est soit récréative soit toxicomaniacale, le mésusage peut se trouver à d'autres niveaux. En effet, une prescription des benzodiazépines non optimale est fréquemment rencontrée en France et fait également l'objet d'un certain mésusage. Une prescription médicamenteuse non optimale se traduit par l'inadéquation entre le médicament prescrit et la situation médicale, au niveau de l'indication, de la posologie, de la durée d'utilisation, des contre-indications et du coût financier. Parmi toutes les prescriptions de psychotropes, les benzodiazépines représentent la moitié des prescriptions, suivies par les antidépresseurs puis par les anxiolytiques non benzodiazépines.

En France, le temps moyen de traitement par une benzodiazépine anxiolytique et hypnotique ou apparentée est de 7 mois. De plus, la moitié des consommateurs de benzodiazépines sont traités par ces molécules pendant plus de deux ans (avec ou sans interruption de traitement) alors que la durée de traitement recommandée par les autorités sanitaires est de douze semaines. Les personnes âgées sont les plus exposées à une prescription non optimale des benzodiazépines et donc à un mésusage. Pour ce type de population, il est recommandé de choisir des molécules de demi-vie la plus courte possible, aux métabolites non actifs et à posologie réduite de moitié car à partir d'un certain âge, la métabolisation se fait beaucoup plus lentement. Or, il faut noter que les benzodiazépines les plus prescrites (alprazolam, bromazépam, lorazépam) ne répondent pas à ces critères. Des posologies supérieures à celles recommandées ont été observées dans de nombreuses prescriptions, ne tenant ainsi pas compte de la nécessité d'adaptation des doses chez les personnes âgées. On peut donc parler de surconsommation et de surprescription des benzodiazépines anxiolytiques chez les personnes âgées et donc de mésusage. (41)

Il existe plusieurs raisons à cette surprescription chez les personnes âgées. La principale raison est le changement du rythme de sommeil. A partir de 65 ans, le sommeil évolue, les cycles changent et on dort moins longtemps. Les nuits sont plus courtes, les réveils sont plus fréquents et le sommeil se répartit différemment sur l'ensemble de la journée, d'où la nécessité de faire des siestes après le repas de midi et parfois plusieurs fois dans la journée. Ces modifications du rythme du sommeil sont physiologiques, cependant les personnes âgées peuvent mal le supporter, et considérer qu'elles sont victimes d'insomnies. Elles ont le sentiment de « mal dormir ». Les plaintes du sommeil sont alors fréquentes à partir d'un certain âge, débouchant très souvent, lors d'une consultation, sur la prescription d'hypnotiques. Outre le changement physiologique du sommeil, d'autres causes peuvent être à l'origine de troubles du sommeil chez la personne âgée. Elles doivent être recherchées par le médecin afin de diriger éventuellement le patient vers un spécialiste pour traiter l'étiologie de l'insomnie. Il doit donc examiner des symptômes tels que douleurs, anxiété, dépression, problèmes urinaires, apnée du sommeil ou tout autre signe pouvant expliquer le sommeil de mauvaise qualité. A partir d'un certain âge, l'accumulation de pathologies chroniques et d'autres problèmes de santé peuvent faire souffrir le patient et être à l'origine d'un manque de sommeil. Il faut donc essayer de traiter la cause de la douleur avant de prescrire un hypnotique.

Près d'un tiers des personnes de plus de 65 ans consomment de manière chronique des hypnotiques. Seules 10 à 20% des plaintes du sommeil seraient de véritables insomnies et pourraient alors relever d'un traitement par somnifères, de courte durée, en prévoyant l'arrêt dès la prescription. Les hypnotiques ne sont indiqués que pour de courtes périodes, et dans un délai allant de quelques jours à 4 semaines maximum. Ils ne doivent pas être prescrits sur une longue durée et leur renouvellement est interdit. Une prescription au long terme d'hypnotique chez une personne âgée n'est pas sans risques. En effet, les personnes âgées sont plus exposées aux effets indésirables que des personnes plus jeunes car d'une part, elles ont une résistance physique moindre, et d'autre part elles métabolisent plus lentement les médicaments, qui sont donc éliminés plus difficilement. En restant plus longtemps dans l'organisme, les molécules vont augmenter le risque d'effets indésirables. Il faut savoir que les effets indésirables des hypnotiques sont sensiblement les mêmes que ceux des benzodiazépines anxiolytiques. Les risques liés à la dépendance sont donc augmentés et sont à l'origine des prescriptions massives. De plus, les personnes âgées prennent plus de médicaments car sont sujettes à des pathologies liées à l'âge, et donc le risque d'interaction avec d'autres traitements est aussi augmenté. Avec le temps, l'efficacité des benzodiazépines, hypnotiques comme anxiolytiques, diminue et ils sont responsables, à plus ou moins long terme, de conséquences graves. Ils peuvent induire des chutes, des risques d'accidents de la conduite, des troubles de la mémoire ou de l'attention et une dépendance. De nombreuses études ont démontré qu'à partir de 65 ans, la consommation de psychotropes multiplie par deux à quatre le risque de chutes : chutes dans la rue, glissade dans la salle de bains, marche ratée, dégringolade dans l'escalier, pieds dans le tapis...etc. Un nombre considérable de personnes âgées tombent une ou plusieurs fois chaque année en France, entraînant quelque fois des décès suite aux blessures. Pour d'autres, de nombreuses conséquences sont liées à ces chutes : fractures (col du fémur, poignet), tassements des vertèbres, handicap définitif. La prescription d'antalgiques va alors venir grossir des ordonnances, déjà chargées, et les risques d'interactions et d'effets indésirables, comme altération de la vigilance pour les antalgiques de pallier II, sont aussi augmentés. Et pourtant, des enquêtes menées par la Haute autorité de santé révèlent que plus des deux tiers des résidents de maisons de retraite consomment régulièrement des médicaments psychotropes. On peut donc parler de surconsommation et de surprescription massive de psychotropes chez les personnes âgées en France, et notamment des benzodiazépines. (17) (42)

De même, une surprescription et une consommation prolongée d'anxiolytiques sont constatées chez les personnes âgées, alors même que leur durée de prescription ne doit pas dépasser douze semaines. En effet, au-delà de cette période, elles n'auraient plus de réelle efficacité et leurs risques seraient supérieurs aux bénéfices. Cependant, les règles de prescription des hypnotiques et anxiolytiques ne sont pas respectées par les médecins et les durées de consommation s'étalent sur plusieurs années. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène de surprescription d'anxiolytiques : les patients âgés ont une anxiété liée à la mort plus importante que des patients plus jeunes, ils ont des angoisses plus prononcées face à la vieillesse, au déclin des facultés et de l'autonomie. Le seul moyen pour les médecins d'agir sur ces angoisses est la prescription d'anxiolytiques, minimisant ainsi leur toxicité et les dangers. L'objectif thérapeutique des prescripteurs, semble donc être celui d'atténuer une gêne voire même de réduire les conséquences (sociales, familiales) d'une souffrance, même temporaire, au détriment des risques encourus par la prise de tels médicaments. De plus, le travail en psychologie étant souvent long avant de ressentir un soulagement, il est nécessaire pour les prescripteurs d'établir une prise en charge rapide d'un symptôme gênant.

Au-delà des nombreux effets indésirables que peuvent entraîner les benzodiazépines, il semblerait que ces molécules soient à l'origine d'autres conséquences. En effet, même si de nombreuses études aboutissent à des résultats contradictoires, certaines d'entre elles ont établi un lien éventuel entre un traitement au long cours par les benzodiazépines et une augmentation du risque de démence. Rappelons le mécanisme d'action des benzodiazépines : ils entraînent une augmentation de la transmission GABAergique et ainsi ils inhibent les neurones. Ce qui se traduit par une action sédatrice sur le système nerveux central. Cependant, après une utilisation au long cours, ces molécules altèreraient l'activité cérébrale. La pensée se ralentit alors, la vigilance diminue entraînant une baisse de l'attention, de la concentration et des troubles de la mémoire. La mémoire touchée serait celle des faits récents. Les conséquences peuvent aller du simple oubli bénin au trou noir pendant lequel certains peuvent commettre des crimes dont ils oublient l'existence après. La mémoire concernant la mémorisation des mots ou les souvenirs lointains ne semblent pas affectée, mais celle des souvenirs d'événements récents et les circonstances dans lesquelles ils sont survenus, serait touchée. De plus, les benzodiazépines peuvent provoquer des arrêts respiratoires pendant le sommeil et le syndrome d'apnée du sommeil, en entraînant des asphyxies qui pourraient être à l'origine d'un manque d'oxygénation du cerveau et de démence. Les benzodiazépines utilisées de manière chronique pourraient donc entraîner chez certaines personnes un déclin cognitif. La maladie d'Alzheimer est elle aussi caractérisée par une perte de mémoire, s'aggravant au fil des années, jusqu'à un engouffrement complet des souvenirs. L'activité intellectuelle constitue un frein à l'apparition ou au développement de cette maladie, d'où les recommandations d'entretenir son cerveau par la lecture ou les mots croisés. Or, les benzodiazépines, au contraire, diminuent l'activité intellectuelle ainsi que tous les processus cognitifs, et ralentissent la pensée. Ces molécules ouvriraient donc la voie à l'apparition de la maladie. Un constat a été fait : depuis plusieurs années le nombre de gens atteints de la maladie d'Alzheimer ne cesse de croître en parallèle à l'augmentation du nombre de personnes exposées aux benzodiazépines. Ces molécules étant sur le marché depuis plus de quarante ans, l'étendue des dégâts peut s'évaluer de nos jours. Une autre hypothèse a également été formulé : avant d'être atteints de la maladie d'Alzheimer, les patients souffrent souvent de symptômes de type anxiété, troubles du sommeil ou dépression, que l'on peut interpréter comme les prémices de la dégradation du cerveau. L'anxiété ou l'insomnie pourraient donc être les facteurs déclenchant de cette maladie et non les benzodiazépines et ainsi les benzodiazépines pourraient protéger de l'apparition de cette pathologie. Cependant, une étude en 2010 établie par Bernard Bégaud a permis d'éradiquer cette hypothèse. En effet, depuis 1989, 3777 sujets de 65 ans et plus vivant en Dordogne ou en Gironde, sont suivis par son laboratoire, à vie, en acceptant de se prêter à de multiples tests et examens médicaux. Les données concernant ces personnes offrent plus de vingt ans de recul. Il a alors sélectionné les personnes qui ont entamé un traitement par benzodiazépines à un moment précis de leur vie et pour la première fois, sans être atteints de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, on écartait la possibilité que le traitement ait été mis en place à cause des premiers symptômes de la démence. La durée de prise des benzodiazépines oscillait entre deux ans et dix ans. D'après les résultats, un lien a été établi entre la prise de benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer : le risque d'apparition de la démence est augmenté de 50% chez les consommateurs d'anxiolytiques. De plus, il semblerait que chez ces consommateurs, les signes de la détérioration cérébrale ne soient pas perceptibles les premières années. (17) (25)

La surprescription et la surconsommation de benzodiazépines chez les personnes âgées fait l'objet d'un réel problème de société et de santé. Il n'est pas rare de trouver deux, voire trois benzodiazépines sur une même ordonnance. Des inquiétudes liées à cette surconsommation ont parfois été relevées par certains auteurs de publications. Cependant aucune réelle mesure

efficace n'a été prise, à ce jour, par les autorités sanitaires. Les benzodiazépines seraient-elles des molécules intouchables en raison de la dépendance qu'elles ont entraînée et entraînent toujours ? Malgré les nombreux cas d'abus, de toxicomanie, de violence, d'accidents, liés à ces molécules, bien connus des autorités sanitaires, il semblerait que les mesures prises afin de limiter ces mésusages ne soient pas suffisantes. Si l'on restreignait de façon radicale, voire définitive, l'accès à certaines molécules « phares » des benzodiazépines, d'un côté les toxicomanes trouveraient d'autres moyens plus dangereux encore pour arriver à leurs fins, et d'un autre côté, les millions de personnes dépendantes de ces molécules, ne pourraient tout simplement plus vivre et le taux de suicides augmenterait, sans compter les conséquences sociales et économiques que cela engendrerait. Avec la découverte des benzodiazépines, on est donc entré sans le vouloir, dans un cercle vicieux qui ne pourra prendre fin que lorsqu'il n'y aura plus de mésusage.

III. Le mésusage des MSO.

1) Quel est l'usage de ces médicaments ?

Pendant longtemps, la seule solution trouvée pour lutter contre la dépendance aux opiacés chez les sujets consommant des drogues illicites a été le sevrage. L'utilisation de traitements de substitution vient des Etats-Unis, où en 1964 les Dr. Nyswander et Dole ont expérimenté la méthadone et ont ouvert un centre de soins. En France, ce n'est qu'à partir de 1973 que la Direction générale de la Santé autorise à la fois la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris à produire des sirops de chlorhydrate de morphine et l'ouverture des deux centres de soins. En parallèle, les médecins généralistes de ville utilisent les sulfates de morphine (Skénan®) ou la codéine (Néocodion®) clandestinement pour essayer de soulager leurs patients. Puis, dans les années 1990, malgré une mise en place très polémique, grâce à la collaboration entre professionnels engagés, les « choses » ont évolué et la mise en place de médicaments de substitution aux opiacés a considérablement changé la prise en charge du sujet dépendant aux opiacés. Ces médicaments se sont développés en parallèle avec une politique de réduction des risques, du fait de la nécessité de faire face à l'épidémie de contamination par voie injectable par le VIH chez les usagers de drogues. Le traitement de substitution est une prise en charge thérapeutique proposée aux personnes dépendantes aux opiacés basée sur l'administration d'une substance ayant une activité pharmacologique similaire à celle du psychotrope addictif. Les deux médicaments de substitution aux opiacés sont la méthadone, mise sur le marché en 1995, et la buprénorphine haut dosage mise sur le marché en 1996 sous le nom de Subutex® et pour laquelle les formes génériques existent depuis 2006. Ce sont les deux seules molécules à posséder une AMM en France. Il faut savoir que la buprénorphine à faible dosage est disponible en France depuis beaucoup plus longtemps : elle a été mise sur le marché en 1984 sous le nom de Temgésic® et est toujours utilisée comme antalgique. (43)

La méthadone est un agoniste plein des récepteurs opiacés. C'est un stupéfiant et sa délivrance répond aux règles des stupéfiants (prescription limitée à 14 jours et délivrance fractionnée pour une durée de 7 jours sauf mention contraire, ...etc.). Sa prescription est très encadrée : l'instauration de ce traitement ne peut avoir lieu qu'en centres de soins spécialisés (CSAPA) ou en établissement de santé. Les prescriptions sont alors souvent quotidiennes en début de traitement, ainsi que les délivrances, afin d'adapter la posologie au patient chaque jour. Des contrôles urinaires sont souvent demandés pour vérifier la prise du traitement et pour s'assurer de l'absence de consommation récente d'opiacés. Une fois le patient stabilisé, avec une posologie adaptée en méthadone, et une fois qu'on s'est assuré que les dosages urinaires aux opiacés sont négatifs, le médecin de ville peut alors prendre le relais de la

prescription. La buprénorphine, quant à elle, est un agoniste partiel des récepteurs opiacés. On la retrouve à faible dosage dans le Temgésic® pour traiter la douleur et à haut dosage dans le Subutex® en tant que traitement de substitution aux opiacés. C'est ce dernier médicament qui nous intéresse dans le cadre de cette thèse. Contrairement à la méthadone, sa prescription est beaucoup moins restrictive : le Subutex® peut être prescrit par tout médecin. C'est un médicament assimilé stupéfiant c'est-à-dire qu'il répond en partie aux règles de prescription et de délivrance des stupéfiants (ordonnance sécurisée, fractionnement de la délivrance à 7 jours...etc.) mais il ne fait pas partie de la liste des stupéfiants, qui sont conservés dans un coffre en officine. Les pouvoirs publics ont fait le choix, en 1996 lors de sa mise sur le marché, de privilégier un accès large au Subutex®. Ce choix a permis de diminuer de façon notable le nombre de décès par overdose, le nombre de contaminations par le VIH, de réduire la consommation de drogues et d'améliorer l'insertion professionnelle, les conditions de vie et l'accès aux soins des toxicomanes. (23) (44)

Les intérêts des traitements de substitution sont multiples et ne se limitent pas au sevrage physique de l'héroïne. Ils doivent permettre au patient toxicomane de retrouver une stabilité et un confort de vie minimal, avec accès aux soins, réinsertion sociale et familiale. A court terme, le traitement de substitution permet au toxicomane d'arrêter rapidement sa consommation d'héroïne. Sous ce traitement, la dépendance est, en effet, contrôlée pharmacologiquement et l'usager est maintenu dans un état « normal », sans ivresse, sans les effets physiques et psychiques du manque. Lorsque le toxicomane réussit à maîtriser sa consommation de produits, il peut enfin retrouver une maîtrise de son existence. Ainsi le toxicomane voit son humeur s'améliorer, tout comme son comportement social et son état de santé. Il est enfin libéré de la recherche incessante de produit et ce temps peut être occupé à la recherche d'un emploi, l'éducation d'un enfant...etc. Le respect des rendez-vous, fixés par le médecin et/ou le pharmacien, et la prise unique quotidienne du traitement, permettent au toxicomane de retrouver des repères temporels, stables. A long terme, le patient obtient un état d'indépendance totale à toute substance, y compris au médicament de substitution. Pour cela, le traitement doit être suffisamment long, afin de permettre au toxicomane de se reconstruire sur le plan personnel et social. L'arrêt du traitement ne doit être envisagé que lorsque le patient est parfaitement stable, bien dans sa peau, et que sa qualité de vie, son état de santé physique et psychique le permettent, ceci afin de minimiser le risque de rechute à l'arrêt du traitement. Plus le traitement est court et plus le risque de rechute est important. Le patient doit donc se détacher du monde de la drogue et rompre ses relations avec le milieu toxicomane pour éviter la tentation d'en reprendre.

Sur le plan sanitaire et social, les MSO ont eu également de nombreux avantages depuis leur diffusion en France. L'impact le plus marquant est la diminution du nombre de décès par surdosage depuis les années 1990. Entre 1994 et 2002, le nombre de décès par surdosage a été divisé par cinq d'après les données de l'Inserm et de l'Ocrtis (Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants). Cependant, une reprise semble se dessiner depuis 2003, notamment d'après les données de l'enquête Drame (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances). Parmi les autres avantages rencontrés, on note une diminution des conduites à risques avec un moindre recours à l'injection et au partage des seringues et une plus faible consommation de substances illicites. La mise en place de ces traitements a donc permis de réduire les maladies dont la transmission est facilitée par l'échange de seringues entre toxicomanes, telles que le SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) et les hépatites. En parallèle, un meilleur accès aux soins permet aux usagers de se prendre en charge plus rapidement, notamment grâce aux traitements antiviraux. De plus, une meilleure insertion professionnelle et une amélioration

des conditions de logement ont été associées, conjointement à une diminution de la délinquance liée à la drogue, notamment au niveau de l'usage ou usage-revente d'héroïne. En terme de bénéfices sanitaires et sociaux, la buprénorphine et la méthadone semblent comparables. Il faut savoir qu'il existe d'autres médicaments contenant des dérivés morphiniques. Les sulfates de morphine, présents par exemple dans le Skénan® sont des analgésiques majeurs utilisés dans les douleurs intenses ou rebelles. Ils n'ont pas d'AMM dans le traitement de substitution aux opiacés. Ils peuvent cependant être prescrits pour cette indication à titre exceptionnel (si, par exemple, il y a des contre-indications à un traitement par la méthadone ou par la buprénorphine), mais cela nécessite l'accord du médecin conseil de la Caisse primaire d'Assurance maladie.

La prescription de ces MSO, semble toutefois se banaliser et leur consommation augmente régulièrement. De nombreuses enquêtes, établies d'après les données de l'Assurance maladie ou d'après celles recueillies auprès des populations usagères de drogues, ont permis de déterminer les niveaux d'usage de ces médicaments de substitution aux opiacés. Ainsi, la buprénorphine étant plus facilement accessible, elle concerne cinq fois plus de prescriptions que la méthadone, et donc un remboursement par l'Assurance maladie plus important. Cependant, la buprénorphine fait également l'objet d'un bien plus grand mésusage que la méthadone, grâce à un accès beaucoup plus aisé. Si l'on considère seulement les patients en traitement de substitution réellement encadrés médicalement, la part des patients traités par méthadone est probablement plus élevée. En effet, le rapport qu'un usager développe dans le temps avec les MSO est différent d'un individu à l'autre. On peut ainsi distinguer deux catégories d'usagers : ceux qui recherchent une prise en charge médicale, les MSO constituent pour eux des ressources pour sortir de la toxicomanie, même si l'usage n'est pas toujours conforme. Mais il y a aussi ceux qui sont encore en quête de drogues, et dont les MSO sont utiles pour mieux gérer une vie dans laquelle l'usage de drogue est une composante. Les intentionnalités, thérapeutiques ou récréatives, sont donc différentes selon le type d'usagers et ainsi les stratégies de prise en charge varient : le soin ou la réduction des risques pour ceux qui continuent à utiliser des drogues en parallèle au traitement. (23)

2) Pourquoi existe-il un mésusage pour ces médicaments ?

C'est en France que l'on a le plus de recul pour évaluer le mésusage de la buprénorphine car on est le premier pays à avoir utilisé la buprénorphine pour traiter la dépendance aux opiacés. On a donc une expérience plus longue, sur ce champ, que les autres pays européens. De plus, on est l'un des seuls pays d'Europe, avec la République Tchèque et la Suède, à avoir une prescription en buprénorphine aussi prédominante face celle de la méthadone : elle concerne 80% de l'ensemble des MSO délivrés. On peut également constater que c'est dans notre pays que l'accès à la buprénorphine par le biais de la médecine générale est le plus facile : une consultation chez un médecin généraliste peut suffire pour se voir prescrire, sur une ordonnance sécurisée, le Subutex®. Cependant, pour les patients présentant une dépendance très sévère aux opiacés, c'est la méthadone qui est prescrite car elle est plus efficace. (23)

a- Le risque de dépendance

Le mésusage des MSO est apparu peu à peu et vient en partie de la pharmacodépendance qu'ils entraînent. Il faut savoir que tous les opioïdes, au sens large du terme, peuvent entraîner un risque de dépendance et donc de mésusage. Mais ils n'ont pas tous le même potentiel de mésusage ni le même potentiel d'induction d'une pharmacodépendance. Certains, comme le tramadol présent dans de nombreuses spécialités, sont de faibles agonistes des récepteurs

opioïdes *mu*. D'autres, comme l'oxycodone (Oxycontin®) ou la morphine sont des agonistes forts et présentent un potentiel plus élevé d'abus et de dépendance.

Le processus de pharmacodépendance aux opiacés est un phénomène complexe, qui associe plusieurs facteurs. L'initiation est liée aux facteurs environnementaux et sociaux, tandis que la spirale menant à la dépendance est associée à des facteurs biologiques et génétiques et/ou à une physiopathologie préalable. Nous ne sommes donc pas tous identiques, face à un tel phénomène, chaque individu réagit différemment suite à la prise d'un opioïde, suivant le contexte dans lequel il évolue. Le mésusage lié à la dépendance se retrouvera particulièrement chez une certaine catégorie de personnes, présentant déjà des facteurs de vulnérabilité en faveur de ce phénomène. Une part de cette vulnérabilité individuelle est génétique, avec des gènes de vulnérabilité qui ont été découverts et mis en évidence au fil des années. Mais l'implication de ces facteurs génétiques ne constitue pas la seule explication de la sensibilité individuelle, d'autres facteurs viennent s'ajouter et favoriser une telle dépendance. Au niveau du mécanisme d'action, le phénomène de pharmacodépendance est dû à la relation entre la fixation des opioïdes sur leurs récepteurs d'une part, et la libération de dopamine d'autre part, familièrement appelée « hormone du plaisir ». Le circuit de la récompense, également appelé circuit mésocorticolimbique, est innervé par des neurones dopaminergiques. La dopamine est le neuromédiateur impliqué dans le contrôle des conduites affectives, émotionnelles, et dans la régulation du circuit de la récompense et du plaisir. La prise d'une substance psychoactive, et notamment d'un dérivé opioïde, stimule l'activité de ce système de récompense. A l'inverse, lors des périodes de sevrage, c'est le circuit du stress qui est sollicité. La fonction principale du système de récompense est de renforcer les comportements essentiels à la survie de l'individu, car il fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés, permettant de préserver l'individu, comme par exemple : prise alimentaire, repos, sommeil, contact social...etc. Cette voie est également responsable de la dépendance. (45)

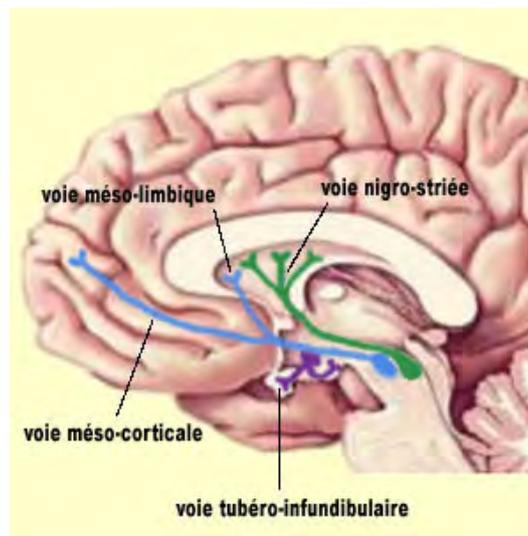


Figure 24 : Le circuit de la récompense.

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html

La consommation et la fixation des opiacés sur ses récepteurs entraîne une augmentation de la libération de dopamine : c'est un puissant signal positif pour l'organisme, qui favorisera une prochaine consommation, alors qu'habituellement la concentration n'augmente que lorsque le comportement aboutit à une conséquence positive. L'héroïne, en inhibant les neurones

GABAergiques, qui sont eux-mêmes inhibiteurs de la libération de dopamine, conduit à une suractivation des neurones dopaminergiques. L'usage prolongé d'héroïne provoque d'une part la dépendance (ou addiction) mais aussi au long terme, des adaptations du cerveau entraînant une diminution de la sensibilité des récepteurs et donc le phénomène de tolérance (ou accoutumance). Ce phénomène se traduit par un besoin d'augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets. Ainsi, si la prise occasionnelle de psychotropes produit une sensation plaisante, lorsque la consommation devient chronique, le cerveau s'adapte pour diminuer les effets de la substance et l'individu ressent alors un sentiment de tristesse, d'anxiété. Cet état négatif le conduit à consommer à nouveau, et de plus en plus pour réduire ces effets négatifs et retrouver son état « normal ». Le déséquilibre provoqué par le produit s'exprime également quand il est absent : le sevrage. Il faut laisser le temps au cerveau pour s'adapter à nouveau à ce changement, avec plus ou moins de séquelles sur son organisation. On appelle ce syndrome, le syndrome de manque, qui se traduit cliniquement par : larmoiements, rhinorrhée, bâillement, sudation, agitation, frissons...etc.

La méthadone est beaucoup moins sujette au mésusage que la buprénorphine en France. Le mode de délivrance de ce médicament étant très encadré, elle est beaucoup moins présente sur le marché noir, et sa rareté lui permet de conserver une image positive en tant que MSO auprès des usagers. Elle semblerait plus efficace sur le manque physique et psychique que la buprénorphine. La population consommatrice de méthadone n'est également pas la même que celle de buprénorphine : les usagers seraient mieux insérés socialement, et l'usage à des fins toxicomaniaques est moins fréquemment retrouvé. Le mésusage de la buprénorphine est beaucoup plus fréquent, plus particulièrement pour sa forme princeps : le Subutex®. Il concerne soit l'approvisionnement hors prescription inscrivant ainsi le mésusage dans une dimension collective, soit les formes d'usages détournés (mode d'administration, doses, fréquences) inscrivant cette fois le mésusage dans une dimension personnelle. La finalité d'usage n'est alors plus le soin mais la « défonce ». L'image de ce médicament s'est d'ailleurs beaucoup dégradée ces dernières années. Il n'est malheureusement pas rare que certains pharmaciens se fassent agresser, verbalement surtout, lorsqu'ils refusent de délivrer du Subutex®, face à un usager sans ordonnance ou avec une ordonnance non valable. Les consommateurs de Subutex® auraient tendance à devenir plus rapidement agressifs que ceux de la méthadone. Le mésusage du Subutex® touche en effet particulièrement un type de population précaire, vivant souvent dans la misère. Ce sont souvent les mêmes personnes qui sont touchées par les drogues. La grande majorité des patients vivant en ville, insérés socialement, sont eux en processus de soins. (23)

Le mésusage est devenu un véritable problème de société qui s'est installé, en parallèle à tous les avantages que ces médicaments ont pu apportés sur les plans social et sanitaire. Cependant, ce phénomène semble concerner plutôt le Subutex® qui, même s'il permet d'éviter de nombreuses morts par surdosage, continue à être utilisé en masse par les toxicomanes à des fins récréatives. Que ce soit à travers les voies d'administration, la manière de se procurer le produit ou les doses absorbées, le mésusage de ce médicament en particulier, est présent sous toutes les formes possibles.

b- La pratique de l'injection

Alors que l'injection de la méthadone n'est pas une pratique rencontrée en France, ne salissant ainsi pas son image, le mésusage de la buprénorphine se retrouve essentiellement dans cette voie d'administration. Le Subutex® se présente sous forme de comprimés sublinguaux, mais de nombreux consommateurs se l'injectent suite au broyage des

comprimés, afin d'obtenir une dose très supérieure à celle obtenue par voie sublinguale et donc de ressentir les effets plus rapidement et plus intensément. Il faut cependant noter que pour le générique du Subutex®, l'injection est beaucoup plus difficile à réaliser, voire impossible, en raison de la consistance du comprimé qui est légèrement différente et qui empêche le broiement, et c'est pourquoi de nombreuses prescriptions de Subutex® sont accompagnées de la mention « non substituable ». Certains médecins se rendent ainsi complices d'une pratique, non conforme aux modes d'administration prévus pour ce médicament. En fermant les yeux et en obtempérant lorsque le patient insiste pour se voir prescrire le médicament avec la mention « non substituable », ces médecins participent au mésusage du Subutex® et à la dégradation de son image.

L'injection est une pratique préoccupante car elle est le mode d'usage le plus répandu lorsque la buprénorphine est détournée de son usage thérapeutique. Certains toxicomanes, encore trop attachés au geste de la piqûre, s'injectent leur traitement après l'avoir consciencieusement pilé. Le deuil de la seringue est alors long à s'installer. Outre les risques liés à l'injection, comme la transmission de maladies, des conséquences sur l'organisme ont été identifiées chez cette population. Le Subutex® n'a pas la même consistance que l'héroïne. Plus épais, il forme des grumeaux à l'origine d'abcès infectieux à l'endroit de la piqûre. L'injection par voie intraveineuse peut aussi entraîner un gonflement des mains et des avant-bras, c'est ce que l'on appelle le « syndrome de Popeye ». En effet, les excipients de la buprénorphine et particulièrement de la forme princeps, le Subutex®, bloquent les petits réseaux veineux entraînant une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique, à l'origine de ce syndrome. L'injection présente également des risques de complications locales (abcès cutanés, nécrose tissulaire), voire parfois générales (endocardite, embolie pulmonaire, septicémie). De plus, il a été démontré que les patients utilisant la buprénorphine haut dosage par voie intraveineuse (mésusage) ont tendance plus fréquemment à avoir une conduite suicidaire.

Le problème lié à l'injection du Subutex® ne se retrouve pas qu'en France. En Europe, la Géorgie et la Finlande sont également confrontées à des prévalences élevées d'injection de cette molécule. Mais il faut quand même noter que dans ces pays les doses moyennes injectées sont plus basses qu'en France. Dans tous les cas, l'intentionnalité des usagers pratiquant l'injection n'est plus le sevrage. En effet, pour un grand nombre d'usagers, la buprénorphine remplace l'héroïne, et l'accès à ce médicament n'est qu'un moyen de plus de se droguer. Il s'agit le plus souvent d'une population jeune et aux conditions de vie précaires (« nomades ») ou de personnes originaires d'Europe de l'Est et du Maghreb. Les consommateurs concernés ont en général un niveau de dépendance très élevé vis-à-vis des opiacés, mais aussi de l'alcool. Ce sont des polyconsommateurs, ayant souvent des tendances à développer des pathologies psychiatriques. L'injection de la buprénorphine semble prendre de plus en plus d'ampleur chez cette population d'usagers de drogues. D'après de nombreuses études, leurs motivations seraient toujours plus ou moins les mêmes : la curiosité, la recherche de sensations toujours plus fortes, de plaisir et de « défonce » ou l'importance donnée au rituel de l'injection. Pour certains usagers, un sous-dosage pourrait aussi expliquer en partie ces pratiques. La buprénorphine perd donc peu à peu son statut de médicament chez ces consommateurs et son image tend à se dégrader au fil du temps. La dépendance qu'elle engendre serait plus importante que celle engendrée par l'héroïne. (23)

D'autres voies d'administration, comme la voie sniffée ou inhalée, peuvent être retrouvées et constituent un mésusage, mais elles sont beaucoup moins utilisées que l'injection intraveineuse. La voie orale est beaucoup utilisée, et le mésusage peut passer par cette

voie aussi : le comprimé est alors très facile d'emploi car il est de petite taille et sa dissolution est rapide. La prise de plusieurs comprimés en même temps est alors très facile. La recherche d'effets reste le premier moteur de cette diversification. (46)

c- Trafic de MSO en France

Mis à part l'injection, d'autres formes de mésusage sont rencontrées en France. Celui-ci peut concerner les doses quotidiennes moyennes reçues, qui peuvent être augmentées par le consommateur ou indirectement le nombre de professionnels de santé sollicités. En effet, en ce qui concerne la buprénorphine, à la différence de la méthadone, sa prescription et sa délivrance sont moins encadrées et l'obtention de la substance est donc plus facile. Plusieurs médecins peuvent être consultés en même temps par un même consommateur afin de se procurer plusieurs prescriptions visant à obtenir de plus grandes quantités de médicaments. Le médecin étant obligé de nommer sur l'ordonnance le pharmacien devant délivrer la molécule, plusieurs pharmaciens peuvent donc être sollicités de la même manière par un même usager, grâce à ce phénomène de polyprescriptions. Le devenir du traitement rentre alors lui aussi dans ce mésusage : il est soit utilisé par le consommateur en excès pour obtenir les mêmes effets qu'une drogue, soit il est revendu grâce à un marché parallèle, qui se développe de plus en plus et qui est également appelé marché noir ou *deal*. Ainsi, deux modes d'acquisition du Subutex® existent et concernent son mésusage : la polyprescription et l'achat dans un marché parallèle illicite. La visée n'est donc plus médicale mais récréative, avec une intention d'augmenter les concentrations sanguines et cérébrales pour intensifier les effets ressentis.

Le trafic de MSO concerne donc la manière, illégale, d'obtenir ces médicaments. Parmi tous les psychotropes, le clonazépam (Rivotril®) arriverait en tête des médicaments illégalement obtenus en France, suivi de très près par les MSO, dont notamment le Subutex®. En effet, comme pour toutes les formes de mésusage, le trafic de médicaments ne concerne pas la méthadone car celui-ci est pratiquement inexistant en France. La méthadone est principalement consommée par des usagers insérés d'un point de vue social, qui ne fréquentent pas les marchés parallèles. Le type de consommateurs de méthadone est très différent de celui de Subutex®. En raison des règles de prescription et de délivrance strictes, la méthadone est aussi beaucoup plus difficilement accessible. Ainsi, il arrive que des patients « économisent » leurs médicaments afin d'éviter d'éventuelles ruptures de traitement de quelques jours. Ces patients peuvent alors, alimenter ponctuellement le marché parallèle, afin de « dépanner » d'autres patients en échangeant la méthadone contre d'autres produits ou en la revendant. L'échange, également appelé le « troc » est d'ailleurs beaucoup plus fréquent que la revente. La méthadone vendue sur le marché parallèle provient principalement du stock de médicaments accumulés par ces patients, qui cherchent à s'en débarrasser, pour diverses raisons. Le phénomène de polyprescriptions ne semble pas concerner la méthadone. Il est quasiment impossible pour un patient d'obtenir de la méthadone par deux médecins différents en France. Pour les usagers de drogues fréquentant le marché noir afin de se procurer de la méthadone, la finalité est plus l'auto-substitution que la toxicomanie. En effet, pour ne pas mettre leur image sociale en danger en fréquentant un centre spécialisé, certains préfèrent se procurer la méthadone par d'autres moyens, de manière anonyme, afin de pallier leurs besoins, comme le manque ponctuel d'héroïne ou l'auto-substitution.

En revanche, le trafic de la buprénorphine ne cesse de se développer en France. Dans un premier temps, il est apparu à Marseille et à Paris par l'intermédiaire de petits trafiquants non usagers. Puis le marché noir a pris de l'ampleur et sont apparues des petites scènes ouvertes. Les petites scènes ouvertes sont des lieux de vente et de consommation de produits où

habitants et citoyens non-consommateurs sont confrontés à l'usage et au petit trafic de produits illicites dans les espaces publics. Ainsi, à cause de ce phénomène, les toxicomanes se regroupent et se rencontrent, achetant et consommant parfois de la drogue en public. Les problèmes liés à ces scènes ouvertes de la drogue sont nombreux : violence entre les participants au commerce illicite, prostitution de rue, consommation de drogues en public, abandon de déchets sur les lieux de consommation ainsi que d'autres atteintes à l'ordre public. Ces scènes ouvertes permettent aux toxicomanes de se rencontrer directement, sans avoir recours à des intermédiaires. Le Subutex® est devenu une drogue de rue, remplaçant même l'héroïne sur les trottoirs. Pour certains adolescents, il serait à présent la porte d'entrée dans le monde des opiacés. Plusieurs raisons peuvent motiver les usagers de buprénorphine d'avoir accès à ces scènes ouvertes et donc au marché noir : l'insatisfaction de certains concernant leurs dosages les conduisant à compléter leur traitement par un achat dans la rue où l'offre est abondante, le trafic à destination de pays où la buprénorphine est moins disponible, ou encore la demande soutenue du produit par une population marginalisée comme celle des migrants ne souhaitant pas avoir accès au système de soins. Le trafic professionnalisé visant le marché international existe aussi à l'heure actuelle : le « recueil » et la revente se font alors par un nombre réduit de personnes, pas forcément traitées, mais envoyées en tant que « mules ». Le terme « mule » s'applique aux passeurs, qui traversent les frontières en transportant les drogues. Les mules ne savent pas toujours qu'elles transportent des drogues, parfois le produit est introduit dans leurs bagages à leur insu. Il faut dire qu'un comprimé de Subutex® est environ dix fois moins cher en France qu'à l'étranger. Le comprimé se monnaie de deux à quatre euros dans les prisons de France, comme dans les rues de Paris, de Marseille ou d'autres grandes villes. En Géorgie, en Finlande, en Estonie ou en Algérie par exemple, les amateurs paient en moyenne entre trente et quarante euros cette buprénorphine, introuvable chez eux. Mis à part ce réseau de trafic international, il existe également une activité diffuse de « petite revente » par des patients traités s'assurant ainsi un petit revenu ou l'achat d'autres substances par ce biais. La facilité de prescription auprès de certains médecins, voire la délivrance d'ordonnances de « complaisance », permet d'alimenter ce trafic. (23) (47)

L'obtention illégale de médicaments psychotropes ne touche pas seulement la méthadone et la buprénorphine : la kétamine, le flunitrazépam, la morphine ou encore le méthylphénidate peuvent également se trouver sur le marché noir, mais à un moindre degré car ces médicaments sont beaucoup moins consommés que la buprénorphine ou la méthadone.

d- Les doses absorbées

L'indicateur clé de mésusage est la Dose Quotidienne Moyenne (DQM) reçue. Elle se calcule le plus souvent au travers des études en additionnant toutes les quantités prescrites par produit (méthadone ou buprénorphine) de la première à l'avant dernière délivrance de l'année, en les divisant par la durée de traitement (de la première à la dernière date de délivrance). Le calcul de la DQM ne peut se faire que pour les bénéficiaires de l'Assurance maladie. Cet indicateur de mésusage ne concerne donc que les patients ayant une ordonnance médicale, et se faisant délivrer les médicaments dans une officine.

D'après de nombreuses études, quelque soit le médicament de substitution aux opiacés prescrit, les DQM sont légèrement plus élevées pour les patients bénéficiaires de la Couverture Maladie Universelle (CMU). Ce phénomène serait dû à une plus grande fragilité ou précarité de ces sujets, voire parfois aussi à un niveau de dépendance supérieur. En ce qui concerne la buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opiacés, la dose initiale

prescrite lors de la mise en place du traitement, est de l'ordre de 0,8 à 4 mg/jour en une seule prise. La posologie est ensuite ajustée progressivement, jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien, en fonction des besoins du patient, sans dépasser une dose maximale de 16 mg/jour en une prise. D'après les données de remboursement de l'Assurance maladie, la DQM du Subutex® est de 8,9 mg/jour, soit supérieure à la posologie d'entretien recommandée qui est de 8 mg. Cependant, entre 2002 et 2007, le nombre de patients ayant bénéficié de DQM > 32 mg/jour de buprénorphine a nettement diminué. Un patient sur 10 bénéficierait d'une DQM supérieure à 16 mg/jour. Concernant la méthadone, toujours d'après les renseignements de l'Assurance maladie, la DQM est de 49,5 mg/jour, c'est-à-dire inférieure au dosage minimal recommandé de 60 mg/jour. La DQM est donc relativement basse pour la méthadone, grâce notamment à la diffusion progressive de la prescription de ce traitement permettant d'atteindre des sujets plus jeunes et peut-être moins dépendants. (23) (10)

On peut ainsi remarquer que, du moins pour les usagers obtenant leurs produits sur prescription médicale et bénéficiant de l'Assurance maladie, les doses absorbées en moyenne seraient supérieures aux doses recommandées pour le Subutex®, alors que pour la méthadone il ne semble pas y avoir d'abus à ce niveau-là. Ce type de mésusage concerne donc encore une fois principalement le Subutex®, qui est utilisé à des doses élevées.

e- La polyconsommation.

Une co-prescription de médicaments psychotropes, et notamment de benzodiazépines, est très souvent rencontrée chez les patients bénéficiant de MSO. On peut donc s'interroger sur les motivations d'une telle association, qui peuvent être différentes d'un individu à l'autre. Les deux raisons principales attribuées à ce phénomène sont : une visée thérapeutique ou une visée hédonique, voire plus familièrement de « défonce », ou encore les deux à la fois. Lorsque la visée est thérapeutique, l'objectif est d'obtenir un effet anxiolytique afin de traiter une pathologie sous-jacente. En effet, de nombreux patients sous traitement de substitution aux opiacés sont sujets à des pathologies psychiatriques. Les benzodiazépines sont alors prescrites par un médecin, et délivrées par un pharmacien. Les molécules sont les mêmes que celles habituellement prescrites en population générale (bromazépam, Lexomil®, par exemple). Les dosages et posologies doivent être scrupuleusement respectés, ainsi que les durées de traitement car un patient traité par un MSO aura tendance plus facilement qu'un autre, à développer une dépendance pour une benzodiazépine. Lorsque la visée est hédonique, les benzodiazépines sont alors obtenues sur le marché noir, et non via une prescription médicale, et l'usager n'a donc pas de contact avec un professionnel de santé. Les molécules sont généralement celles ayant des problèmes du fait de leurs risques de détournement et de mésusage, comme le flunitrazépam (Rohypnol®) ou le clonazépam (Rivotril®). Les voies d'administration sont aussi souvent non conformes aux médicaments : intraveineuses ou nasales notamment. Chez les toxicomanes à l'héroïne, l'usage de benzodiazépines est également très répandu. Là encore, il faut distinguer l'usage à visée anxiolytique et hypnotique, et donc thérapeutique, des détournements d'utilisation à visée toxicomanogène (recherche de sédation ou de stimulation). (23)

Cette association benzodiazépines – MSO est toutefois très dangereuse pour la santé du patient : elle est connue pour induire des dépressions respiratoires sévères. En effet, les benzodiazépines potentialisent de façon importante la dépression centrale des systèmes nerveux centraux et cardiovasculaires, induite par la buprénorphine, avec pour risques majeurs la dépression respiratoire ou le collapsus cardiovasculaire, conduisant à la mort. Cet

effet synergique démontré chez l'animal, se retrouverait avec d'autres opioïdes comme la méthadone. La prise de benzodiazépines semble donc constituer un facteur de risque d'accidents graves chez les sujets sous buprénorphine et le risque de complications en termes de morbidité mais aussi de mortalité est important : un certain nombre de cas de décès liés à l'association de buprénorphine ou de méthadone avec une benzodiazépine ont été rapportés. De plus, cette association est fréquente et facilitée par le fait que les benzodiazépines sont peu coûteuses et largement prescrites par les médecins. Du fait de l'effet plafond du Subutex® dû à ses propriétés d'agoniste-antagoniste, ce médicament est considéré particulièrement sûr et donc largement utilisé en médecine générale. Les effets sédatifs des benzodiazépines peuvent aussi être potentialisés par l'association d'alcool, ce qui constitue une pratique courante et dangereuse. Il est donc très important de souligner cette interaction entre MSO et benzodiazépines car il y a encore de nombreux patients, sous buprénorphine, qui se voient prescrire des benzodiazépines. (38)

De plus, si la consommation de benzodiazépines est ancienne et chronique, l'arrêt brutal est à proscrire. Il faut proposer un sevrage progressif, médicalement contrôlé. On recherche alors ce qui motive le toxicomane à consommer des benzodiazépines et les circonstances de cette consommation :

- Si le but recherché est de faire face à des insomnies, fréquentes chez le toxicomane, le médecin doit donner des conseils hygiéniques du sommeil, et expliquer au patient qu'il faut du temps pour rétablir un cycle de sommeil normal. Le pharmacien peut aussi proposer des traitements à base de plantes, comme la phytothérapie. La valériane, l'aubépine et la passiflore sont par exemple, des plantes réputées pour leurs propriétés anxiolytiques et pour traiter les difficultés d'endormissement. On les retrouve dans de nombreuses spécialités vendues en officine et elles peuvent ainsi constituer une alternative à la prise de benzodiazépines. D'autres alternatives thérapeutiques peuvent aussi être conseillées au patient comme par exemple l'homéopathie, l'acupuncture...etc.
- Si la consommation de benzodiazépines répond à une comorbidité anxieuse ou dépressive, le médecin peut prescrire d'autres classes médicamenteuses telles que les antidépresseurs imipraminiques ou les IRS. Dans le cas où les tentatives d'arrêt ou de substitution des benzodiazépines échouent, on peut alors décider de maintenir la benzodiazépine à une posologie minimale, en monothérapie et en préférant des molécules à demi-vie longue au plus petit dosage, ayant peu d'effets sédatifs et un attrait addictif moindre. Par exemple, le prazépam, Lysanxia® peut être proposé. (43)

Les polytoxicomanies sont aussi fréquentes chez les usagers de drogues. Les hommes sembleraient plus concernés que les femmes par ce phénomène, même si cette différence de sexe aurait tendance à s'estomper depuis les années 2000 avec des polyconsommateurs de tout genre. En effet, les usagers consomment volontiers d'autres produits illicites tels que le cannabis ou la cocaïne, mais aussi des produits licites tels que l'alcool ou les médicaments psychotropes. De tels produits peuvent être dangereux lors d'un traitement par méthadone ou Subutex®. On constate une influence réciproque des produits, avec un risque de transfert de la dépendance. On parle également de consommation de substitution. Lorsqu'un usager devient dépendant d'un produit psychoactif, il aura toujours tendance à développer un risque de dépendance supérieur à la normale pour une autre substance psychoactive, et notamment pour les benzodiazépines ou les opiacés. En ce qui concerne le tabac, même si sa consommation est très fréquente dans la population générale, elle est encore plus importante chez les usagers de drogues. Il n'a pas d'interactions particulières avec les consommations de MSO mais comporte ses propres risques, respiratoires notamment. Le cannabis est également

très consommé par les usagers de drogues. Il entraîne une augmentation des effets analgésiques, sédatifs et euphorisants, non pas par potentialisation des effets des opiacés, mais par accumulation des deux substances. Enfin, l'alcool, qui est très largement consommé par ce type de population, potentialise les effets dépressifs du système nerveux central des opiacés et MSO, la dépression respiratoire et l'hépatotoxicité. (48)

Ainsi, lorsqu'on évoque le mésusage des MSO, il s'agit en fait de celui du Subutex®, qui est largement répandu en France, par rapport à celui de la méthadone pratiquement inexistant, et qui contribue à dégrader son image. Le type de population ayant recours à ce médicament est très spécifique et différent de celui de toutes les autres catégories de médicaments. On a en effet affaire souvent à des usagers aux conditions de vie précaires, souvent exclus du reste de la société, parfois même d'origines étrangères. Leur volonté est d'augmenter les doses, par tous les moyens existant, afin d'obtenir des effets plus intenses. Le Subutex® perd, dans ce cas, son statut de médicament pour revêtir celui de drogue. Il est alors possible de se le procurer dans la rue, comme pour d'autres substances illicites, et pour une somme dérisoire. Cette consommation de rue semble hors de tout contrôle. Lorsque l'utilisateur vient chercher son traitement à l'officine, et qu'il possède donc une prescription médicale, il ne semble plus être dans cette optique de trafic de drogues, en apparence du moins. Il n'est en effet, pas toujours évident pour le pharmacien au premier abord, de distinguer quelle est l'utilisation qu'en fera l'utilisateur. Cela peut être un réel patient qui prend son médicament dans un but thérapeutique, ou un toxicomane qui va ensuite, soit revendre le produit, soit le consommer de manière abusive. Il est important que le pharmacien instaure un dialogue avec la personne qui vient chercher le traitement, qu'il crée des liens de confiance, afin de pouvoir prévenir des risques encourus par de tels abus d'usage, et d'encourager le patient qui cherche à se sortir du monde de la drogue. Le classement du Subutex® aux stupéfiants, pourrait peut-être être une option envisagée dans l'avenir afin de réduire son accès et donc son trafic, mais les conséquences pour la santé publique pourraient être désastreuses, avec des toxicomanes se tournant vers des produits et des pratiques encore plus dangereuses. La solution idéale, en matière de traitement des toxicomanes, n'existe décidément pas.

Comme on peut le constater, le mésusage des MSO est très différent de celui des benzodiazépines, qui touche beaucoup plus de monde et des patients très différents. Le point commun reste tout de même la propension qu'ont certains médecins à prescrire ces molécules, de manière abusive parfois, et qui contribue à dégrader fortement l'image de ces médicaments. Parmi tous les effets indésirables, la dépendance qu'ils entraînent est la seule et véritable source de ce problème de surprescription et de surconsommation.

PARTIE 4 : LE PHARMACIEN ET LE MESUSAGE DES PSYCHOTROPES

I. Organisation en France de la surveillance du mésusage

Avant qu'un médicament ait l'AMM et qu'il puisse donc quitter l'environnement scientifique, il doit avoir été soumis à une série d'essais cliniques contrôlés et réglementés. Lorsque les médicaments se retrouvent sur le marché, la plupart ont seulement fait l'objet d'essais portant sur leur sécurité et sur leur efficacité à court terme, réalisés sur un nombre limité de sujets soigneusement sélectionnés, pas vraiment représentatifs de la population générale. C'est à partir de ce moment-là qu'ils doivent faire leurs preuves, lorsqu'ils sont distribués à grande échelle. Il est donc impératif de contrôler l'emploi de ces médicaments, pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le temps. Les pharmaciens ont alors un rôle central et une responsabilité importante dans ce contrôle. Au quotidien, c'est eux qui vont pouvoir suivre l'évolution du patient, au fil des visites à l'officine. Le dialogue avec le patient est primordial, permettant ainsi d'établir une relation de confiance entre le soigné et le pharmacien. Lorsque ce dernier juge qu'un effet indésirable inattendu, grave, survient, suite à la prise d'un médicament, son devoir est d'en faire une déclaration immédiate au centre de pharmacovigilance le plus rapidement possible.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. Ce système national s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments (lien avec la pharmacovigilance européenne). (49)

1) Le Centre Régional de Pharmacovigilance : CRPV.

La mission générale des CRPV est de surveiller, d'évaluer, de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Il existe 31 CRPV répartis sur toute la France de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé et les patients. Ils sont chargés de nombreuses missions, dont notamment les suivantes :

- recueillir les déclarations d'effet indésirable que leur adressent les professionnels de santé, dont font partie les pharmaciens, les patients ou associations de patients,
- renseigner les professionnels de santé, les patients ou associations de patients sur leur territoire d'intervention.

Les CRPV assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information... etc.).

Les professionnels de santé, et notamment les pharmaciens, jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance. En effet, le signalement, sans délai, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament est nécessaire afin de pouvoir regrouper toutes les données transmises par les professionnels de santé et tirer des conclusions sur le rapport bénéfices/risques du médicament. Les responsabilités des pharmaciens sont

importantes dans le domaine clinique, en matière de détection précoce des effets indésirables liés aux médicaments et autres problèmes, ainsi que dans le contrôle de l'efficacité des médicaments. Ils sont habilités à délivrer les médicaments et à assurer un suivi médical des patients. Grâce à leur proximité et à leur disponibilité, ils sont en contact fréquents avec les patients. Le dialogue qu'ils instaurent lors des différentes visites, que ce soit pour un conseil ou pour une délivrance de médicaments, leur permet de faire connaissance avec le patient, son environnement, et de mieux appréhender son état de santé. Ils sont également capables d'identifier certains groupes de patients présentant des sensibilités exceptionnelles à un médicament. Dans ce cadre, ils doivent, sans délai, signaler des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament en contactant les centres régionaux de leur lieu d'exercice, même s'ils ne sont pas certains que ces effets sont liés au médicament. (50)

Les pharmaciens en exercice prennent donc conscience du rôle essentiel qu'ils doivent jouer dans le contrôle de la sécurité d'emploi des médicaments, dont ils participent activement. Les psychotropes n'échappent donc pas à la règle, bien au contraire ! Ces médicaments étant particulièrement surveillés, et notamment ceux entraînant un fort risque toxicomanogène de par la dépendance qu'ils engendrent, il est dans le devoir du pharmacien de détecter le moindre effet indésirable lié à un de ces médicaments et de le signaler au centre de pharmacovigilance. Le dialogue entre le patient et le pharmacien est donc indispensable. Celui-ci doit créer une relation de confiance avec son patient afin qu'il puisse détecter éventuellement certains effets indésirables. Il doit ainsi rester vigilant lorsque une automédication a lieu, prendre en compte l'ensemble des traitements, évaluer les éventuelles interactions et analyser les effets indésirables qui peuvent s'accumuler. Grâce à une bonne connaissance du patient et de son histoire, il peut ainsi mieux le conseiller, en choisissant toujours des médicaments qui n'entraîneront pas d'interaction avec le traitement qu'il prend. Les psychotropes, comme la plupart des médicaments, peuvent présenter de nombreux effets indésirables. Parmi ceux-ci, on retrouve souvent des effets touchant le psychisme comme une somnolence ou une euphorie, qui peuvent très rapidement altérer la qualité de vie du patient. Le pharmacien qui voit son patient changer, plus agressif ou moins vigilant, dans un état de fatigue excessive ou d'excitation, doit essayer de comprendre si ces effets sont liés au traitement du patient. Si c'est le cas, il remplira avec le patient la fiche de déclaration de pharmacovigilance. (ANNEXE II) (49)

2) Le CEIP

a- Présentation du CEIP

La création d'un système national d'évaluation de la pharmacodépendance répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. L'OMS et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives et à la mise en place de mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public.

La mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance en France, est assurée par l'ANSM. Il existe depuis 1990 et a été officialisé en 1999. C'est la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) qui a proposé de créer les CEIP. En 2009, cette dénomination a été complétée par le terme « Addictovigilance ». Elle se traduit en abrégé par CEIP-A. Cette actualisation est manifestement un élément positif qui facilitera l'intégration des CEIP-A dans le réseau des Vigilances Sanitaires et leur reconnaissance par les professionnels de santé et les ARS. (51)

Les CEIP recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus, qui leur sont transmis, liés à la prise de substances psychoactives (à l'exception de l'alcool et du tabac) et notifiés par les professionnels de santé. Leurs outils adaptés leur permettent d'analyser ces données et ainsi d'identifier les risques pour la santé publique, comme par exemple les usages détournés, les abus de drogues et les modes de consommation. Ils peuvent ensuite prendre la décision d'alerter les autorités sanitaires afin de mettre en place des mesures efficaces de vigilance. Pour qu'une telle issue ait lieu, les professionnels de santé doivent participer à ce recueil d'informations de manière active et permanente afin que le danger, lié à une substance, puisse rapidement être identifié.

Le Comité technique des CEIP se réunit tous les deux mois à l'ANSM. Il prépare les travaux de la CNSP. Ce Comité technique coordonne, évalue et valide la collecte des informations sur la pharmacodépendance et les abus, ainsi que les diverses autres informations collectées par les centres. Les enquêtes réalisées par les CEIP sont présentées à la CNSP. La CNSP rend ensuite son avis au Directeur général de l'ANSM ou au Ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou supprimer le risque sanitaire identifié et préserver la santé publique dans le domaine de la pharmacodépendance et de l'abus : inscription de substances sur la liste des stupéfiants et des psychotropes, réglementation des conditions de prescription et de délivrance, etc.

Les CEIP ont également comme mission d'informer les professionnels de santé concernés sur le risque d'abus et de pharmacodépendance et de participer à leur formation. Les professionnels de santé et le public peuvent aussi interroger directement les centres sur ces risques.

Les CEIP participent à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie) et notamment dans le cadre d'un partenariat étroit avec l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies).

Au niveau européen, la France, en tant que membre de l'Union Européenne, se doit de participer au programme européen de lutte contre les addictions, qui est une préoccupation de santé publique. Malgré les spécificités propres à chaque pays en terme de culture, histoire, société, les membres de l'Union Européenne (UE) se doivent d'harmoniser leurs pratiques. Ceci est possible grâce à l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT). L'ANSM transmet à l'OEDT des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP. Elle transmet également à l'Agence Européenne du Médicament, l'EMA, les cas d'abus des spécialités pharmaceutiques.

Enfin, au niveau international, l'ANSM transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS, des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives réalisés par les CEIP. Ainsi, la France occupe une position importante, qui lui permet de jouer un rôle actif au niveau de la Commission des stupéfiants des Nations Unies en initiant des résolutions portant par exemple sur la promotion des échanges d'information sur les drogues et nouveaux comportements. (52) (53) (54)

b- Le CEIP et l'officine

La déclaration des cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave, liés à la prise de

substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout autre médicament est une obligation légale du pharmacien (art. R5132-114 du CSP). Le pharmacien, comme tout autre professionnel de santé, ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'un médicament ou autre produit d'un de ses patients, doit faire la déclaration immédiate au CEIP sur le territoire duquel ce cas a été constaté. Cette déclaration se fait sous forme d'une notification. Celle-ci est une description des faits et des produits mis en cause (médicaments détournés, posologie, voie d'administration, associations dangereuses, durée de consommation...etc.). L'identité du patient n'est pas révélée (anonymat). Les notifications permettent en retour au CEIP de fournir des informations et des conseils aux pharmaciens d'officine, sur les produits consommés et la prise en charge de leur patient. (55)

Il existe plusieurs moyens pour le pharmacien de notifier un événement au CEIP : remplir une fiche de déclaration à imprimer sur le site, envoyer un email au CEIP ou effectuer un appel au CEIP, les coordonnées des centres étant accessibles sur le site de l'association française des CEIP-A. (ANNEXE III) La France est le seul pays européen à posséder un réseau spécialisé pour l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psychoactives, médicamenteuses ou non. Ces centres sont implantés dans les principales villes de France au sein de centres hospitalo-universitaires. Le réseau comprend 13 CEIP en France. (52)

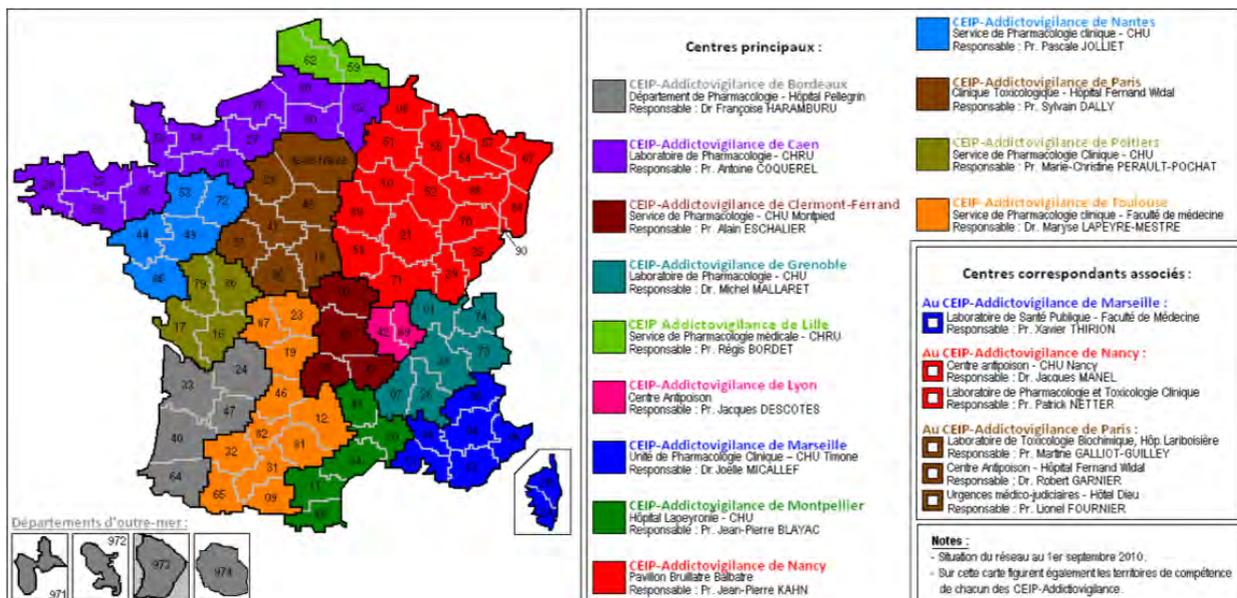


Figure 25 : Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance).

<http://www.observation-pharmacodependance.org/spip.php?article37>

Les médicaments les plus souvent incriminés dans ces cas d'abus de pharmacodépendance sont les psychotropes. C'est en effet dans cette catégorie de médicaments que l'on retrouve les molécules toxicomanogènes susceptibles d'entraîner une pharmacodépendance, comme par exemple certaines benzodiazépines ou certains dérivés morphiniques. Lorsque le pharmacien délivre de tels médicaments, il doit prévenir le patient du risque éventuel de pharmacodépendance. Il doit s'assurer que celui-ci respectera les voies d'administration, les posologies et la durée de traitement. Il doit rester vigilant à ce que le patient ne change pas de médecin (nomadisme médical), afin d'obtenir une nouvelle ordonnance pour pouvoir continuer un traitement qui est normalement terminé. Les polyprescriptions sont souvent à l'origine d'un comportement toxicomanogène. Il existe aussi des cas de falsification d'ordonnance, responsables de mésusage. Lorsqu'une suspicion d'un tel cas apparaît dans une

officine, avec une ordonnance concernant notamment des molécules psychoactives, le pharmacien doit, si c'est possible, essayer de conserver une copie de l'ordonnance avant même d'interroger le patient, souvent peu coopératif. Puis il doit, dans les plus brefs délais, contacter le CEIP-A du lieu d'exercice, par la notification de son choix (email, appel téléphonique, fiche de déclaration à imprimer sur le site et à envoyer). Il doit également informer le médecin prescripteur des pratiques de son patient et/ou d'un éventuel vol d'ordonnances. Enfin, il doit contacter l'Assurance maladie. La demande de remboursement de médicaments, issus d'une ordonnance falsifiée, est considérée comme une fraude à la sécurité sociale passible de sanctions. Les fraudeurs demandent parfois à régler les produits pour éviter d'être identifiés.

Lorsque le médicament psychotrope n'est pas utilisé par l'utilisateur dans un but thérapeutique, la relation que ce dernier entretient avec le médicament psychotrope peut être variable d'un individu à l'autre. L'évolution entre la toute première prise du médicament, et la dépendance à la substance peut se diviser en quatre temps :

1. La première consommation : le psychotrope est utilisé par curiosité, afin d'en découvrir les effets et d'en déterminer l'intérêt.
2. L'usage récréatif : le psychotrope n'est consommé que lorsqu'il est socialement acceptable de le faire et qu'il est facilement accessible. Le sujet ne cherche pas des occasions de consommation.
3. L'usage abusif : le psychotrope est pris de façon occasionnelle ou régulière. L'utilisateur consacre plus de temps et d'énergie à se procurer la substance et à la consommer. Il recherche activement les occasions de consommation. Il fait usage du psychotrope malgré ses effets néfastes.
4. La pharmacodépendance : le sujet continue à consommer malgré l'altération de son état général.

Cette première consommation de psychotrope, même si elle peut paraître anodine pour l'utilisateur qui se dit juste curieux de découvrir quels effets peuvent procurer ces médicaments, peut très rapidement aboutir à une dépendance, dont l'utilisateur deviendra prisonnier contre son gré. Il est donc impératif pour le pharmacien de prévenir une conduite addictive en expliquant les risques de dépendance lors de la prise de certains psychotropes. L'évolution vers la dépendance d'un médicament psychotrope, présente trois caractéristiques communes :

- la progression est continue : il n'existe pas de ligne de démarcation précise entre les niveaux de consommation ;
- la progression n'est pas inévitable : l'individu peut réduire ou augmenter sa consommation. Dans certains cas, il peut y avoir retour à un usage récréatif ;
- la pharmacodépendance sévère n'affecte qu'une minorité d'individus. (56)

Quand une conduite addictive est observée, le pharmacien doit prévenir le patient et lui faire prendre conscience de son comportement, en prenant le temps notamment de remplir avec lui la fiche de déclaration qu'il enverra au CEIP. Même si cette déclaration reste anonyme, il faut tout de même écrire les trois premières lettres du nom de famille et du prénom de l'utilisateur, ceci permettant une meilleure implication de ce dernier. Le fait de déclarer au CEIP le cas de dépendance ou d'abus, devant le patient lui-même, peut lui faire réaliser à quel point ces médicaments sont parfois dangereux et que leur consommation n'est pas anodine. En instaurant ainsi un dialogue, le pharmacien devient un véritable confident : en effet, ce type de comportement est très souvent observé chez des patients isolés, qui n'ont personne à qui parler de leur problème. Le sujet est également considéré comme tabou dans notre société et le pharmacien doit se montrer ouvert, et adopter un comportement d'empathie pour ne pas gêner le patient, ni lui donner l'impression d'être jugé. Ce dernier se sentira ainsi plus libre

pour expliquer ce qu'il ressent et raconter comment il en est arrivé à une conduite addictive. Le pharmacien pourra alors l'aider et le diriger vers un centre spécialisé. Il a donc un rôle de soutien important, notamment pour les patients qui n'ont pas forcément une famille ou des proches à qui se confier. Cependant, tous les patients ne sont pas dotés du même caractère et ne sont pas suffisamment dociles et ouverts à ce genre de discussion. Par exemple, certains toxicomanes, dont la dépendance est avérée et installée depuis plusieurs années, ont tendance à devenir rapidement impatients et agressifs lorsqu'on essaie d'aborder le sujet avec eux. Il n'est donc pas toujours facile pour le pharmacien d'instaurer un dialogue avec ce type de personnes et encore moins de remplir une telle fiche de déclaration pour le CEIP. Diverses raisons peuvent être trouvées pour expliquer le manque de complaisance provenant de certains usagers : ces patients n'ont pas conscience de leur addiction et se croient maîtres de leur consommation, ou le sujet de la pharmacodépendance est tabou, et il est hors de question pour eux d'entamer une discussion à ce sujet. Le leitmotiv reste sûrement la honte que certains peuvent éprouver à l'évocation de la dépendance. Il faut donc que le pharmacien combatte ces idées reçues, il doit montrer que, même si le fait d'être dépendant c'est finalement « être prisonnier de quelque chose » et en l'occurrence d'un médicament, cette dépendance n'est pas irréversible et il y a de nombreuses personnes qui réussissent à se sevrer et à s'en sortir définitivement.

Les cas d'abus et/ou de pharmacodépendance graves ne sont pas uniquement liés aux médicaments psychotropes prescrits par les médecins. Des médicaments, disponibles en vente libre en pharmacie, peuvent également faire l'objet de dépendance et/ou d'abus. Je citerai comme exemple la codéine, présente dans le « célèbre » Néo-Codion® et indiquée dans le traitement de la toux. Trop peu de patients sont conscients du danger que peuvent entraîner ces molécules, disponibles en vente libre à l'officine. Le rôle du pharmacien est très important à ce niveau, en informant des effets indésirables que peuvent provoquer ces médicaments et en redirigeant éventuellement les patients vers un autre médicament. Ce n'est pas parce qu'un médicament est en vente libre qu'il est anodin et dépourvu d'effets indésirables. Le pharmacien est donc le seul interlocuteur lorsqu'il s'agit d'automédication. C'est lui qui établit le diagnostic et qui conseille un médicament. Cependant, certains patients viennent à l'officine avec une idée en tête : ils veulent absolument un médicament en particulier, comme par exemple le Néo-Codion®. Le devoir du pharmacien est donc, dans un premier temps, de prévenir le patient du risque de pharmacodépendance que peut entraîner ce médicament, comme d'autres disponibles sans ordonnance et contenant une substance psychoactive. Il informe aussi que la durée de traitement est limitée et qu'au-delà de quelques jours d'utilisation, une dépendance peut s'installer. Puis, il peut proposer une alternative, notamment en phytothérapie ou en homéopathie, qui a beaucoup moins d'effets indésirables, et qui évitera la prise d'une telle molécule. Cependant, si la dépendance est déjà installée, une notification au CEIP est indispensable.

Exemples de produits notifiés : (57)

<u>Médicaments sur ordonnance :</u>	<u>Médicaments conseils :</u>
<ul style="list-style-type: none"> - anxiolytiques/hypnotiques, - neuroleptiques, - antidépresseurs, - antalgiques opiacés, - psychostimulants. 	<ul style="list-style-type: none"> - antalgiques codéinés , - antitussifs opioïdes, - sédatifs (anti-histaminiques anti-H1).

II. Le rôle du pharmacien au quotidien

1) Automédication

Depuis plusieurs années, on assiste à une demande de plus en plus forte des patients pour avoir accès à des médicaments sans devoir recourir à une consultation médicale et donc à une prescription, notamment car les rendez-vous chez le médecin sont de plus en plus difficiles à obtenir. La proximité et la disponibilité sont des atouts majeurs du pharmacien, lui conférant le rôle de premier interlocuteur avec le patient. Or, de nombreux médicaments disponibles en pharmacie sans ordonnance contiennent des substances psychoactives et peuvent être à l'origine d'abus. Lorsque le pharmacien est confronté à une situation où le médicament demandé contient une substance psychoactive, il doit être très vigilant à ce que ce médicament ne soit pas utilisé à des fins récréatives, et si aucune dépendance n'est encore suspectée, il doit mettre en garde le patient d'un tel effet indésirable. D'autres effets indésirables sont également susceptibles d'apparaître, mais la pharmacodépendance reste la principale cause du mésusage qui peut être fait par la suite avec ces substances.

La pharmacodépendance se définit comme la dépendance psychique, c'est-à-dire la compulsion à prendre de la drogue, par plaisir ou pour éviter le déplaisir, et physique, c'est-à-dire le syndrome de manque allant de l'inconfort à la mort. La pharmacodépendance n'implique pas forcément le mésusage du médicament. En effet, l'usage détourné d'un médicament est l'utilisation volontaire de celui-ci à des fins festives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique). Or il existe de nombreuses situations où le patient se retrouve prisonnier, contre son gré, des effets néfastes de dépendance de certains médicaments et pour autant ce patient n'est pas un toxicomane. En effet, de nombreux médicaments, disponibles sans ordonnance, contiennent des substances psychoactives présentant un potentiel addictif. C'est la face sombre de l'automédication. Sombre parce qu'elle est largement méconnue et parce qu'elle révèle comment la consommation abusive de certains médicaments peut aboutir à une dépendance, le plus souvent à l'insu du consommateur. Le rôle du pharmacien est de contrôler la délivrance de ces médicaments et de prévenir le patient des risques encourus.

Si l'on prend l'exemple des antalgiques, d'une manière générale, ils figurent parmi les médicaments les plus utilisés dans le monde, qu'ils soient délivrés sur ordonnance ou sans ordonnance. Les antalgiques délivrés sur conseil du pharmacien ou sur demande du patient, sans ordonnance, sont en général bien tolérés lorsqu'ils sont pris pendant de courtes périodes et aux doses recommandées. Cependant, leur utilisation prolongée peut engendrer des risques pour la santé, dont les patients ne sont pas toujours conscients. En France, des opioïdes faibles, comme la codéine, peuvent être délivrés sans ordonnance aux patients. Pourtant, leur emploi est associé aux mêmes types de risques que ceux des opioïdes forts. Parmi les consultations aux urgences liées à un emploi non médical des opioïdes, une partie de celles-ci concernerait la codéine. La codéine fait l'objet d'usage détourné, au même titre que certains opioïdes forts, et des cas d'abus et de dépendance importants sont fréquemment rencontrés en officine. Par ailleurs, une forte consommation de codéine chez des personnes prenant un autre dépresseur du système nerveux central a été associée à une augmentation du risque d'accidents de la circulation entraînant des lésions corporelles. Malgré tous les risques que prennent certains patients en consommant ces médicaments de manière chronique, on observe toujours une forte utilisation de ces médicaments en France. Les raisons de cette consommation en automédication sont le plus souvent les lombalgies et les céphalées chez l'adulte jeune et les douleurs liées à l'arthrose, suivies des atteintes rhumatismales

inflammatoires, chez les personnes de plus de 65 ans. Cette consommation d'antalgiques touche plus particulièrement les adultes âgés de plus de 65 ans. En effet, l'utilisation de ces médicaments augmente avec l'âge en même temps que les différents types de douleur augmentent, et il est estimé que, à un moment donné, 20 à 30% des personnes de plus de 65 ans prennent au moins une préparation antalgique dans les pays développés.

Le sujet de préoccupation majeur est la méconnaissance des patients. En effet, on considère que la moitié des consommateurs d'antalgiques sans ordonnance ne sont pas inquiets au sujet d'effets indésirables potentiels de ces médicaments. Certains pensent qu'il y a moins de risques avec des antalgiques en automédication que sur prescription et d'autres prennent des doses plus importantes que celles recommandées sur l'emballage. Ainsi, les risques inhérents à l'automédication sont dus aux caractéristiques pharmacologiques des analgésiques couplées à une banalisation de leur emploi.

Ce phénomène de mésusage ne concerne pas que la codéine. D'autres molécules sont impliqués et sont disponibles à l'officine sans ordonnance, comme les antitussifs opiacés ou certains antihistaminiques anti-H1, tels que la doxylamine. Ce phénomène de mésusage et de dépendance prend de plus en plus d'ampleur et n'est pour l'essentiel pas chiffré. Il se situe dans la « zone grise » de la réalité médicamenteuse, c'est-à-dire une zone que personne, pas même les pouvoirs publics en charge de la sécurité sanitaire, ne cherche véritablement à éclairer. (58) (59)

a- Médicaments responsables de mésusage, pouvant être obtenus sur simple demande au pharmacien.

a-1- La codéine

La codéine est un dérivé semi-synthétique de la morphine, considéré comme un antalgique de pallier II selon la classification de l'OMS (effet analgésique 5 à 10 fois plus faible que celui de la morphine et durée d'action de 4 heures). Elle a un effet dépresseur respiratoire faible, utilisé dans les antitussifs. Elle subit au sein de l'organisme une transformation qui permet sa métabolisation rapide en morphine à hauteur de 10% en moyenne de la dose administrée. Toutefois, l'efficacité de la métabolisation est variable suivant les individus et les groupes ethniques. En effet, l'élément responsable de cette transformation est une enzyme, le cytochrome CYP2D6 que toute le monde ne possède pas. Elle est considérée comme peu toxicomanogène. Cependant, la réalité est toute autre : la codéine est une alternative utilisée par de nombreux toxicomanes, surtout sous forme de sirop antitussif. (36)



Figure 26 : La codéine.
<http://opioids.com/codeine/faq.html>

La codéine peut être utilisée comme antidouleur. En France, de nombreuses spécialités associant un antalgique à de la codéine peuvent être obtenues en pharmacie sans que le client ne présente une ordonnance médicale. On retrouve par exemple le CoDoliprane®, qui est l'un des plus connus. De nombreuses spécialités différentes peuvent ainsi être acquises sans ordonnance et sans limitation dans le temps. Elles se situent toutefois derrière le comptoir de l'officine, aussi le consommateur doit-il la demander au pharmacien.

De nombreuses situations de mésusage concernant la codéine, obtenue sans prescription médicale, sur simple demande au pharmacien, peuvent être observées. On en retrouve par exemple chez des patients atteints de pathologies psychiatriques. C'est dans le cadre d'un usage détourné que la codéine, comme d'autres opiacés, leur permet de constater des effets positifs sur leurs pathologies, psychiatriques ou neurologiques. Ces patients peuvent alors se procurer, à leurs risques, sans légalité et sans avis médical, leurs premiers traitements psychotropes en automédication détournée à la pharmacie.

La codéine peut aussi être utilisée en traitement de substitution quand la prise des opiacés cherche à être maîtrisée (méthadone et buprénorphine). La frontière entre un soulagement de troubles psychiques et une toxicomanie par codéine que l'on pense récréative, est difficile à définir. Ce qui peut sembler être un acte de toxicomanie n'est parfois qu'un remède ultime à des symptômes douloureux lourds, sourds et handicapants qui trouvent alors un soulagement que les autres médicaments n'apportent pas.

De plus l'utilisation de la codéine peut entraîner une pharmacodépendance chez l'utilisateur contre son gré. En effet, lorsque ce médicament est utilisé à des fins antalgiques, le patient peut se retrouver prisonnier d'un cercle vicieux. L'abus de codéine a un effet paradoxal : cette molécule entretient la douleur. Alors qu'au début la codéine peut soulager les symptômes des patients, ceux-ci vont finalement continuer à en prendre pour atténuer des douleurs dont elle est la cause. Parmi les conséquences d'un tel usage, la perte de vigilance va entraîner une augmentation du risque d'accidents de la route ou de la vie quotidienne. Le mésusage que l'on peut rencontrer dans ce genre de situations est donc involontaire. Le patient devient dépendant de son médicament inconsciemment ou s'il en est conscient, il ne peut rien faire pour arrêter ce phénomène. Le pharmacien doit donc prévenir le patient de tels risques, et lui conseiller une utilisation limitée dans le temps afin de ne pas développer de dépendance. Si les douleurs persistent au-delà du traitement, il conseillera alors au patient de consulter son médecin pour trouver une autre alternative, même si malheureusement, dans de nombreuses situations concernant des maladies chroniques lourdes, telles que des maladies inflammatoires par exemple, il n'existe pas d'autres solutions pour combattre la douleur. Si le patient prend en plus, un traitement dépressif du système nerveux central, comme des benzodiazépines, c'est

au pharmacien de ne pas conseiller de médicament contenant de la codéine et de diriger le patient vers un autre médicament antidouleur de pallier I, comme le paracétamol seul. Il en est de même pour les patients présentant déjà une dépendance pour un autre produit, comme l'alcool par exemple, car le risque de dépendance à la codéine est alors majoré.

La codéine peut aussi être utilisée pour ses propriétés antitussives. Un autre célèbre médicament, le Néo-Codion®, contenant de la codéine, disponible en comprimés ou en sirop et utilisé officiellement pour calmer les toux sèches d'irritation chez l'adulte, est susceptible d'entraîner une dépendance et des cas d'abus. Il est parfois présenté comme la « méthadone des pauvres ». Depuis l'arrivée des traitements de substitution et notamment de la buprénorphine haut dosage en France, l'usage de ce médicament semble s'être modifié. On observe une diminution de la consommation du Néo-Codion®, avec un profil des consommateurs et des modalités de consommation modifiés.

En 2009, le CEIP de Nancy a réalisé une enquête d'addictovigilance sur le Néo-Codion® sous forme comprimé, dans sa région. Cette enquête a permis de mettre en évidence la diminution de la consommation de ce médicament, avec une chute du nombre moyen de demandes de Néo-Codion® par pharmacie et par semaine en 1997 suivie d'une diminution progressive depuis cette date et jusqu'en 2009. D'après les données OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux), la population usagère de Néo-Codion® est vieillissante, l'âge moyen des consommateurs serait d'environ 39 ans en 2008, et l'usage quotidien est en diminution, avec une consommation de une à trois boîtes en moyenne par jour. Les consommateurs ont souvent recours au Néo-Codion® par défaut de disponibilité d'un autre opiacé ou en raison du refus d'un cadre thérapeutique. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait alors jugé le Néocodion® utile car il s'agit du seul produit de substitution disponible, en accès bas seuil ou en « dépannage ». (60) L'usage du Néo-Codion® s'inscrit maintenant plutôt dans un cadre de polyconsommation dans un but de recherche de sensations et non comme moyen de substitution. Il faut savoir que ce phénomène du Néo-Codion® est pour l'essentiel apparu en France il y a un quart de siècle. On pouvait alors en acheter la quantité désirée dans une pharmacie. Ce n'est plus le cas aujourd'hui : une seule boîte à la fois est désormais autorisée lors de la vente. Cependant, il est très facile pour les consommateurs de contourner cette règle, en allant acheter les boîtes de Néo-Codion® dans plusieurs pharmacies différentes et/ou de faire acheter ces boîtes par différentes personnes. Le phénomène de polyconsommation, concernant le NéoCodion® est maintenant de plus en plus répandu en France. C'est donc au pharmacien d'être vigilant et d'essayer de comprendre quelles sont les raisons d'une telle consommation, pour ensuite pouvoir proposer une solution au consommateur, si toutefois celui-ci est ouvert à une telle discussion et apte à se prendre en charge. (58) (61) (62)

a-2- Les antitussifs opiacés

De la même manière que les médicaments contenant de la codéine, les sirops antitussifs opiacés sont disponibles en vente libre à l'officine. Tous les sirops antitussifs opiacés peuvent être détournés de leur usage car ce sont tous des dérivés morphiniques entraînant un risque de pharmacodépendance au long cours. Parmi ces sirops, certains contiennent de la codéine, et sont donc bien connus pour leur mésusage. Il existe également d'autres sirops antitussifs opiacés, disponibles sans ordonnance, comme ceux contenant de la codéthyline (Clarix TS®), de la noscapine (Tussisédal®) ou du dextrométhorphan (Tussidane®, Drill®).

Tous ces sirops sont considérés comme peu, voire pas toxicomanogènes. Ils présentent les mêmes effets indésirables que la codéine. (36)

L'utilisation prolongée de certains de ces sirops et/ou à forte dose, peut entraîner un risque de dépendance, malgré la mention « non toxicomanogène » sur les documents officiels. Ils peuvent également entraîner un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

Par exemple, pour être utilisé à des fins récréatives, le dextrométhorphanne doit être consommé à des doses supérieures à celles indiquées pour obtenir l'effet anti-tussif. Cela implique qu'il est nécessaire de prendre une quantité de médicament plus importante que celle prévue pour une utilisation optimale. Pour prendre de telles quantités, il faut donc que ce soit un usage volontaire. Les effets psychotropes de ce sirop comprennent une désorientation spatio-temporelle, c'est-à-dire que le temps semble ralentir, voire s'arrêter. Le sujet perd la notion de la peur et ressent des hallucinations visuelles et auditives. Les usagers de cette molécule divisent les effets ressentis en cinq plateaux : le premier correspondant aux effets très légers et le cinquième à des effets très intenses et très longs. Ce dernier plateau est également appelé « plateau sigma » et est associé à une expérience très désagréable chez les usagers l'ayant atteint. Les effets recherchés par les toxicomanes sont donc principalement des effets hallucinogènes et dissociatifs. Ils recherchent des stimulations physiques et intellectuelles, entraînant ainsi de nombreuses conséquences néfastes, quelles soient judiciaires, sanitaires ou psychiques.

En 2009, les niveaux de consommation d'antitussifs opiacés étaient les plus élevés au Danemark, en France, en Finlande et en Suède, avec une augmentation en France alors qu'ils diminuent ou restent stables dans les autres pays. En France, on note, entre 2002 et 2009, une augmentation de consommation des deux antitussifs opiacés que sont la pholcodine (obtenue uniquement sur ordonnance) et le dextrométhorphanne, tandis que la consommation de codéine et d'éthylmorphine reste stable, à un niveau inférieur.

Il est à noter, depuis 2009, une augmentation discrète mais constante de la consommation des antitussifs opiacés, principalement liée à l'augmentation de la consommation de pholcodine et de dextrométhorphanne. Le nombre de cas d'abus et de dépendance des antitussifs opiacés rapportés au système d'addictovigilance évolue peu avec la persistance d'un bruit de fond constant d'usage détourné du Néocodion® et des cas sporadiques d'utilisation des autres antitussifs opiacés. C'est la codéine qui reste majoritairement détournée, car c'est la molécule la mieux connue des toxicomanes. Les autres antitussifs opiacés sont moins connus pour leur risque de pharmacodépendance et donc moins utilisés par les toxicomanes. Le pharmacien doit surtout mettre en garde les patients désirant un médicament pour traiter leur toux, qu'à long terme ces sirops présentent comme effets indésirables une dépendance. (60) (63)

a-3- Les antihistaminiques H1

Présents dans le Donormyl® (doxylamine), en vente libre en pharmacie, les antihistaminiques anti-H1 sont dans ce cas-là, utilisés comme hypnotiques en raison de leur effet sédatif. Les effets indésirables, notamment chez les personnes âgées, sont des effets anticholinergiques. Contrairement à la codéine, qui possède le même mécanisme d'action que la morphine et dont l'effet de pharmacodépendance est avéré, la dépendance aux antihistaminiques est principalement psychologique. C'est la peur de ne pas dormir qui préside à la poursuite de la consommation. Beaucoup de consommateurs prennent la doxylamine quotidiennement pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Or la durée recommandée, spécifiée sur la notice, est inférieure à cinq jours (pour des insomnies occasionnelles). Une dépendance s'installe donc chez de nombreux utilisateurs. Cela pose plusieurs problèmes. D'abord, l'efficacité des antihistaminiques anti-H1 sédatifs a été évaluée au court terme et rien ne

garantit leur efficacité au-delà de quelques jours ou quelques semaines d'utilisation. La durée maximale de traitement recommandée est de cinq jours. Au-delà de ce délai, il est conseillé d'arrêter ce médicament et de consulter un médecin. De plus, ces médicaments entraînent, comme la codéine, des problèmes de vigilance. Une prise prolongée pose donc la question d'un risque accru d'accidents de la route ou d'accidents de la vie quotidienne. (36)

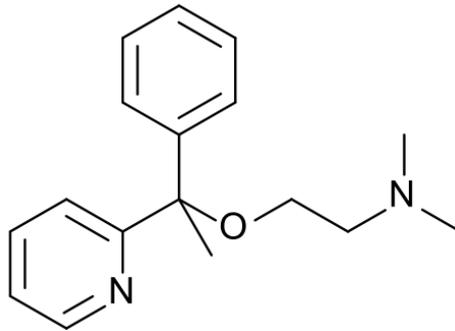


Figure 27 : La doxylamine.
<http://medicalcheatsheets.blogspot.fr/2011/05/generic-dozile-tablets-doxinate-uses.html>

Que ce soit pour traiter des insomnies occasionnelles ou des allergies, tous les antihistaminiques présentent le même risque potentiel de dépendance au long cours. Ainsi, des patients débutants des antihistaminiques pour traiter une simple allergie peuvent aussi se retrouver, malgré eux, dépendants et prisonniers d'un phénomène de pharmacodépendance qu'ils ne connaissent ni ne maîtrisent pas. (58) (64)

b- Evaluation du mésusage, de l'abus et de la dépendance aux médicaments à l'officine.

Une étude pharmacoépidémiologique a été menée en 2007 sur la région Midi-Pyrénées par cinq pharmaciens et épidémiologistes français, dont Anne Roussin, professeur de pharmacologie à la Faculté de des Sciences pharmaceutiques de Toulouse. Cette étude porte sur les médicaments disponibles à l'officine sans ordonnance, sur simple demande ou sur conseil du pharmacien, utilisés pour le traitement symptomatique de pathologies bénignes. Or, comme on a pu le voir, de nombreuses spécialités disponibles en officine sans ordonnance, contiennent des substances psychoactives ayant un potentiel addictif. L'objectif de cette étude est de quantifier le mésusage lié à la vente de ces médicaments, le détournement de l'usage thérapeutique conventionnel, l'abus et la dépendance aux médicaments pouvant être obtenus sans ordonnance et faisant l'objet d'une demande spontanée par les patients.

Cette étude a été réalisée en 2007, sur une période de deux mois, dans 100 officines de Midi-Pyrénées. Le personnel des pharmacies proposait aux patients demandant un médicament disponible en vente libre, de remplir un questionnaire anonyme. Les questions portaient sur le sujet de la perte de contrôle de l'utilisation de ces médicaments. L'objectif de ce questionnaire est d'étudier le mésusage qu'il en est fait.

Deux groupes ont été réalisés. Tous les patients demandant un médicament appartenant à une liste de médicaments d'automédication et contenant des substances psychoactives ont été sollicités afin de répondre à ce questionnaire. Ils constituaient ainsi le premier groupe. De nombreux médicaments contenant des substances psychoactives sont disponibles au grand public et sont donc concernés par cette enquête. Un deuxième groupe, le groupe témoin, était constitué de patients demandant des antiacides. Ils ont également répondu au questionnaire.

Au final, 32% des pharmacies sollicitées ont participé à l'enquête. Seulement 4,8% des patients sollicités ont refusé de compléter le questionnaire proposé par le personnel de pharmacie. Le questionnaire a été complété à l'intérieur de la pharmacie par 53,3% des patients. Les autres patients ont emporté le questionnaire hors de la pharmacie et 31,7% d'entre eux l'ont renvoyé à l'aide d'une enveloppe T. Le taux de participation des patients a été de 64,9%.

Les taux de mésusages et/ou de détournement de l'usage thérapeutique conventionnel, d'abus et de dépendance étaient significativement plus élevés chez le groupe constitué de patients demandant des médicaments contenant des substances psychoactives, que ceux observés chez le groupe témoin avec les antiacides. Dans le groupe « codéine », parmi les 36% de patients ayant pris le médicament le mois précédent :

- 15,1% ont fait un mésusage du médicament et/ou l'ont utilisé à des fins non médicales, les raisons évoquées étant : « besoin », « lutter contre le stress », « se sentir bien », « toxicomanie »,
- 7,5% étaient des cas d'abus (prises en quantité trop importante avec des conséquences néfastes),
- 7,5% ont présenté des critères de perte de contrôle de l'utilisation du médicament liée à la dépendance à la substance pour la recherche de ses effets psychoactifs ou pour le soulagement de la douleur.

En conclusion, la moitié des patients ayant pris de la codéine le mois précédent cette étude n'avaient pas informé leur médecin traitant de cet usage. Le pharmacien était donc le seul interlocuteur à avoir eu connaissance de cette consommation. Cette étude confirme les cas de mésusage liés à la prise de codéine, mésusages qui sont habituellement difficiles à quantifier du fait de leur accès à l'officine sans ordonnance et donc sans trace. L'utilisation de questionnaires anonymes est une méthode intéressante car elle permet de recueillir des données fiables. En effet, les patients faisant un mésusage de ces médicaments seraient beaucoup moins nombreux à l'avouer devant un professionnel de santé, de peur d'être jugé. Ce médicament étant disponible sans ordonnance à l'officine, il est donc facile pour ces consommateurs de se procurer leur « drogue ». Ainsi, dans le cas des demandes spontanées de ces médicaments, le pharmacien est le seul interlocuteur professionnel de santé. Ceci met encore plus en avant son rôle dans le conseil au patient lors de la délivrance de médicaments à potentiel d'abus et de dépendance. Il a une place privilégiée qui lui permet de surveiller le patient dans sa vie quotidienne, lorsque celui-ci vient régulièrement chercher son médicament. (65)

2) La relation pharmacien/patient.

Plusieurs professionnels de santé sont concernés par la prise en charge de patients traités par des psychotropes : les psychiatres, les médecins généralistes et les pharmaciens. Ces acteurs de santé, qui sont des professionnels polyvalents, doivent agir de façon concertée et cohérente afin d'assurer au patient un discours structuré et rationnel. Ils permettent ainsi une prise en charge globale du patient, qui a la chance de se voir confié à des professionnels compétents et complémentaires.

Les médecins généralistes sont les premiers acteurs de proximité en contact avec le patient. Grâce aux échanges fréquents qu'ils peuvent développer avec leurs patients, ils ont un rôle central dans le repérage, le diagnostic, l'évaluation, l'accompagnement et l'orientation des personnes présentant des troubles comportementaux ou des conduites addictives. Dans ce

dernier cas, le motif de l'addiction est rarement évoqué par le patient tout seul, surtout lors des premiers rendez-vous et c'est donc un travail de longue haleine que doit mener le médecin afin de mettre en évidence un tel comportement. Le fort lien de confiance qui s'installe petit-à-petit et qui unit, le plus souvent, un patient à son médecin favorise le dialogue, notamment sur les comportements de dépendance qui sont souvent des sujets tabous pour le patient. Les problèmes d'addiction peuvent venir de drogues illicites, mais aussi de médicaments, qui étaient prescrits pour soigner une pathologie et dont la dépendance qu'ils entraînent, les a rendus très vite indispensables pour le patient contre son gré, le replongeant ainsi dans le mal alors qu'il en sortait juste. Les troubles comportementaux peuvent également être mis en évidence après plusieurs visites, lorsque le patient lui-même n'a pas conscience de ses troubles et qu'il consulte son médecin pour d'autres raisons. Après avoir analysé la gravité de la situation, le rôle du médecin est alors d'orienter le patient vers un psychiatre, qui pourra mettre en place un traitement adapté. Les médecins généralistes sont le plus souvent le premier recours des patients. Ils doivent donc prêter une oreille attentive au mal-être du patient, et prendre le temps de discuter afin de laisser au patient la liberté de s'exprimer. La prescription étant un acte primordial, que les patients attendent religieusement à la fin d'une consultation, les médecins doivent réfléchir très sérieusement avant de prescrire des produits pour lesquels un mésusage est bien connu, et dont une dépendance est possible. Certains produits répondent à des effets de mode, qui nécessitent une bonne connaissance des pratiques et une adaptation constante. Lorsqu'il s'agit de MSO, il est fréquent de rencontrer des patients demandeurs de prescription de Subutex®. La prescription immédiate par le médecin n'est pas la première réponse à adopter. Il doit d'abord évaluer par un examen l'état de santé du patient, échanger sur son parcours de vie, expliquer le traitement et l'importance du contact avec le pharmacien. Deux solutions peuvent alors voir le jour. La première serait d'établir une prescription de Subutex® de sept jours maximum avec un dosage adapté. Un nouveau rendez-vous médical à court terme est indispensable pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement, la persévérance de sa motivation et un éventuel mésusage. Une deuxième solution est également possible : ne pas prescrire pour se donner le temps d'apprécier les motivations et la pertinence d'un traitement de substitution en l'expliquant au patient. Un rendez-vous à court terme peut être fixé pour initier un traitement par MSO. Le but dans les deux cas est de montrer au patient que la prescription de tels médicaments n'est pas anodine, c'est un acte qui nécessite réflexion de la part du médecin et une simple demande du patient n'aboutit pas systématiquement à une prescription.

Les pharmaciens d'officine prennent ensuite le relais. Ce sont également des professionnels de santé de premier recours du fait d'une grande présence sur le territoire, d'une grande disponibilité et d'une amplitude horaire large. Ils peuvent être consultés à tout moment de la journée, sans prise de rendez-vous. En ce qui concerne les patients souffrant de problèmes de dépendance, ils présentent souvent une personnalité mal construite, mal structurée, un entourage familial chaotique, une histoire en lambeaux, de grandes difficultés relationnelles, une faible tolérance à la frustration, autant de raisons qui peuvent être liées à leurs problèmes d'addictions. Offrir à la fois un lien et une structure peut leur permettre de mettre de la cohérence dans leur existence. Mettre un cadre clair autour de la prescription médicamenteuse est une mesure nécessaire, qui peut rassurer le patient. Le maintien du lien avec l'utilisateur n'implique pas que l'on acquiesce à toutes ses demandes médicamenteuses. Au contraire, à long terme, une attitude structurante est reconnue par l'utilisateur comme la preuve de notre sérieux à son égard, du souci que l'on porte à sa santé et du respect que l'on a pour sa personne. Il n'est toutefois pas toujours aisé de créer un lien de confiance avec un tel patient au sein de la pharmacie. La présence du personnel et de nombreuses personnes patientant dans la file d'attente, peuvent bloquer le patient, et nuire à une discussion constructive. C'est

pourquoi le pharmacien doit se montrer très disponible, notamment en prenant l'initiative d'aborder lui-même le sujet de l'addiction.

La rencontre entre le pharmacien et le patient est donc un véritable rendez-vous. Pour des patients qui n'envisagent pas de consulter un médecin puisqu'ils ne se sentent pas malades, le pharmacien permettrait d'éviter des retards au diagnostic par défaut de dépistage des pathologies psychiques lourdes. Plus de la moitié des patients souffrant de pathologies psychiatriques modérées ne sont pas vues par les psychiatres. Le pharmacien a un rôle de pharmacovigilance important. En effet, le patient entre à l'officine de pharmacie en premier recours en vue d'obtenir un conseil pharmaceutique lorsque le diagnostic médical ne lui semble pas nécessaire. L'accès étant libre et facile, la pharmacie est une porte d'entrée naturelle, proche et identifiée dans le parcours de soins. L'instauration de ce réflexe patient-officine avec la mise en place de la médication officinale permet d'éviter des consultations médicales inutiles grâce à la compétence d'un professionnel de santé disponible. Il s'agit également de permettre l'accès sans contrainte à un professionnel reconnu, pour éviter l'automédication du patient livré à lui-même et ainsi lutter contre le mésusage du médicament, souvent inefficace et dangereux. Le pharmacien réoriente le cas échéant le patient vers le médecin, généraliste ou spécialiste, pour les pathologies nécessitant un diagnostic et une prise en charge rapide hors de son champ de compétence.

Le pharmacien a également un rôle de dispensation et non de délivrance, car dans le terme « délivrance » il manque toute cette dimension d'éducation thérapeutique du patient. Tout au long de son traitement, le pharmacien est un interlocuteur important pour le patient, il est donc essentiel que s'établisse entre eux une relation de confiance réciproque. Lorsqu'il s'agit de MSO, le mésusage étant fréquent, le rôle d'encadrement du pharmacien est indispensable. Différentes modalités d'accueil et de délivrance sont alors possibles : certains pharmaciens fixent un rendez-vous au patient pour être sûrs d'être présents et disponibles, d'autres préfèrent laisser libre choix au patient quant à l'heure de ses visites. Certains pharmaciens préfèrent recevoir leur patient dans leur bureau ou dans un endroit discret à l'écart du comptoir de l'officine pour préserver la confidentialité de l'acte, alors que d'autres délivrent le produit de substitution au comptoir, comme tout autre médicament. Il n'y a donc pas de règles strictes, chaque méthode ayant ses avantages : la dispensation au comptoir fait partie intégrante du processus de démarginalisation du patient, délivrer à la vue de tous étant le meilleur moyen de ne pas attirer l'attention du reste de la clientèle. La délivrance du produit au bureau permet quant à elle plus de discrétion, de confidentialité et peut permettre d'engager la conversation plus facilement ou de discuter d'éventuels problèmes avec le patient. Le principal étant de traiter le patient comme un patient « normal ».

Pour le toxicomane, le rôle du pharmacien dans le suivi est important : observance, tolérance, rester en contact avec le médecin prescripteur pour l'informer de l'évolution du patient, prévenir le médecin en cas de constatations de falsifications ou de vols d'ordonnances, de rythmes de dispensation trop ou pas suffisamment rapprochés ou de l'existence de multiples prescripteurs. De plus, il est conseillé de faire une copie des ordonnances falsifiées et de les adresser au CEIP. C'est dans cette partie du rôle que certains usagers considèrent les pharmaciens comme des policiers, mais ceux qui ont cette image font un mésusage important de certains psychotropes et n'ont pas établi de relation de confiance avec le pharmacien. Les pharmaciens d'officine peuvent faire partie d'un réseau structuré de prise en charge des toxicomanes. La prise en charge des toxicomanes à l'officine n'est pas une chose toujours facile à réaliser, et certains pharmaciens refusent encore de délivrer les produits de substitution par exemple, par peur des problèmes que cela peut leur apporter (agression, cambriolage, risque de mésusage...etc.).

Enfin, malgré parfois un sentiment de méfiance réciproque entre patient et pharmacien au début du traitement, le pharmacien découvre progressivement une autre dimension de ces clients, avec la satisfaction de voir un ancien toxicomane retrouver peu à peu sa place dans la société et devenir un client comme les autres ou de voir une patiente au parcours chaotique devenir mère. Le pharmacien a le privilège de pouvoir suivre et participer à cette évolution, ce qui est très gratifiant dans notre métier qui a parfois du mal à trouver un équilibre entre dimension commerciale et médicale.

En ce qui concerne les MSO, la relation de confiance est d'autant plus importante quand le produit de substitution est le Subutex®. En effet, les patients sous méthadone qui passent en ville sont normalement des patients stabilisés et qui posent donc peu de problèmes. La prescription et la délivrance de la méthadone étant d'ailleurs très réglementée, le risque de dérapage est très faible. Par contre, le cadre étant moins strict pour le Subutex®, le pharmacien doit être vigilant s'il détecte un nomadisme médical, il ne doit donc pas devenir un fournisseur malgré lui.

Certains pharmaciens conseillent la délivrance quotidienne à l'officine au début du traitement avec même la possibilité de prise sur place. Puis, en fonction de l'observance, le rythme de délivrance va se calquer sur celui des consultations.

Dans son rôle de conseiller du médicament, le pharmacien doit rappeler :

- la voie spécifique d'administration du MSO : sublinguale pour la buprénorphine (avec une dissolution lente d'environ 10 minutes, la prise du dosage 8 mg avant le 2 mg) et orale pour la méthadone ;
- la nécessité de stockage sécurisé (notamment pour les enfants et la méthadone gélules) ;
- les effets indésirables possibles (notamment les sueurs pour la méthadone, troubles du sommeil) et la nécessité de rester vigilant lors de leur survenue ;
- les risques d'interactions médicamenteuses avec les traitements antidouleur, les benzodiazépines et autres co-prescriptions ;
- les risques d'interactions avec les opiacés si la consommation continue (risque d'overdose si prise concomitante de méthadone et d'héroïne par exemple) ;
- les règles d'observance ;
- les conseils hygiéno-diététiques, par exemple pour le sirop de méthadone contenant du saccharose, le pharmacien doit conseiller un brossage dentaire régulier et un suivi odontologique.

Le patient devient ainsi acteur dans la gestion de son traitement. En l'impliquant de cette manière, le pharmacien entretient sa motivation dans la lutte contre la toxicomanie et dans la poursuite du traitement. La diminution progressive du dosage du Subutex® est un signe de réussite pour le pharmacien comme pour le médecin, mais surtout pour le patient lui-même. Car malheureusement, il est très fréquent de voir des cas de patients prenant pendant plusieurs années le Subutex®, toujours au même dosage, et souvent le plus élevé, sans jamais diminuer ni montrer de signes allant dans le sens d'un sevrage. Pour ces patients, le médicament est très souvent associé à d'autres substances illicites, et le Subutex® n'est qu'un moyen de plus de se droguer. Il peut entraîner, en effet, une forte dépendance physique et psychique. Lorsqu'il est détourné de son usage, ses effets se rapprochent de ceux de l'héroïne : extase, euphorie, détente totale.

La prise en charge de la dépendance aux opiacés par des MSO répond donc, pour les professionnels de santé à trois objectifs concrets :

- diminuer et si possible arrêter la consommation des opiacés illicites dans une perspective de réduction des risques en s'accommodant du maintien de la

- pharmacodépendance, peut-être à vie ;
- inscrire le patient dans une démarche de soins, c'est-à-dire l'impliquer dans le traitement ;
 - travailler en réseau pour une approche médicale psychologique et sociale. (43) (66) (67) (68) (69)

En ce qui concerne les dispensations de benzodiazépines, la dimension de mésusage est beaucoup plus vaste. Elle ne concerne pas le même type de patients ni le même nombre. Les ordonnances comportant au moins une benzodiazépine sont beaucoup plus fréquentes que celles de MSO, et pourtant un traitement par de telles molécules n'est pas à prendre à la légère. Le patient peut rapidement devenir dépendant contre son gré et rentrer dans la spirale infernale de l'addiction. Les benzodiazépines sont souvent prescrites à tort chez des patients qui n'en ont pas un besoin réel ou qui pourraient prendre un autre traitement plus adapté et plus « doux ». De plus, elles sont souvent prescrites sur une trop longue durée ou en quantité excessive, notamment chez les personnes âgées, plus fragiles, ce qui engendre des effets indésirables plus prononcés et un sevrage plus difficile. Le rôle du pharmacien se situe alors dans la prévention du risque de pharmacodépendance au long terme, notamment lorsqu'il s'agit d'une première prescription. Il doit également rappeler quelques uns des effets indésirables aux patients, comme par exemple le risque de somnolence, sans non plus l'effrayer, et il peut aussi expliquer que la durée maximale de prescription d'une benzodiazépine anxiolytique est de trois mois et que celle d'un hypnotique est d'un mois. Le but du pharmacien est de faire prendre conscience au patient que, même si l'usage des benzodiazépines est très répandu en France, les conséquences d'un traitement peuvent être lourdes. Le dialogue est souvent plus facile à instaurer avec des patients traités par des benzodiazépines qu'avec des patients traités par des MSO. Toutes les classes sociales peuvent être concernées par un tel traitement, de tout âge. Cependant, lorsque le traitement est installé depuis plusieurs années, qui plus est chez des personnes âgées, il est beaucoup plus difficile pour le pharmacien de faire comprendre au patient que le médicament qu'il prend depuis plusieurs années et dont il s'est attaché, est dangereux et ne devrait pas être prescrit pour des durées aussi longues.

CONCLUSION

Malgré les progrès incontestables qu'ont apportés les psychotropes à la médecine depuis leur découverte, le sujet du mésusage est au cœur de nombreux débats depuis plusieurs années. En effet, cette famille de médicaments étant très vaste, différents types de mésusage peuvent être rencontrés selon la classe de médicaments touchée. Toutefois, le point commun pour l'ensemble des psychotropes concerne la problématique de la surconsommation de ces médicaments en France, par rapport à nos voisins européens. A commencer par les médias, qui rappellent régulièrement les consommations faramineuses des français pour ces médicaments. Alors faut-il limiter la prescription des médicaments psychotropes ?

Les interdire, provoquerait une souffrance insoutenable pour des millions d'individus dans le monde, en les privant de leur seul moyen de se soigner, ou au moins d'alléger leurs souffrances. Cependant, prescrire automatiquement ces médicaments n'est pas non plus la solution. Il ne faut pas oublier que ces traitements possèdent des effets indésirables lourds de conséquences et qu'il est rare de les voir consommer seuls, mais combinés à un autre psychotrope ou à une autre substance d'une classe différente. Les interactions pharmacologiques impliquant les psychotropes sont nombreuses et diverses, et certaines associations peuvent être préjudiciables pour le patient. Il importe donc de rester vigilant afin de minimiser les risques de morbidité et de mortalité liés à cette polyconsommation.

Le pharmacien a tout son rôle dans l'information et la mise en garde auprès des malades. Il doit développer une relation de confiance et un dialogue avec ses patients afin de s'assurer de la bonne compréhension du traitement et de la réponse aux attentes. Il a une place de pivot entre les différentes professions intervenantes et doit assurer la transmission des informations entre toutes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Robert, Paul.** *Le Petit Robert, dictionnaire de la langue française.* 2000.
2. **Landry Yves, Gies J-P.** *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique.* Dunod, 2009.
3. **Roussin, Anne.** Cours de quatrième année de pharmacie. *Les analgésiques.* Toulouse . 2012.
4. **Visseaux, Claire.** *PHARMA-MEMO. Médicaments.* Vernazobres-grego.
5. **Gairin, J-E.** Cours de quatrième année de pharmacie. *Les neuroleptiques.* Toulouse . 2012.
6. **Ansm.** Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) 1mg. <http://ansm.sante.fr/>. [En ligne] 05-2013. [Citation : 28-06-2014.]
7. **Taboulet F.** Cours de cinquième année de pharmacie, filière officine. *La dispensation du médicament : cadre juridique.* Toulouse. 2013.
8. **Meddispar.** Methadone. [En ligne] 06-2014. [Citation : 25-05-2014.] <http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-1/%28type%29/letter/%28value%29/M/%28cip%29/3400933894351>.
9. **Affsaps.** Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. *ansm.sante.fr.* [Citation : 02-05-2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf.
10. **HAS, Commission de la transparence.** Avis de la commission. *www.has-sante.fr.* [En ligne] 07-11-2001. [Citation : 05-31-2014.] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010788.pdf>.
11. **Gonzalez, Alexandra.** Ritaline, "la drogue des enfants" dont les ventes explosent. <http://www.bfmtv.com>. [En ligne] 30-05-2013. [Citation : 28-06-2014.] <http://www.bfmtv.com/societe/ritaline-la-drogue-enfants-dont-ventes-explosent-526328.html>.
12. **Chast, François.** Les origines de la législation sur les stupéfiants en France. *Histoire des sciences médicales-revue de la Société française d'histoire de la médecine.* [En ligne] 2009.
13. **Chaitra T. Ramachandrai, Narayana Subramanyam, Vikram K. Yeragani** Antidepressants: From MAOIs to SSRIs and more. *The National Center for Biotechnology Information (NCBI).* [Citation : 05-25-2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136031/>.
14. La découverte des psychotropes. *Cours IUFM Paris.* [Citation : 03-05-2014.] <http://www.optiond.free.fr/B/psychotropes.PDF>.
15. **Barbier G., Demontes C., Lecerf J-R. et all.** Prison et troubles mentaux : comment remédier aux dérives du système français ? *Sénat : un site au service des citoyens.* [En ligne] 05-05-2010. [Citation : 03-05-2014.] www.senat.fr/rap/r09-434/r09-434.html.
16. **Missa, J.-N.** Le hasard, ferment des psychotropes. *La recherche.* 04-01-2007, 407, p. 56.
17. **Hugnet, Guy.** *Psychotropes, l'enquête.* L'Archipel, 2012.
18. **Debauche, M.** Marché des médicaments psychotropes : construction historique d'une dérive. *Prescrire.* 17-01-2008.
19. **HAS.** La Commission de la transparence : évaluation des médicaments en vue de leur remboursement. *Site de la HAS.* [En ligne] 10-2011. [Citation : 03-05-2014.]

- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf.
20. **Groupe de Recherche "Psychotropes, Politique et Société" du CNRS.** Anxiolytiques, hypnotiques : les facteurs sociaux de la consommation. *Cesames.org*. [En ligne] 1999. [Citation : 03-05-2014.] <http://cesames.org/Documents%20CESAMES/LeMoigne.pdf>.
 21. **OFDT.** Drogues, chiffres clés, 5ème édition. *Site de l'Observatoire Français de Drogues et des Toxicomanies*. [En ligne] 06-2013. [Citation : 03-05-2014.] <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/dce/dcc13.html>.
 22. **Gatinois, Claire.** La France n'est plus leader dans la consommation d'antidépresseurs. <http://www.lemonde.fr>. [En ligne] 26-11-2013. [Citation : 28-06-2014.] http://www.lemonde.fr/idees/article/2013/11/26/la-france-n-est-plus-leader-dans-les-antidepresseurs_3520348_3232.html.
 23. **Inserm.** *Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances*. Editions Inserm, 2012.
 24. **Le Parisien.** *Le médicament Myolastan retiré du marché*. [En ligne] 02-07-2013. [Citation : 13-07-2014.]
 25. **ANSM.** Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. *Site de l'ANSM*. [En ligne] 12-2013. [Citation : 03-05-2014.]
 26. **Le quotidien du pharmacien.** *Antidépresseurs : les régions rurales fortes consommatrices*. 3080, 27-03-2014.
 27. **Prescrire.** *Promotion des médicaments en France : l'IGAS pour un "désarmement" des firmes*. 299, 09-2008, Vol. 28.
 28. **Lemoine, P.** Médicaments psychotropes : le big deal? *Revue Toxibase*. 03-2001.
 29. **Assemblée nationale, M.BRIOT députée.** Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. *site de l'Assemblée Nationale*. [En ligne] 22-06-2006. [Citation : 03-05-2014.] <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp>.
 30. **OFDT.** Produits et thématiques - Médicaments psychotropes. *Site de l'Ofdt*. [En ligne] 08-2013. [Citation : 03-05-2014.] <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/psychotr.html>.
 31. **Chaussée, N.** *Quelles sont les motivations de prescription de benzodiazépines devant la plainte anxieuse d'une personne âgée?* Toulouse. 2013.
 32. **Collin, J.** Rationalité et irrationalité à l'origine du mésusage des médicaments. *adsp*. 27-06-1999, 27, p. 55.
 33. **Moore T.J., Glenmullen J., Furberg C.D.** Prescription Drugs Associated with Reports of Violence Towards Others. [En ligne] 15-12-2010.
 34. **Le Figaro.** Précautions d'emploi : comment le prendre? *Le Figaro*. [Citation : 13-07-2014] <http://sante.lefigaro.fr/medicaments/3069535-myolastan-50mg-cpr-secable-20/5-precautions-d-emploi-1--comment-le-prendre->.
 35. **Legifrance.** Arrêté du 26 décembre 2013 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique . *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 01-2014. [Citation: 25-05-2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028425120>.
 36. **Vital Durand D., Le Jeune C.** *DOROSZ, Guide pratique des médicaments*. Maloine, 2013.
 37. **ANSM.** Point d'information : arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg. www.ansm.sante.fr. [En ligne] 04-2013. [Citation: 05-31-2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information.

38. **SWAPS.** Mésusages du Rivotril, un état des lieux. <http://www.pistes.fr/swaps/index.htm>. [Citation : 13-07-2014.]
39. **Carreras, F.** *Intervention d'un pharmacien inspecteur de santé publique à l'Agence Régionale de Santé Midi Pyrénées, en cours de 6ème année de pharmacie à la faculté de pharmacie de Toulouse.* Toulouse. 2013.
40. **ANSM.** Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol (flunitrazépan). www.ansm.sante.fr. [En ligne] 01-12-2001. [Citation : 31-05-2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Securite-d-emploi-des-medicaments-psychotropes-point-d-information-sur-le-Rohypnol-flunitrazepam>.
41. **Chaussée Nathalie.** *Quelles sont les motivations de prescription de benzodiazépines devant la plainte anxieuse d'une personne âgée?* Université Paul Sabatier, Toulouse III, Faculté de Médecine. 5 février 2013. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine. 2013 TOU3 1011.
42. **HAS.** Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées. *site de la HAS.* [En ligne] 25-09-2012. [Citation : 03-05-2014.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1299994/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees.
43. **Levasseur épouse Coutel Flore.** *Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des femmes sous traitements de substitution aux opiacés.* U.F.R de médecine et de pharmacie de Rouen. Décembre 2012. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie..
44. **Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative.** Trafic de Subutex en France. www.senat.fr. [En ligne] 04-10-2008. [Citation : 03-05-2014.] <http://www.senat.fr/questions/base/2007/qSEQ070600175.html>.
45. **Université de Lille 1.** Bases neurobiologiques de la récompense. www.neurocomp.univ-lille1.fr. [En ligne] 02-2010. [Citation : 31-05-2014.] <http://neurocomp.univ-lille1.fr/Cours%202011-2012/Bases%20neurobiologiques%20de%20la%20r%C3%A9compense%20%28L3%29.pdf>.
46. **Gomes Tania.** *Subutex : le traitement qui a tout d'une drogue.* 655, 27-03-2009, Imprimatur.
47. **Vidalie Anne.** *Subutex : trafic sur ordonnance.* [En ligne] 26-03-2014, L'express. [Citation : 13-07-2014.]
48. **Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives.** Polyconsommation. <http://www.drogues.gouv.fr>. [Citation : 31-05-2014.] <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre-laddiction/risques/polyconsommation/index.html#HautDePage>.
49. **Fédération Internationale Pharmaceutique.** Déclaration de principe de la FIP. Le rôle du pharmacien dans la pharmacovigilance. [En ligne] 08-2006. [Citation : 31-05-2014.] http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=286&table_id=.
50. **ANSM.** Rôle des différents acteurs. www.ansm.sante.fr. [Citation : 31-05-2014.] http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/%28offset%29/3#paragraph_8467.
51. **Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'addictovigilance du Nord-Est (CHU de Nancy).** Bulletin sur la pharmacodépendance n°10. [Citation : 31-05-2014.]

- http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_no10_version_finale_13-12-10-2.pdf.
52. **ANSM.** Pharmacodépendance (Addictovigilance). *www.ansm.sante.fr*. [Citation : 31-05-2014.] <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/%28offset%29/0>.
 53. **CEIP.** *www.centres-pharmacodependance.net*. [Citation : 31-05-2014.] http://www.centres-pharmacodependance.net/actualites_infos/index.html.
 54. **Afssaps.** Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance : Rapport d'activité 2006. Bilan scientifique. *www.ansm.sante.fr*. [En ligne] 2006. [Citation : 31-05-2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0c91baeb77ce84fca10241a5496a9a82.pdf.
 55. **Ordre national des pharmaciens.** *Guide stage 6ème année officine*. 2014.
 56. *www.cram.com*. [En ligne] 2012. [Citation : 31-05-2014.] <http://www.cram.com/flashcards/semaine12-2319046>.
 57. **Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Addictovigilance, Ile de France.** Le rôle des pharmaciens d'officine dans l'addictovigilance. <http://addictovigilance.aphp.fr/>. [Citation : 31-05-2014.] <http://addictovigilance.aphp.fr/pharmaciens-dofficine/>.
 58. **Nau, J-Y.** *Drogues sans ordonnance, mode d'emploi*. 12-11-2013, <http://www.slate.fr/>. A votre santé, le fil bien-être et médecine de slate.
 59. **Roussin, Anne.** *Conférence aux élèves de 6ème année officine*. Faculté de pharmacie de Toulouse. 7 avril 2014.
 60. **ANSM.** Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Compte-rendu de la 98ème réunion du 21 juin 2012. *www.ansm.sante.fr*. [En ligne] 21-06-2012. [Citation : 31-05-2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf.
 61. **Armand C., Thirion X., Saillard C.** *10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002*. 2004. pp. 547-553.
 62. **O'Hayon Naïm R., Escher M.** *Antalgiques en automédication : quels sont les risques ?* 2010, *Revue Médicale Suisse*, pp. 1338-1341.
 63. **PsychoACTIF.** Dextrométhorphan, effets, risques, témoignages. <http://www.psychoactif.org>. [En ligne] 25-05-2014. [Citation : 31-05-2014.] http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Dextrom%C3%A9thorphan%C3%A9%28DXM%29,_effets,_risques,_t%C3%A9moignages#Les_effets_recherch.C3.A9s.
 64. **France info.** La dépendance aux médicaments sans ordonnance. <http://www.franceinfo.fr>. [En ligne] 20-11-2013. [Citation : 31-05-2014.] <http://www.franceinfo.fr/emission/info-sante/2013-2014/la-dependance-aux-medicaments-sans-ordonnance-11-20-2013-12-55>.
 65. **Bulletin du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance.** Abus et dépendance aux médicaments à prescription médicale facultative : une étude pharmacoépidémiologique basée sur la participation de pharmaciens d'officine de Midi-Pyrénées. *www.chu-toulouse.fr*. [En ligne] 12-2009. [Citation : 31-05-2014.] http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Bulletin_CEIP_Dec_2009.pdf.
 66. **Union Nationale des Pharmacies de France.** Le pharmacien d'officine dans le parcours de soins. *www.unpf.org*. [En ligne] 09-07-2009. [Citation : 31-05-2014.]

67. **GOLAY A., Hôpitaux universitaires de Genève.** Education thérapeutique du patient psychiatrique : nouveaux rôles du pharmacien. *http://www.hug-ge.ch/education-therapeutique.* [Citation : 31-05-2014.]
68. **PHILIPPE, Isabelle.** Prescription de médicaments psychotropes : jusqu'où ne pas aller trop loin ? *www.suchtschweiz.ch.* [En ligne] 04-2009. [Citation : 31-05-2014.]
69. **HAS.** Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. *www.has-sante.fr.* [En ligne] 10-2007. [Citation : 14-05-2014.]
70. **HAS.** Avis de la commission de transparence. *www.has-sante.fr.* [Citation : 02-05-2014.] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021138.pdf.](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021138.pdf)

ANNEXES

ANNEXE I :

Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants ».

ANNEXE II :

Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit.

ANNEXE III :

Fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif.

ANNEXE 1 : Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants ».

Source : ANSM

	Flunitrazépam par voie orale Rohypnol®	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale Subutex® et génériques Suboxone®	Clorzépate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale Tranxène 20 mg®	Tianeptine par voie orale Stablon®	Clonazépam par voie orale Rivotril®	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale Temgasic®
Statut	Liste 1					
Conditions de prescription						
Prescripteurs autorisés	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres. Renouvellement par tout médecin	Tout médecin
Ordonnance sécurisée	Obligatoire					
Rédaction de la posologie en toutes lettres	Obligatoire					
Mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance	Oui	Oui	-	-	-	-
Durée maximale de prescription	14 jours	28 jours	28 jours	28 jours	12 semaines	12 mois
Prescription avec délivrance fractionnée	Oui ¹	Oui	-	-	-	-
Mention sur l'ordonnance de la durée de traitement correspondant à chaque fraction¹	7 jours au maximum ¹	7 jours au maximum ¹	-	-	-	-
Renouvellement de la même prescription	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 semaines	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 mois
Chevauchement de prescription	Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur					Chevauchement autorisé

1. Toutefois, le prescripteur peut pour des raisons particulières tenant à la situation des patients, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « Délivrance en une seule fois ».

	Flunitrazépam par voie orale Rohypnol®	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale Subutex® et génériques Suboxone®	Clorzépate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale Tranxène 20 mg®	Tianeptine par voie orale Stablon®	Clonazépam par voie orale Rivotril®	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale Temgasic®
Conditions de délivrance						
Délai de présentation de l'ordonnance²	Absence de délai de carence ²					
Fractionnement de la délivrance	Oui ¹	Oui ¹	-	-	-	-
Durée de traitement délivrable	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	28 jours	28 jours	30 jours	30 jours
Déconditionnement si besoin	Non					
Enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance si ce n'est pas le patient	Obligatoire en plus de l'inscription du nom et de l'adresse du patient-					
Justificatif d'identité si le porteur d'ordonnance n'est pas connu du pharmacien	Obligatoire					
Conservation de l'ordonnance pendant 3 ans	Obligatoire					
Enregistrement des entrées et sorties sur le registre des stupéfiants ou système informatique spécifique	Non					
Conditions de stockage						
Stockage sécurisé	Non					

2. La totalité du traitement peut être délivrée quelque soit la date de présentation de l'ordonnance sous réserve que celle-ci soit valide.

ANNEXE II : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit.

Source : http://www.centres-pharmacovigilance.net/decla/Fiche_de_signalement_pharmacovigilance.pdf

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011*01

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique



PHARMACOVIGILANCE

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ indiquer son N°

Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	---

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5144.19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

ANNEXE III : Fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif.

Source : <http://www.centres-pharmacodependance.net/declarations/declaration/phardep.pdf>

REPUBLIQUE FRANCAISE



PHARMACODEPENDANCE

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif mentionné à l'article R.5219-2 du code de la santé publique

Articles R. 5219-1 à R. 5219-15 du code de la santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU :
Centre de Pharmacodépendance

CACHET du praticien déclarant

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (3 premières lettres) Département de résidence

Age réel/estimé ans Sexe F M Poids Taille
(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciser :
Non Préciser :

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

Antécédents

- **Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :**

- **Antécédents d'abus ou de dépendance :** (préciser antécédents : consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc... quantités consommées par jour et ancienneté)

Description clinique

(être aussi complète que possible ; détailler le mode d'utilisation, par exemple association systématique à l'alcool, etc.)

Gravité :

- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité ou invalidité permanente
- Mise en jeu du pronostic vital
- Décès

Evolution : (si connue)

- décès, préciser date : .../.../.... et cause :
- hospitalisation, préciser date : .../.../....
- séquelles, préciser :
- sevrage, préciser date : .../.../....
- autre, préciser :

(Si suivi prévu par un autre médecin, préciser ses coordonnées) :

BORREL Cécile

LES PSYCHOTROPES EN FRANCE : USAGES, MESUSAGES, RÔLE DU PHARMACIEN.

Toulouse, le 3 octobre 2014

Résumé en français :

11,5 millions, c'est le nombre de français ayant consommé au moins une fois une benzodiazépine en 2012. La France est l'un des premiers pays consommateurs de psychotropes en Europe, malgré certaines zones d'ombre entourant ces molécules. Cette surconsommation voit sa responsabilité partagée entre l'industrie pharmaceutique, les médecins et les patients. Le mésusage s'est ainsi peu à peu installé dans nos moeurs et deux classes de molécules notamment sont concernées : les benzodiazépines et les médicaments de substitution aux opiacés. Le pharmacien a un rôle d'alerte des autorités sanitaires, pour les effets indésirables et les cas d'abus, et de conseils, particulièrement pour la délivrance de médicaments, sans ordonnance, contenant des substances psychoactives. La relation pharmacien/patient est indispensable au bon usage des psychotropes.

Titre en anglais : Psychotropic drugs in France: uses, misuses, the role of the pharmacist.

Résumé en anglais :

11.5 million, this is the number of French people who consumed a benzodiazepine at least once in 2012. Despite some remaining grey areas about these molecules, France is one of the first european psychotropic-consuming countries. Besides the pharmaceutical industry, physicians and patients are also held responsible for this overconsumption. Therefore, misuse has slowly entered our customs and two categories of molecules are particularly of concern: benzodiazepines and opiate substitutes. Here, the role of the pharmacist is, on one hand, to alert health authorities about the undesirable effects and misuses of such substances and on the other hand, to advise - especially on psychoactive-composed-drugs delivery without prescriptions. Consequently, the pharmacist / patient relationship is essential to a proper use of psychotropic drugs.

Discipline administrative : Pharmacie

Mots clés : Psychotropes, surconsommation, mésusages, benzodiazépines, médicaments de substitution aux opiacés.

Université Paul Sabatier - Toulouse 3
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse cedex 9

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN